

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

19(1)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

Артериальная гипертензия
и неблагоприятное течение COVID-19

Артериальная жесткость и минеральная плотность
кости у женщин в постменопаузе

Повреждения миокарда после торакальных
хирургических вмешательств

Антибактериальная терапия и этиологическая
диагностика инфекционного эндокардита

Приверженность лекарственной терапии
при амбулаторном наблюдении

Кишечная микробиота и сердечно-сосудистые
заболевания

Острый коронарный синдром в период пандемии COVID-19

Хроническая сердечная недостаточность
и легочная гипертензия

Аритмогенный пролапс митрального клапана

Фибрилляция предсердий: маркер или фактор риска инсульта

Представлен в Scopus, Web of Science, EMBASE, DOAJ, Ulrich's Periodicals Directory,
Cyberleninka и Российском индексе научного цитирования



www.rpcardio.com

РФК



Кординик®

никорандил

Активатор калиевых каналов, антиангинальное средство

- Снижает количество приступов стенокардии
- Оказывает кардиопротективное действие
- Улучшает качество жизни
- Улучшает прогноз ИБС



Per. № - ЛСР 006552/09

www.nicorandil.ru



ПИК-Фарма

Никорандил включен в рекомендации:

- «Стабильная ишемическая болезнь сердца» Минздрав РФ, 2020
- «Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике»,
- класс рекомендаций I, уровень доказательств B
- «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы:
реабилитация и вторичная профилактика»

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



Российское
кардиологическое общество



Национальный медицинский
исследовательский центр
терапии и профилактической
медицины

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов • Выходит с 2005 г.

Основатели журнала - д.м.н., профессор, академик РАН Рафаэль Гегамович Оганов и д.м.н., профессор Виталий Аркадьевич Рогов

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ 2023; т.19, №1 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2023; v.19, N 1

Журнал зарегистрирован 30.12.2004 и перерегистрирован
Роскомнадзором 16.01.2023 (ПИ № ФС 77 - 82859)

Учредитель – ФГБУ «НМИЦ ТПМ» МЗ РФ

Установочный тираж: 5000. Периодичность: 6 раз в год

Подписные индексы.

Объединенный каталог «Пресса России» – 81306:

– «УРАЛ ПРЕСС»

– интернет-каталог агентства «Книга-Сервис»,

– каталоги стран СНГ

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций
в печатном или электронном виде из журнала «Рациональная
Фармакотерапия в Кардиологии» допускается только с письменного
разрешения учредителя

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет
рекламодатель

Журнал включен в перечень рецензируемых научных журналов
и изданий ВАК (список изданий, входящих в международные
реферативные базы данных)

Представлен в Scopus, Web of Science, EMBASE, DOAJ, Ulrich's
Periodicals Directory, Cyberleninka и Российском индексе научного
цитирования (включен в ядро РИНЦ)

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ за 2021 г. - 1,081

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на сайте
журнала www.rpcardio.com и на сайте Научной Электронной
Библиотеки www.elibrary.ru

Адрес редакции:

101990, Москва, Петроверигский пер., 10, каб. 330

Тел. +7 (499) 553-68-10. E-mail: otsec@sticom.ru

Editorial office address:

Petroverigsky per. 10, room 330. Moscow 101990

Ph. +7 (499) 553-68-10. E-mail: otsec@sticom.ru

Отпечатано:

ООО «Издательство Проспект»

121471, г. Москва, ул. Рязиновская, д. 51А, стр. 1

Издатель:

ООО «СИЛИЦА-ПОЛИГРАФ»

119049, г. Москва, ул. Шаболовка, 23-25А.

Тел.: +7 (495) 585 44 15 (размещение рекламы)

E-mail: vasilyev.rfc@yandex.ru, URL: www.rosocardio.ru

Директор по маркетингу и продажам **Marketing and Sales Manager**

Васильева И.В. Vasilyeva I.V.

Дизайн, верстка **Design, desktop publishing**

Меликян Т.Г. Melikyan T.G.

Создание и поддержка сайта **Web site is supported by**

NEICON (лаборатория Elpub) NEICON (Elpub lab)

На платформе PKP OJS Powered by PKP OJS

Номер подписан в печать 02 марта 2023 г. Цена свободная.

© РФК, 2005-2023

Главный редактор

Бойцов С.А.

Editor-in-Chief

Boytsov S.A.

Заместители главного редактора

Драпкина О.М.

Марцевич С.Ю.

Шальнова С.А.

Deputies Editor-in-Chief

Drapkina O.M.

Martsevich S.Yu.

Shalnova S.A.

Выпускающий редактор

Лишута А.С.

Scientific Editor

Lishuta A.S.

Ответственный секретарь

Бутина Е.К.

Executive Editor

Butina E.K.

Редакционная коллегия

Аничков Д.А. (Москва)

Ахмеджанов Н.М. (Москва)

Бурцев В.И. (Москва)

Васюк Ю.А. (Москва)

Вардас П. (Ираклион, Греция)

Гиляревский С.Р. (Москва)

Горбунов В.М. (Москва)

Деев А.Д. (Москва)

Дошчидин В.Л. (Москва)

Задонченко В.С. (Москва)

Закирова А.Н. (Уфа)

Калинина А.М. (Москва)

Кобалава Ж.Д. (Москва)

Конради А.О. (Санкт-Петербург)

Концевая А.В. (Москва)

Курбанов Р. Д. (Ташкент, Узбекистан)

Кутишенко Н.П. (Москва)

Кухарчук В.В. (Москва)

Лопатин Ю.М. (Волгоград)

Лукиянов М.М. (Москва)

Мартынов А.И. (Москва)

Матюшин Г.В. (Красноярск)

Мрочек А.Г. (Минск, Беларусь)

Напалков Д.А. (Москва)

Небиеридзе Д.В. (Москва)

Олейников В.Э. (Пенза, Россия)

Перова Н.В. (Москва, Россия)

Погосова Н.В. (Москва)

Подзолков В.И. (Москва)

Поздняков Ю.М. (Жуковский)

Попович М.И. (Кишинев, Молдова)

Пуска П. (Хельсинки, Финляндия)

Раджеш Раджан (Индия)

Савенков М.П. (Москва)

Смирнова М.И. (Москва)

Сычев Д.А. (Москва)

Ткачева О.Н. (Москва)

Цинамдзгвришвили Б.В. (Тбилиси, Грузия)

Чазова И.Е. (Москва)

Шалаев С.В. (Тюмень)

Шостак Н.А. (Москва)

Якусевич В.В. (Ярославль)

Якушин С.С. (Рязань)

Editorial Board

Anichkov D.A. (Moscow)

Akhmedzhanov N.M. (Moscow)

Burtsev V.I. (Moscow)

Vasyuk Yu.A. (Moscow)

Vardas P. (Heraklion, Greece)

Gilyarevskiy S.R. (Moscow)

Gorbunov V.M. (Moscow)

Deev A.D. (Moscow)

Doshchitsin V.L. (Moscow)

Zadionchenko V.S. (Moscow)

Zakirova A.N. (Ufa)

Kalinina A.M. (Moscow)

Kobalava Z.D. (Moscow)

Konradi A.O. (St-Petersburg)

Kontsevaya A.V. (Moscow)

Kurbanov R.D. (Tashkent, Uzbekistan)

Kutishenko N.P. (Moscow)

Kukharchuk V.V. (Moscow)

Lopatin Yu.M. (Volgograd)

Loukianov M.M. (Moscow)

Martynov A.I. (Moscow)

Matyushin G.V. (Krasnoyarsk)

Mrochek A.G. (Minsk, Belarus)

Napalkov D.A. (Moscow)

Nebieridze D.V. (Moscow)

Oleynikov V.E. (Penza, Russia)

Perova N.V. (Moscow)

Pogosova N.V. (Moscow)

Podzolkov V.I. (Moscow)

Pozdnyakov Yu.M. (Zhukovsky)

Popovich M.I. (Kishinev, Moldova)

Puska P. (Helsinki, Finland)

Rajesh Rajan (India)

Savenkov M.P. (Moscow)

Smirnova M.I. (Moscow)

Sychev D.A. (Moscow)

Tkacheva O.N. (Moscow)

Tsinamdzgvrishvili B.V. (Tbilisi, Georgia)

Chazova I.Ye. (Moscow)

Shalaev S.V. (Tyumen)

Shostak N.A. (Moscow)

Yakusevich V.V. (Yaroslavl)

Yakushin S.S. (Ryazan)

С Правилами публикации авторских материалов в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» можно ознакомиться на сайте www.rpcardio.com (раздел «Для авторов»). Все статьи, поступающие в редакцию для публикации, проверяются на плагиат

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Артериальная гипертензия и неблагоприятное течение COVID-19 среди госпитализированных больных: данные когортного исследования из России

Подзолков В.И., Брагина А.Е., Тарзимова А.И.,
Васильева Л.В., Огибенина Е.С., Быкова Е.Е.,
Шведов И.И., Иванников А.А., Дружинина Н.А.4

Ассоциации артериальной жесткости и минеральной плотности кости у женщин в постменопаузальный период

Исайкина О.Ю., Скрипникова И.А., Колчина М.А.,
Косматова О.В., Новиков В.Е., Цориев Т.Т.11

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Частота и выраженность острого повреждения миокарда после торакальных хирургических вмешательств: эффекты никорандила

Протасов К.В., Барахтенко О.А., Батунова Е.В.,
Распутина Е.А.17

Активность воспаления у больных с ишемической болезнью сердца и необструктивным поражением коронарных артерий

Пахтусов Н.Н., Юсупова А.О., Лишута А.С.,
Слепова О.А., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н.26

Влияние антибактериальной терапии на чувствительность методов этиологической диагностики у оперированных пациентов с инфекционным эндокардитом

Котова Е.О., Моисеева А.Ю., Кобалава Ж.Д.,
Домонова Э.А., Писарюк А.С., Сильвейстрова О.Ю.,
Кахкцян П.В., Владимиров В.В.34

Анализ применения ингибиторов PCSK9 в клинической практике

Волкова С.Ю., Боярская Л.А., Торопыгин П.Ю.,
Морозов И.А., Боярская Е.А.43

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Изучение приверженности лекарственной терапии на различных этапах амбулаторного наблюдения у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда (данные регистра ПРОФИЛЬ-ИМ)

Калайджян Е.П., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В.,
Сичинава Д.П., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М.50

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

Arterial Hypertension and Severe COVID-19 in Hospitalized Patients: Data from a Cohort Study

Podzolkov V.I., Bragina A.E., Tarzimanova A.I.,
Vasilyeva L.V., Ogibenina E.S., Bykova E.E.,
Shvedov I.I., Ivannikov A.A., Druzhinina N.A.4

Associations of Arterial Stiffness and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women

Isaykina O.Yu., Skripnikova I.A., Kolchina M.A.,
Kosmatova O.V., Novikov V.E., Tsoriev T.T.11

NOTES FROM PRACTICE

Incidence and Severity of Acute Myocardial Injury after Thoracic Surgery: Effects of Nicorandil

Protasov K.V., Barahenko O.A., Batunova E.V.,
Rasputina E.A.17

Inflammatory Activity in Patients with Obstructive and Non-obstructive Coronary Artery Disease

Pakhtusov N.N., Yusupova A.O., Lishuta A.S.,
Slepova O.A., Privalova E.V., Belenkov Yu.N.26

Effect of Antibiotic Therapy on the Sensitivity of Etiological Diagnostic Methods in Patients with Infective Endocarditis after Surgery

Kotova E.O., Moiseeva A.Yu., Kobalava Zh.D.,
Domonova E.A., Pissaruk A.S., Silvestrova O.Yu.,
Kakhktsyan P.V., Vladimirov V.V.34

Analysis of The Use of PCSK9 Inhibitors in Clinical Practice

Volkova S.Yu., Boyarskaya L.A., Toropygin P.Yu.,
Morozov I.A., Boyarskaya E.A.43

PAGES OF RUSSIAN NATIONAL SOCIETY OF EVIDENCE-BASED PHARMACOTHERAPY

The Study of Adherence to Drug Therapy at the Stage of Outpatient Follow-up in Patients with Acute Myocardial Infarction (Data from the PROFIL-IM Registry)

Kalaydzhyan E.P., Kutishenko N.P., Lukina Yu.V.,
Sichinava D.P., Martsevich S.Yu., Drapkina O.M.50

СМЕЖНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ

Кишечная микробиота и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы влияния и возможности коррекции	
Горбенко А.В., Скирденко Ю.П., Андреев К.А., Федорин М.М., Николаев Н.А., Ливзан М.А.	58

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Острый коронарный синдром в период пандемии новой коронавирусной инфекции	
Драпкина О.М., Кравченко А.Я., Будневский А.В., Концевая А.В., Овсянников Е.С., Дробышева Е.С.	65
Хроническая сердечная недостаточность и легочная гипертензия: трудности оценки прогноза и возможные решения	
Мареева В.А., Клименко А.А., Шостак Н.А.	71
Аритмогенный пролапс митрального клапана: новые угрозы известного заболевания	
Кужель Д.А., Матюшин Г.В., Савченко Е.А.	77
Фибрилляция предсердий: маркер или фактор риска развития инсульта	
Татарский Б.А., Напалков Д.А.	83

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Случай успешного медикаментозного лечения желудочковой тахикардии у пациента с ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью	
Рыньгач Е.А., Татарина А.А., Жабина Е.С., Жданова О.Н., Трешкур Т.В.	89
Купирование персистирующего атипичного трепетания предсердий: опыт применения ниферидила	
Захарьян Е.А., Шатов Д.В., Поворозный А.О., Буяр Т.Б.	96
Значение безопасности антикоагулянтной терапии у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий и высоким риском кровотечений: акцент на ривароксабан	
Воробьева Н.М., Ткачёва О.Н.	101

ASSOCIATED PROBLEMS OF CARDIOLOGY

Microbiota and Cardiovascular Diseases: Mechanisms of Influence and Correction Possibilities	
Gorbenko A.V., Skirdenko Y.P., Andreev K.A., Fedorin M.M., Nikolaev N.A., Livzan M.A.	58

POINT OF VIEW

Acute Coronary Syndrome during the Pandemic New Coronavirus Infection	
Drapkina O.M., Kravchenko A.Ya., Budnevskiy A.V., Kontsevaya A.V., Ovsyannikov E.S., Drobysheva E.S.	65
Chronic Heart Failure and Pulmonary Hypertension: Difficulties in Assessment of Prognosis and Potential Solutions	
Mareyeva V.A., Klimenko A.A., Shostak N.A.	71
Arrhythmic Mitral Valve Prolapse: New Menaces of the Known Disease	
Kuzhel D.A., Matyushin G.V., Savchenko E.A.	77
Atrial Fibrillation: a Marker or Risk Factor for Stroke	
Tatarsky B.A., Napalkov D.A.	83

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

A Case of Successful Medical Treatment of Ventricular Tachycardia in a Patient With Ischemic Heart Disease and Heart Failure	
Ryngach E.A., Tatarinova A.A., Zhabina E.S., Zhdanova O.N., Treshkur T.V.	89
Relief of persistent atypical atrial flutter: experience with the use of niferidil	
Zakharyan E.A., Shatov D.V., Povoroznyj A.O., Bujar T.B.	96
Value of Safety of Anticoagulant Therapy in Elderly Patient with Atrial Fibrillation and High Risk of Bleeding	
Vorobyeva N.M., Tkacheva O.N.	101

Артериальная гипертензия и неблагоприятное течение COVID-19 среди госпитализированных больных: данные когортного исследования из России

Подзолков В.И., Брагина А.Е.*, Тарзиманова А.И., Васильева Л.В., Огибенина Е.С., Быкова Е.Е., Шведов И.И., Иванников А.А., Дружинина Н.А.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Цель. Оценить ассоциацию артериальной гипертензии (АГ) с тяжелыми формами и летальными исходами новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Материал и методы. В ретроспективное когортное исследование были включены взрослые пациенты (≥ 18 лет), госпитализированные в Университетскую клиническую больницу №4 Сеченовского Университета (Москва, Россия) в период с 08 апреля 2020 г. по 19 ноября 2020 г. с клинически или лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19. Первичной конечной точкой была госпитальная смертность от всех причин. Вторичные конечные точки включали госпитализацию в отделение интенсивной терапии (ОИТ) и инвазивную вентиляцию легких (ИВЛ). Для оценки независимой связи между факторами риска и конечными точками была выполнена множественная логистическая регрессия.

Результаты. Всего в исследование было включено 1637 пациентов, из них 848 (51,8%) – мужчины. Медиана возраста составила 59 (48; 70) лет. 55,9% пациентов ($n=915$) имели ранее установленный диагноз АГ. У больных АГ по данным компьютерной томографии органов грудной клетки отмечалось значимо более тяжелое поражение легких, а также более низкая сатурация кислорода (SpO_2). Многие из них были госпитализированы в отделение интенсивной терапии и переведены на ИВЛ. В группе АГ также была более высокая смертность. Возраст, наличие АГ, уровни глюкозы и С-реактивного белка (СРБ), а также сниженное количество тромбоцитов были независимо связаны со смертностью, при этом АГ имела самую сильную связь [отношение шансов (ОШ) 1,827, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,174-2,846; $p=0,008$]. Возраст, наличие АГ, количество нейтрофилов, количество тромбоцитов, уровни глюкозы и СРБ были независимо связаны с госпитализацией в ОИТ, при этом АГ имела самую сильную связь (ОШ 1,595, 95% ДИ 1,178-2,158; $p=0,002$). Возраст, наличие АГ, уровни глюкозы и СРБ, а также сниженное количество тромбоцитов были независимо связаны с необходимостью проведения ИВЛ, при этом АГ имела самую сильную связь (ОШ 1,703, 95% ДИ 1,151-2,519; $p=0,008$). Частота проведения ИВЛ была выше в группе АГ по сравнению с группой без АГ.

Заключение. АГ может быть независимым предиктором тяжелого течения COVID-19 и неблагоприятных исходов, а именно смерти, госпитализации в ОИТ и ИВЛ у госпитализированных пациентов.

Ключевые слова: COVID-19, артериальная гипертензия, смертность, факторы риска.

Для цитирования: Подзолков В.И., Брагина А.Е., Тарзиманова А.И., Васильева Л.В., Огибенина Е.С., Быкова Е.Е., Шведов И.И., Иванников А.А., Дружинина Н.А. Артериальная гипертензия и неблагоприятное течение COVID-19 среди госпитализированных больных: данные когортного исследования из России. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2023;19(1):4-10. DOI:10.20996/1819-6446-2023-01-10.

Arterial Hypertension and Severe COVID-19 in Hospitalized Patients: Data from a Cohort Study

Podzolkov V.I., Bragina A.E.*, Tarzimanova A.I., Vasilyeva L.V., Ogibeniina E.S., Bykova E.E., Shvedov I.I., Ivannikov A.A., Druzhinina N.A. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Aim. To assess the association of hypertension with the severe forms and fatal outcomes of Coronavirus disease 2019 (COVID-19).

Material and Methods. This retrospective cohort study involved adult patients (≥ 18 years old), admitted to the University hospital №4 of Sechenov University (Moscow, Russia) between 08 April 2020 and 19 November 2020 with clinically diagnosed or laboratory-confirmed COVID-19. The cohort included 1637 patients. The primary outcome was all-cause in-hospital mortality. The secondary outcomes included intensive care unit admission (ICU) and invasive ventilation. Multiple logistic regression was performed to assess the independent association between risk factors and endpoints.

Results. A total of 1637 patients were included in the study. 51.80% ($n=848$) of the subjects were males. The median age was 59.0 (48.0; 70.0) years and 55.90% ($n=915$) had pre-existing diagnosis of hypertension. Patients with hypertension had significantly more severe lung injury based on chest CT scan findings as well as lower oxygen saturation (SpO_2). More of them were admitted to ICU and placed on invasive ventilation. The hypertension group also had higher mortality. Age, hypertension, glucose, C-reactive protein and decreased platelet count were independently associated with mortality, hypertension having the strongest association (OR 1.827, 95% CI 1.174-2.846, $p=0.008$). Age, hypertension, neutrophil count, platelet count, glucose, and CRP were independently associated with ICU admission, with hypertension having the strongest association (OR 1.595, 95% CI 1.178-2.158, $p=0.002$). Age, hypertension, glucose, CRP and decreased platelet count were independently associated with invasive ventilation, with hypertension having the strongest association (OR 1.703, 95% CI 1.151-2.519, $p=0.008$). Based on the multiple logistic regression models, odds of death, ICU admission, and invasive ventilation were higher in the hypertension group as compared to the group without hypertension.

Conclusion. Hypertension can be an independent predictor of severe COVID-19 and adverse outcomes, namely death, ICU admission, and invasive ventilation in hospitalized patients.

Keywords: COVID-19, hypertension, mortality, risk factors.

For citation: Podzolkov V.I., Bragina A.E., Tarzimanova A.I., Vasilyeva L.V., Ogibeniina E.S., Bykova E.E., Shvedov I.I., Ivannikov A.A., Druzhinina N.A. Arterial Hypertension and Severe COVID-19 in Hospitalized Patients: Data from a Cohort Study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2023;19(1):4-10. DOI:10.20996/1819-6446-2023-01-10.

Received/Поступила: 22.08.2022

Accepted/Принята в печать: 03.10.2022

* Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):
anna.bragina@mail.ru

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции 2019 г. (COVID-19) не сбавляет обороты по всему миру, несмотря на разрабатываемые подходы к лечению, профилактике и проводимую вакцинацию населения. Глобальные показатели распространенности (более 200 млн.) при уровне летальности 2,2%, данные о длительно сохраняющихся симптомах после острой фазы заболевания, социальное дистанцирование определяют значение COVID-19 не только для формирования статистических показателей, но и влияют на качество жизни населения в мире [1]. В руководстве Европейского независимого фонда ангиологии и сосудистой медицины (European Independent Foundation in Angiology/Vascular Medicine) пациенты с артериальной гипертензией (АГ), а также с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), ожирением и сахарным диабетом (СД), отнесены в группу высокого риска тяжелого и критического течения коронавирусной инфекции, и в отношении них были предложены специальные подходы к наблюдению и лечению [2].

Вопрос о роли АГ в качестве фактора риска тяжелого течения и неблагоприятных исходов COVID-19 является предметом изучения в крупных исследованиях и мета-анализах. С одной стороны, АГ является одним из наиболее часто встречающихся фоновых заболеваний у больных COVID-19: по данным различных источников от 15 до 56% пациентов имели высокие цифры АД [3-8]. В ряде мета-анализов, проведенных в начале пандемии, продемонстрирована высокая предиктивная значимость АГ. Так, в работе G. Lippi (13 исследований, 2893 пациента) АГ была связана с увеличением риска развития тяжелого COVID-19 и смертности от него практически в 2,5 раза [9]. Сходные результаты получены еще в нескольких работах [3-5, 10-12]. С другой стороны, в более поздних публикациях высказывалась критика методов статистической обработки, примененных в данных работах [4]. В связи с этим Азиатское общество по борьбе с сердечно-сосудистыми осложнениями АГ (The Hypertension Cardiovascular Outcome Prevention and Evidence in Asia (HOPE Asia) Network) в своем руководстве провело обзор имеющихся данных и предложило учитывать следующие факторы неблагоприятного течения и исхода COVID-19, исключив из них АГ: сахарный диабет, курение, сердечно-сосудистые заболевания (сердечная недостаточность, инсульт, стенокардия, инфаркт миокарда), хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая болезнь почек, онкологические заболевания (особенно при проведении химио и лучевой терапии) [13]. Тем не менее, в нескольких мета-анализах была подтверждена связь АГ с более тяжелым прогнозом COVID-19. По данным китайских исследователей среди критически больных и умерших доля пациентов с АГ была значимо выше

[14]. Еще в одном мета-анализе результатов 34 исследований была также подтверждена роль АГ в развитии более тяжелых форм COVID-19 [15]. Крупных исследований влияния артериальной гипертензии на исходы COVID-19 у населения России не проводилось.

Выполненные на данный момент исследования показали противоречивые результаты в отношении вопроса, можно ли считать АГ независимым фактором риска тяжелого течения COVID-19, и тот факт, что она остается преобладающим заболеванием в популяции, делает изучение этого вопроса актуальным [16-21].

Цель исследования – оценить ассоциацию АГ с тяжелыми формами и летальными исходами COVID-19).

Материал и методы

Было проведено ретроспективное исследование по данным выписных эпикризов больных, прошедших стационарное лечение в Университетской клинической больнице №4 Сеченовского университета в период с 08 апреля по 19 ноября 2020 г., с лабораторно подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 (U07.1 по Международной классификации болезней десятого пересмотра), или клинически диагностированной (U07.2) при недоступном или отрицательном результате теста полимеразной цепной реакции SARS-CoV-2. В исследуемую когорту вошли 1637 пациентов. Данные (включая ранее существовавший диагноз АГ) были собраны из медицинской документации и электронной базы данных больницы. Об этом исследовании ранее сообщалось в публикации, в которой изучался другой аспект проблемы [22]. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом Сеченовского университета 18 февраля 2021 г. (протокол № 04–21). От необходимости получения информированного согласия отказались в связи с ретроспективным характером исследования.

Степень тяжести COVID-19 оценивалась по объему поражения легочной ткани [23]. Первичной конечной точкой стал летальный исход. В качестве вторичных конечных точек использовались: потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОИТ).

Статистический анализ результатов проводился с использованием программного пакета Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Данные представлены в виде средних значений и среднеквадратического отклонения или медианы и межквартильного интервала. Распространенность признака в популяции выражены в процентном соотношении. При сравнении групп для измерения уровня значимости различий использовался непараметрический метод Манна-Уитни. Статистическая значимость различий между качественными показателями оценивалась с помощью критерия χ^2 .

С целью оценки связи между наличием АГ и летальным исходом с учетом других возможных факторов риска была построена множественная логистическая регрессионная модель, куда включались только те параметры, для которых значение площади под ROC кривой (AUC) было значимо больше 0,5 [то есть 95% доверительный интервал (ДИ) не содержал 0,5]. Для оценки силы связи были рассчитаны отношения шансов (ОШ) с 95% ДИ, где показатель ОШ для непрерывных переменных означает во сколько раз возрастает риск летального исхода при увеличении переменной на 1 единицу измерения, а для категориальной переменной «наличие АГ» – увеличение риска в группе пациентов с АГ. За уровень статистической значимости был принят $p < 0,05$.

Результаты

В исследование включили 1637 пациентов [848 (51,8%) мужчин и 789 (49,2%) женщин, средний возраст составил $58,8 \pm 16,1$ лет].

915 пациентов (55,90%) имели АГ, у 722 пациентов (44,10%) повышения АД не было.

55,90% пациентов ($n=915$) имели ранее существовавший диагноз артериальной гипертензии [2,95% ($n=27$) – 1-я стадия; 33,44% ($n=306$) – 2-я стадия и 63,61% ($n=582$) – 3-я стадия]. Из них 99 пациентов (10,82%) антигипертензивную терапию не получали, 67 (7,32%) получали монотерапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, 54 (5,90%)

– блокаторами рецепторов ангиотензина, 93 (10,16%) – β -адреноблокаторами, 20 (2,19%) – блокаторами кальциевых каналов, 7 (0,77%) – диуретиками, 3 (0,33%) – моксонидином, а 346 (37,81%) – комбинированную терапию. Информация о терапии 226 пациентов с АГ отсутствовала. 657 (71,80%) участников с АГ имели при поступлении систолическое АД (САД) < 140 мм рт.ст. и диастолическое АД (ДАД) < 80 мм рт.ст.

Характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Пациенты с АГ были старше, среди них было больше женщин, они дольше находились в стационаре, чаще курили, имели более высокие значения индекса массы тела (ИМТ), систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) при поступлении, более высокие уровни нейтрофилов, С-реактивного белка (СРБ) и глюкозы в крови.

У пациентов с АГ было значимо более тяжелое поражение легких по КТ, чаще встречались сниженные значения сатурации крови кислородом, им чаще требовалось лечение в условиях ОИТ, проведение ИВЛ. В этой группе чаще фиксировались летальные исходы (табл. 2).

Прогностическое значение АГ в отношении летального исхода оценивалась с помощью построения ROC-кривой с расчетом AUC, стандартной ошибки (SE) и 95% ДИ (табл. 3).

Со смертностью были связаны такие факторы риска как возраст, наличие АГ, САД при поступлении, коли-

Table 1. Baseline characteristics of patients

Таблица 1. Характеристики пациентов

Параметр	Все пациенты ($n=1637$)	Пациенты с АГ ($n=915$)	Пациенты без АГ ($n=722$)	p-value
Возраст, лет	59 (48; 70)	67 (58; 78)	48 (39; 58)	0,000
Мужчины, n (%)	848 (51,80)	417 (45,60)	431 (59,70)	0,000
Длительность госпитализации, дни	14,0 (12,0; 17,0)	14,0 (12,0; 18,0)	14,0 (11,0; 17,0)	0,003
Курение в анамнезе, n (%)	294 (31,68)	192 (20,98)	102 (14,13)	0,001
ИМТ, $кг/м^2$	29,7 (25,6; 34,6)	31,2 (27,3; 35,4)	27,8 (24,8; 31,2)	0,000
САД, мм рт.ст.	121,0 (117,0; 130,0)	126,0 (120,0; 135,0)	120,0 (115,0; 130,0)	0,000
ДАД, мм рт.ст.	80,0 (71,0; 80,0)	80,0 (73,0; 80,0)	80,0 (70,0; 80,0)	0,000
ЧСС, уд/мин	90,0 (80,0; 98,0)	90,0 (80,0; 97,0)	90,0 (82,0; 98,0)	0,015
СД, n (%)	294 (17,96%)	244 (26,84%)	50 (6,97%)	0,000
SpO_2 , %	95,0 (92,0; 96,0)	94,0 (92,0; 96,0)	95,0 (93,0; 97,0)	0,000
Нейтрофилы, $\times 10^9/л$	3,52 (2,50; 5,10)	3,65 (2,59; 5,31)	3,40 (2,40; 4,90)	0,008
Нейтропения ($< 1,5 \times 10^9/л$), n (%)	97 (5,93)	54 (5,90)	43 (5,96)	0,922
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	219,0 (168,0; 292,0)	214,0 (164,0; 292,0)	224,0 (173,0; 292,0)	0,056
Тромбоцитопения ($< 100 \times 10^9/л$), n (%)	42 (2,57)	28 (2,40)	14 (1,94)	0,164
СРБ, мг/л	44,1 (13,6; 107,4)	51,0 (16,9; 120,0)	37,0 (9,2; 90,6)	0,000
Глюкоза, ммоль/л	5,10 (4,60; 6,00)	5,30 (4,70; 6,40)	4,91 (4,50; 5,60)	0,000
СКФ (CKD-EPI), мл/мин/1,73 m^2	69,0 (54,5; 81,6)	60,6 (48,5; 72,9)	77,5 (68,4; 88,0)	0,000

SpO_2 – насыщение гемоглобина кислородом, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, СКФ (CKD-EPI) – скорость клубочковой фильтрации, определенная по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, СД – сахарный диабет, СРБ – С-реактивный белок, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Table 2. Comparison of the course of COVID-19 in the presence or absence of hypertension
Таблица 2. Сравнение течения COVID-19 в зависимости от наличия и отсутствия АГ

Параметр	Пациенты с АГ (n=915)	Пациенты без АГ (n=722)	p
Степень тяжести поражения легких по данным КТ, n (%):			
• 0 (нет поражения);	7 (0,77)	16 (2,23)	0,000
• 1 (легкая);	210 (23,02)	200 (27,75)	
• 2 (средней степени);	408 (44,60)	361 (49,93)	
• 3 (тяжелая);	243 (26,54)	129 (17,85)	
• 4 (критическая)	47 (5,07)	16 (2,23)	
SpO ₂ < 90%, n (%)	114 (12,46)	37 (5,13)	0,000
Лечение в ОИТ, n (%)	134 (14,64)	26 (3,60)	0,000
Проведение ИВЛ, n (%)	86 (9,40)	12 (1,66)	0,000
Летальный исход, n (%)	97 (10,60)	8 (1,11)	0,000

SpO₂ – насыщение гемоглобина кислородом, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, КТ – компьютерная томография, ОИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

Table 3. Univariate logistic regression all-cause in-hospital mortality

Таблица 3. Результаты однофакторного логистического регрессионного анализа внутрибольничной смертности от всех причин

Parameter	Однофакторное ОШ	95% ДИ	p	AUC	SE	95% ДИ
Возраст	1,084	1,067-1,102	0,000	0,794	0,023	0,773-0,813
Мужской пол	0,972	0,798-1,185	0,779	0,507	0,029	0,483-0,532
Наличие АГ	3,253	2,261-4,681	0,000	0,695	0,021	0,672-0,717
САД при поступлении	0,982	0,969-0,996	0,012	0,540	0,032	0,515-0,564
Уровень нейтрофилов в крови	1,140	1,093-1,190	0,000	0,675	0,034	0,652-0,698
Уровень тромбоцитов в крови	0,996	0,994-0,998	0,001	0,635	0,031	0,611-0,658
Уровень глюкозы в сыворотке крови	1,112	1,053-1,174	0,000	0,663	0,035	0,639-0,687
СРБ	1,011	1,009-1,013	0,000	0,786	0,024	0,765-0,806
СКФ (CKD-EPI)	0,956	0,945-0,966	0,000	0,729	0,030	0,706-0,751
SpO ₂	0,838	0,804-0,873	0,000	0,738	0,028	0,684-0,792

ОШ – отношение шансов, AUC – площадь под кривой, SE – standard error, ДИ – доверительный интервал, АГ – артериальная гипертензия, САД – систолическое АД, СРБ – С-реактивный белок, СКФ (CKD-EPI) – скорость клубочковой фильтрации, определенная по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

чество нейтрофилов, количество тромбоцитов, глюкоза, СРБ, расчетная СКФ (CKD-EPI), SpO₂. Максимальное прогностическое значение с большими значениями площади под ROC-кривой обладали такие факторы как наличие АГ, возраст, СРБ, SpO₂ и сниженная СКФ.

С целью оценки связи между наличием АГ и летальным исходом с учетом других возможных предикторов была построена множественная логистическая регрессионная модель (табл. 4).

Значимыми предиктивными факторами оказались возраст, наличие АГ, уровень, тромбоцитов, глюкозы, СРБ в крови и SpO₂, причем наибольшая сила связи с летальным исходом была выявлена для наличия АГ. Значение площади под кривой ROC для данной регрессионной модели составило 0,914 (SE 0,016; 95% ДИ 0,884-0,945).

С госпитализацией в ОИТ были связаны факторы риска, включающие возраст, мужской пол, наличие АГ, количество нейтрофилов и тромбоцитов, уровень глюкозы, СРБ, SpO₂ и рСКФ (CKD-EPI). Наиболее прогностически значимыми переменными с самой высокой AUC были СРБ (ОШ 1,014; 95% ДИ 1,012-1,016;

p=0,000; AUC 0,830), количество нейтрофилов (ОШ 1,232; 95% ДИ 1,179-1,289; p=0,000; AUC 0,714), возраст (ОШ 1,046, 95% ДИ 1,034-1,058; p=0,000; AUC 0,689), глюкоза (ОШ 1,156, 95% ДИ 1,097-1,217; p=0,000; AUC 0,667), SpO₂ (ОШ 0,802, 95% ДИ 0,770-0,835; p=0,000; AUC 0,728) и наличие АГ (ОШ 2,143, 95% ДИ 1,727-2,660; p=0,000; AUC 0,654).

Модель множественной логистической регрессии продемонстрировала, что возраст, наличие АГ, количество нейтрофилов, количество тромбоцитов, уровни глюкозы, СРБ и SpO₂ были независимо связаны с госпитализацией в ОИТ, при этом АГ имела самую сильную связь (ОШ 1,495, 95% ДИ 1,099-2,036, p=0,011). AUC для этой регрессионной модели составила 0,894 (SE 0,013; 95% ДИ 0,870-0,920).

Однофакторный логистический регрессионный анализ и анализ ROC-кривой показали, что возраст, наличие АГ, количество нейтрофилов, количество тромбоцитов, уровни глюкозы, СРБ, SpO₂ и рСКФ (CKD-EPI) были связаны с ИВЛ. Наиболее прогностически значимыми переменными с самой высокой AUC были

Table 4. Results of multiple logistic regression analysis examining the association of variables with mortality

Таблица 4. Результаты множественной логистической регрессионной модели в отношении летального исхода

Parameter	Estimate	SE	ОШ	95% ДИ	p
Возраст	0,078	0,013	1,081	1,053-1,109	0,000
Наличие АГ	0,559	0,230	1,750	1,114-2,748	0,015
САД при поступлении	-0,014	0,009	1,733	0,969-1,002	0,094
Уровень нейтрофилов в крови	0,028	0,028	1,028	0,973-1,086	0,321
Уровень тромбоцитов в крови	-0,004	0,001	0,996	0,993-0,999	0,003
Уровень глюкозы в сыворотке крови	0,068	0,029	1,070	1,010-1,133	0,021
СРБ	0,009	0,001	1,009	1,006-1,012	0,000
СКФ (CKD-EPI)	-0,003	0,007	0,997	0,983-1,011	0,698
SpO ₂	-0,137	0,026	0,872	0,828-0,918	0,000

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, АГ – артериальная гипертензия, САД – систолическое АД, СРБ – С-реактивный белок, СКФ (CKD-EPI) – скорость клубочковой фильтрации, определенная по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

уровень СРБ (ОШ 1,013; 95% ДИ 1,011-1,015; $p=0,000$; AUC 0,823), возраст (ОШ 1,056; 95% ДИ 1,041-1,072; $p=0,000$; AUC 0,723), уровень глюкозы (ОШ 1,136, 95% ДИ 1,073-1,201; $p=0,000$; AUC 0,685), рСКФ (CKD-EPI) (ОШ 1,035, 95% ДИ 1,024–1,046; $p=0,000$; AUC 0,680), SpO₂ (ОШ 0,834, 95% ДИ 0,800-0,870; $p=0,000$; AUC 0,726) и наличие АГ (ОШ 2,477, 95% ДИ 1,824-3,365; $p=0,000$; AUC 0,669).

На модели множественной логистической регрессии показано, что возраст, наличие АГ, уровень глюкозы, СРБ, сниженное количество тромбоцитов и SpO₂ были независимо связаны с ИВЛ, при этом АГ имела самую сильную связь (ОШ 1,642, 95% ДИ 1,107-2,435, $p=0,014$). AUC для этой регрессионной модели было 0,892 (SE 0,018; 95% ДИ 0,856-0,927).

Основываясь на моделях множественной логистической регрессии, шансы смерти, госпитализации в ОИТ и ИВЛ были выше в группе с АГ по сравнению с группой без АГ (рис. 1).

Обсуждение

В проанализированной когорте больных, проходивших стационарное лечение по поводу COVID-19, более половины имели АГ. Наличие АГ было связано с более неблагоприятным течением заболевания: более тяжелым поражением легких по данным КТ, более частой потребностью в лечении в условиях ОИТ, проведении ИВЛ, большей частотой летальных исходов.

В качестве критики ранних исследований предиктивной значимости АГ при COVID-19 приводилось отсутствие поправки на возрастной фактор. Оппонентами высказывалось мнение о том, что люди старше возрастных чаще имеют АГ, что и является причиной выявлявшихся связей. В нашем исследовании проводилась оценка предиктивной значимости АГ в отношении летального исхода у госпитализированных больных с учетом возраста, а также пола, исходных уровней САД, нейтрофилов, тромбоцитов, глюкозы, СРБ и СКФ. Среди госпитализированных больных наибольшей предиктивной способностью обладали такие факторы как возраст, СРБ, СКФ и наличие АГ. Проведенная мно-

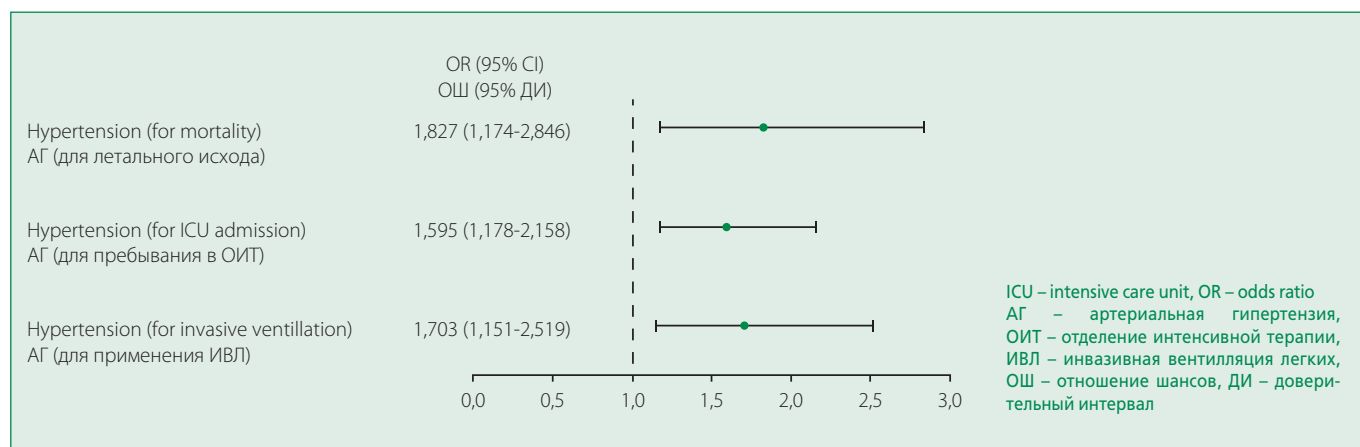


Figure 1. Odds ratios for association of hypertension with mortality, ICU admission and invasive ventilation, based on multiple logistic regression models. Box-plot indicates odds ratio and 95% confidence interval.

Рисунок 1. Отношения шансов для АГ в логистических регрессионных моделях

жественная логистическая регрессия со включением этих факторов подтвердила значимую связь наличия АГ с летальным исходом. Причем в отношении таких факторов как САД, уровень нейтрофилов в крови и СКФ при поступлении значимой связи выявлено не было. Сходные результаты были получены в других работах [24-27]. Rodilla E. и соавт. провели исследование, где было показано, что наличие АГ независимо от предшествующей антигипертензивной терапии ассоциировано с увеличением смертности [24]. Caillon A. и соавт., проанализировав данные о пациентах из Уханя, построили регрессионные модели в отношении выживаемости и смерти [28]. В обеих значения САД при поступлении, но не факт наличия АГ было значимым предиктором исхода. Отличия в полученных результатах возможно обусловлены меньшим размером выборки (157 человек по сравнению с 1637 пациентов в нашем исследовании). Кроме этого, в работе Caillon A. и соавт. в качестве конечной точки был использован другой показатель, а именно время с начала симптомов до наступления смерти, а также анализировалось другое количество факторов (7 параметров по сравнению с 8 в нашем исследовании) [28]. Guan W.J. и соавт. при исследовании неблагоприятных исходов среди госпитализированных больных с различной сочетанной патологией построили регрессионную модель Кокса с учетом возраста, статуса курения и коморбидных состояний. Было показано, что АГ вместе с хронической обструктивной болезнью легких, сахарным диабетом и злокачественными новообразованиями значимо повышали шансы пациентов достижения комбинированной конечной точки (летальный исход, госпитализация в ОИТ или применения ИВЛ) [29].

Возможной причиной тяжелого течения и плохого прогноза COVID-19 при АГ может быть наличие поражения органов-мишеней. Неконтролируемая АГ вызывает ряд патофизиологических изменений в сердце и сосудах, в частности эндотелиальную дисфункцию,

гипертрофию левого желудочка и фиброз, что в свою очередь может делать миокард и эндотелий более восприимчивыми к SARS-CoV-2 [5]. Одним из возможных механизмов повреждения сердечно-сосудистой системы коронавирусом SARS-CoV-2 может быть его сродство к ангиотензинпревращающему ферменту 2 типа, в большом количестве присутствующем в сердце и эндотелиоцитах. Другие предполагаемые патогенетические механизмы включают в себя цитокиновый шторм, вызванный несбалансированным ответом Т-хелперов 1 и 2 типа, симпатическую гиперактивацию, анемию и гипоксемическое повреждение кардиомиоцитов вследствие дыхательной недостаточности [13,31,32].

Ограничения исследования. Анализ был основан на данных одной больницы. Исследование было ретроспективным, поэтому не все параметры можно было оценить по медицинской документации, что привело к отсутствию некоторых данных. Также не учитывались другие заболевания, связанные с неблагоприятным исходом.

Заключение

Таким образом, нами показано, что наличие АГ может быть независимым от ряда факторов (возраста, пола, уровней нейтрофилов, тромбоцитов, глюкозы, СРБ, СКФ) предиктором тяжелого течения и неблагоприятного исхода COVID-19, а именно летального исхода, пребывания в ОИТ и применения ИВЛ у госпитализированных больных.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке Сеченовского Университета.

Funding. The study was performed with the support of the Sechenov University.

References / Литература

- Munblit D, Bobkova P, Spiridonova E, et al. Incidence and risk factors for persistent symptoms in adults previously hospitalized for COVID-19. Clin Exp Allergy. 2021;51(9):1107-20. DOI:10.1111/cea.13997.
- Gerotziakas GT, Catalano M, Colgan MP, et al. Guidance for the Management of Patients with Vascular Disease or Cardiovascular Risk Factors and COVID-19: Position Paper from VAS-European Independent Foundation in Angiology/Vascular Medicine. Thromb Haemost. 2020;120(12):1597-628. DOI:10.1055/s-0040-1715798.
- Tadic M, Cuspidi C, Grassi G, Mancia G. COVID-19 and arterial hypertension: Hypothesis or evidence? J Clin Hypertens. 2020;22(7):1120-6. DOI:10.1111/jch.13925.
- Schiffirin EL, Flack JM, Ito S, Muntner P, Webb RC. Hypertension and COVID-19. Am J Hypertens. 2020;33(5):373-4. DOI:10.1093/ajh/hpaa057.
- Kulkarni S, Jenner BL, Wilkinson I. COVID-19 and hypertension. JRAAS - J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst. 2020;21(2):1470320320927851. DOI:10.1177/1470320320927851.
- Azevedo RB, Botelho BG, de Hollanda JVG, et al. Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. J Hum Hypertens. 2021;35(1):4-11. DOI:10.1038/s41371-020-0387-4.
- Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of 1,000 patients. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4165 (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)": анализ 1000 пациентов. Российский Кардиологический Журнал. 2020;25(11):4165]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4165.
- Martsevich SY, Lukyanov MM, Pulin AA, et al. Prehospital Period in Patients with COVID-19: Cardiovascular Comorbidity and Pharmacotherapy During the First Epidemic Wave (Hospital Registry Data). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021;17(6):873-9 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукьянов М.М., Пулин А.А., и др. Догоспитальный период у больных COVID-19: кардиоваскулярная коморбидность и фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний в период первой эпидемической волны (данные госпитального регистра). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(6):873-9]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-12-13.
- Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis. Polish Arch Intern Med. 2020;130(4):304-9. DOI:10.20452/pamw.15272.
- Tian W, Jiang W, Yao J, et al. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. J Med Virol. 2020;92(10):1875-83. DOI:10.1002/jmv.26050.

11. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register "dynamics analysis of comorbidities in sars-cov-2 survivors" (Aktiv sars-cov-2): Analysis of predictors of short-term adverse outcomes in covid-19. *Russ J Cardiol.* 2021;26(4):116-31. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4470.
12. Martsevich SY. Treatment of patients with COVID-19 and concomitant cardiovascular diseases: Do not Forget about the Principles of Evidence-based Medicine. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2020;16(2):273-6. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-11
13. Kario K, Morisawa Y, Sukonthasarn A, et al. COVID-19 and hypertension—evidence and practical management: Guidance from the HOPE Asia Network. *J Clin Hypertens.* 2020;22(7):1109-19. DOI: 10.1111/jch.13917
14. Zheng Z, Peng F, Xu B, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(2):e16-e25. DOI:10.1016/j.jinf.2020.04.021.
15. Zhou Y, Yang Q, Chi J, et al. Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;99:47-56. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.07.029.
16. Shibata S, Arima H, Asayama K, et al. Hypertension and related diseases in the era of COVID-19: a report from the Japanese Society of Hypertension Task Force on COVID-19. *Hypertens Res.* 2020;43(10):1028-46. DOI:10.1038/s41440-020-0515-0.
17. Gold MS, Sehayek D, Gabrielli S, et al. CCOVID-19 and comorbidities: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med.* 2020;132(8):749-55. DOI:10.1080/00325481.2020.1786964
18. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One.* 2020;15(11):e0241955. DOI:10.1371/journal.pone.0241955.
19. Del Sole F, Farcomeni A, Loffredo L, et al. Features of severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2020;50(10):e13378. DOI:10.1111/eci.13378.
20. Pranata R, Lim MA, Huang I, et al. Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2020;21(2):e1470320320926899. DOI:10.1177/1470320320926899.
21. Iaccarino G, Grassi G, Borghi C, et al. Age and multimorbidity predict death among COVID-19 Patients: Results of the SARS-RAS study of the Italian society of hypertension. *Hypertension.* 2020;76(2):1-7. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15324.
22. Podzolkov VI, Tarzimanova AI, Bragina AE, et al. Damage to the Cardiovascular System in Patients with SARS-CoV-2 Coronavirus Infection. Part 1: Predictors of the Development of an Unfavorable Prognosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2021;17(6):825-30 (In Russ.) [Подзolkov В.И., Тарзимова А.И., Брагина А.Е., и др. Поражение сердечно-сосудистой системы у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Часть 1: предикторы развития неблагоприятного прогноза. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(6):825-30]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-11-03.
23. Sinitsyn VE, Tyurin IE, Mitkov V V. Consensus Guidelines of Russian Society of Radiology (RSR) and Russian Association of Specialists in Ultrasound Diagnostics in Medicine (RASUDM) «Role of Imaging (X-ray, CT and US) in Diagnosis of COVID-19 Pneumonia» (version 2). *J Radiol Nucl Med.* 2020;101(2):72-89. DOI:10.20862/0042-4676-2020-101-2-72-89.
24. Rodilla E, Saura A, Jiménez I, et al. Association of Hypertension with All-Cause Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19. *J Clin Med.* 2020;9(10):3136. DOI:10.3390/jcm9103136.
25. Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;19(2):165-72. DOI:10.1016/j.jaci.2020.04.006
26. Shi Y, Yu X, Zhao H, et al. Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: Findings of 487 cases outside Wuhan. *Crit Care.* 2020;24(1):2-5. DOI:10.1186/s13054-020-2833-7.
27. Deng G, Yin M, Chen X, Zeng F. Clinical determinants for fatality of 44,672 patients with COVID-19. *Crit Care.* 2020;24(1):1-3. DOI:10.1186/s13054-020-02902-w.
28. Cailion A, Zhao K, Klein KO, et al. High Systolic Blood Pressure at Hospital Admission Is an Important Risk Factor in Models Predicting Outcome of COVID-19 Patients. *Am J Hypertens.* 2021;34(3):282-90. DOI:10.1093/ajh/hpaa225.
29. Guan W, Liang W, Zhao W, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Infect Dis.* 2020;74(10):640. DOI:10.1183/13993003.00547-2020.
30. Nasiri MJ, Haddadi S, Tahvildari A, et al. COVID-19 Clinical Characteristics, and Sex-Specific Risk of Mortality: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med.* 2020;7:459. DOI:10.3389/fmed.2020.00459.
31. Boukhris M, Hillani A, Moroni F, et al. Cardiovascular Implications of the COVID-19 Pandemic: A Global Perspective. *Can J Cardiol.* 2020;36(7):1068-80. DOI:10.1016/j.cjca.2020.05.018.
32. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(5):259-60. DOI:10.1038/s41569-020-0360-5.

Сведения об Авторах/About the Authors:

Подзolkov Валерий Иванович [Valery I. Podzolkov]
eLibrary SPIN 8683-2155, ORCID 0000-0002-0758-5609

Брагина Анна Евгеньевна [Anna E. Bragina]
eLibrary SPIN 3753-5539, ORCID 0000-0002-2699-1610

Тарзимова Аида Ильгизовна [Aida I. Tarzimanova]
eLibrary SPIN 2685-4078, ORCID 0000-0001-9536-8307

Васильева Любовь Викторовна [Lyubov V. Vasilyeva]
eLibrary SPIN 9111-1333, ORCID 0000-0001-5730-7837

Огибенина Екатерина Сергеевна [Ekaterina S. Ogibenina]
ORCID 0000-0002-2129-818X

Быкова Екатерина Евгеньевна [Ekaterina E. Bykova]
eLibrary SPIN 8932-8731, ORCID 0000-0002-4830-624X

Шведов Илья Игоревич [Ilya I. Shvedov]
eLibrary SPIN 2369-0439, ORCID 0000-0001-9722-6097

Иванников Александр Александрович [Alexander A. Ivannikov]
eLibrary SPIN 3934-5062, ORCID 0000-0002-9738-1801

Дружинина Наталья Александровна [Natalya A. Druzhinina]
eLibrary SPIN 6842-0447, ORCID 0000-0001-8397-0210

Ассоциации артериальной жесткости и минеральной плотности кости у женщин в постменопаузальный период

Исайкина О.Ю.*, Скрипникова И.А., Колчина М.А., Косматова О.В.,
Новиков В.Е., Цориев Т.Т.

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины,
Москва, Россия

Цель. Изучить ассоциацию между жесткостью артерий и минеральной плотностью кости у женщин в постменопаузальный период.

Материал и методы. В одномоментное исследование включено 327 женщин от 45 до 90 лет, наблюдавшихся амбулаторно и подписавших информированное согласие. Критерием включения считалось наличие менопаузы ≥ 1 года. Толщина комплекса интима-медиа (КИМ), наличие и количество атеросклеротических бляшек (АСБ) исследовались с помощью дуплексного сканирования. Оценка скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), индекса аугментации (ИА) проводилась методом аппланационной тонометрии. Минеральная плотность кости (МПК) позвоночника, шейки бедра (ШБ) и проксимального отдела бедра (ПОБ) измерялась с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

Результаты. Выявлена значимая корреляция СРПВ с возрастом, длительностью менопаузы, более выраженная корреляция отмечена с артериальным давлением (АД), максимальной толщиной КИМ. Не получено значимой корреляции СРПВ с показателями, отражающими степень остеопороза (Т-критерий, МПК). Для ИА отмечена статистически значимая, но слабая отрицательная корреляция с ШБ ($r_s=0,12$, $p<0,05$); более выраженная отрицательная корреляция была получена для МПК ($r_s=0,16$, $p<0,01$). Для показателей, характеризующих степень снижения костной массы, отмечается наличие значимой корреляции с возрастом ($r_s=-0,4$, $p<0,01$), с весом ($r_s=0,4$, $p<0,01$), индексом Кетле ($r_s=0,3$, $p<0,01$) и наличием АСБ ($r_s=-0,12$, $p<0,05$). По результатам многофакторного регрессионного анализа наиболее значимыми предикторами жесткости артерий были показатели, отражающие ожирение (вес, индекс Кетле) и диастолическое АД (ДАД). Связь между МПК и жесткостью сосудов с поправкой на возраст не достигала статистической значимости.

Заключение. По данным нашего исследования женщины в постменопаузальном периоде имеют повышенную жесткость артерий, что позволяет предположить у них более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний. Связь минеральной плотности костной ткани с жесткостью сосудистой стенки была незначительной. В большей степени артериальная жесткость зависела от возраста, повышения АД, наличия атеросклеротических изменений.

Ключевые слова: артериальная жесткость, скорость распространения пульсовой волны, индекс аугментации, минеральная плотность кости, остеопороз, атеросклероз, постменопаузальный период, женщины.

Для цитирования: Исайкина О.Ю., Скрипникова И.А., Колчина М.А., Косматова О.В., Новиков В.Е., Цориев Т.Т. Ассоциации артериальной жесткости и минеральной плотности кости у женщин в постменопаузальный период. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2023;19(1):11-16. DOI:10.20996/1819-6446-2023-02-02.

Associations of Arterial Stiffness and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women

Isaykina O.Yu.*, Skripnikova I.A., Kolchina M.A., Kosmatova O.V., Novikov V.E., Tsoriev T.T.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Aim. To study associations between arterial stiffness and bone mineral density in postmenopausal women.

Material and methods. The intima-media thickness (IMT), the presence and number of atherosclerotic plaques (AP) were studied using duplex scanning. Pulse wave velocity (PWV), augmentation index (AI) were measured by applanation. The Bone mineral density (BMD) of the spine, hip neck (HN) and proximal hip (PH) was measured using double energy x-ray absorptiometry.

Results. A significant correlation of PWV with age, duration of menopause was revealed, a more pronounced correlation was noted with blood pressure (BP), maximum IMT thickness. There was no significant correlation between PWV and BMD. AI showed a statistically significant but weak negative correlation with the HN ($r_s=0,12$, $p<0,05$); a more pronounced negative correlation was obtained for BMD ($r_s=0,16$, $p<0,01$). For indicators characterizing the degree of bone mass increased, there is a significant correlation with age ($r_s=-0,4$, $p<0,01$), weight ($r_s=0,4$, $p<0,01$), Quetelet index ($r_s=0,3$, $p<0,01$) and the presence of AP ($r_s=-0,12$, $p<0,05$). According to the results of multivariate regression analysis, the most significant predictors of arterial stiffness were indicators reflecting obesity and diastolic BP. The relationship between BMD and age-adjusted vascular stiffness was not statistically significant.

Conclusion. In our study, postmenopausal women have increased arterial stiffness, suggesting a higher risk of cardiovascular disease. The relationship between bone mineral density and vascular wall stiffness was insignificant. To a greater extent, arterial stiffness depended on age, increased blood pressure, and the presence of atherosclerotic changes.

Key words: arterial stiffness, pulse wave velocity, augmentation index, bone mineral density, osteoporosis, atherosclerosis, postmenopausal period, women.

For citation: Isaykina O.Yu., Skripnikova I.A., Kolchina M.A., Kosmatova O.V., Novikov V.E., Tsoriev T.T. Associations of Arterial Stiffness and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2023;19(1):11-16. DOI:10.20996/1819-6446-2023-02-02.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): oisaykina@gnicpm.ru

Received/Поступила: 08.12.2022

Accepted/Принята в печать: 24.01.2023

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), обусловленные атеросклерозом (АС), и остеопороз (ОП) являются основными причинами заболеваемости и смертности у женщин в постменопаузе. АС и ОП — хронические дегенеративные заболевания, частота которых увеличивается с возрастом. ОП характеризуется снижением минеральной плотности кости (МПК) и является основным, но не единственным фактором риска низкотравматичных переломов. Остеопоротические переломы, особенно переломы бедра, способствуют ограничению подвижности, снижению качества жизни и увеличению смертности среди пожилых людей. Возрастное снижение МПК у женщин обычно ускоряется после наступления менопаузы, вызывая увеличение заболеваемости ОП до 30% [1].

Предполагается, что взаимосвязь между АС и ОП основана не только на общих факторах риска (ФР), таких как возраст, курение, недостаточная физическая активность, дислипидемия, дефицит эстрогенов у женщин, недостаточность витаминов D и K, артериальная гипертензия, сахарный диабет, почечная недостаточность, гипергомоцистеинемия, но и на общих патофизиологических механизмах развития, включающие системное воспаление [2].

Ассоциации между АС и ОП показаны в ряде исследований, что позволяет предположить взаимосвязь нарушений МПК и развития кальцификации стенок сосудов [4,5]. Имеются доказательства, что отложение кальция в стенке артерии имеет сходные гистоморфологические характеристики и механизмы развития с минерализацией костной ткани [6]. Ассоциация между АС и ОП наиболее выражено проявляется у женщин в постменопаузальном периоде, когда в условиях дефицита эстрогенов снижается способность эндотелиальных клеток продуцировать оксид азота, поддерживающего эластичность артерий и оказывающего стимулирующее действие на остеобласты, что одновременно приводит к эндотелиальной дисфункции и нарушениям костного метаболизма [3].

Существует достаточно много сведений о том, что сердечно-сосудистые ФР связаны с повышением артериальной жесткости. Увеличение жесткости сосудов является доказанным предиктором сердечно-сосудистой и общей смертности [7–9]. Артериальная жесткость отражает структурные и клеточные изменения в сосудистой стенке, ее повышение отмечается уже на субклинической стадии АС [10]. Современные неинвазивные методы позволяют количественно оценить сурrogатные маркеры раннего АС на доклинической стадии. К таким параметрам относятся: толщина комплекса интима-медиа (КИМ), жесткость сосудов, определяемая по скорости распространения каротидно-

феморальной пульсовой волны и скорректированного индекса аугментации [11].

Имеются единичные исследования по изучению жесткости артерий, как маркера ССЗ и ОП. Данные, полученные в этих работах, носят неоднозначный характер [12]. Недостаток информации о взаимосвязи сосудистой жесткости и ОП послужил основанием для проведения данной работы.

Цель исследования — изучить ассоциацию между жесткостью артерий и МПК у женщин в постменопаузальный период.

Материал и методы

В одномоментное исследование включено 327 женщин от 45 до 90 лет, наблюдавшихся амбулаторно в ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России и подписавших информированное согласие. Критерием включения считалось наличие менопаузы ≥ 1 года. В исследование не включались пациентки с любыми клиническими проявлениями АС, злокачественными заболеваниями, с заболеваниями, вызывающие вторичный ОП, принимающие препараты, влияющие на костный обмен и на показатели сосудистой жесткости: антиостеопоротические средства, глюкокортикоиды, гиполипидемические средства, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, тиазидные диуретики; после оперативных вмешательств на позвоночнике и тазобедренных суставах, сопровождающихся установкой металлоконструкций.

Обследование включало опрос по стандартной анкете, трехкратное измерение АД, подсчет пульса, антропометрические измерения (рост, вес, окружность талии и бедер). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле $\text{вес (кг)}/\text{рост (м)}^2$. Избыточную массу тела диагностировали при $\text{ИМТ} \geq 25$ и < 30 $\text{кг}/\text{м}^2$, ожирение — при $\text{ИМТ} \geq 30$ $\text{кг}/\text{м}^2$, низкую массу тела при $\text{ИМТ} \leq 20$ $\text{кг}/\text{м}^2$. Оценку суммарного риска развития фатальных ССЗ в ближайшие 10 лет проводили с помощью шкалы SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) для стран с высоким риском ССЗ (к которым относится и Россия).

МПК исследовалась методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА) на аппарате Hologic (Delphi W) в поясничных позвонках (L1–L4), шейке бедра (ШБ) и проксимальном отделе бедренной кости (ПОБ). Результаты оценивались как в абсолютных значениях ($\text{г}/\text{см}^2$), так и в величинах стандартного отклонения (SD) от пика костной массы (Т-критерий). Диагноз «остеопороз» устанавливали при Т-критерии $-2,5$ SD и ниже. Были выделены две группы: I — с нормальным уровнем МПК (без ОП) и II — с ОП.

Показатели субклинического АС: толщина КИМ, наличие и количество атеросклеротических бляшек (АСБ), степень стеноза сонных артерий исследовались

с помощью дуплексного сканирования магистральных сосудов шеи. Значения $>0,9$ мм принимались за повышение толщины КИМ. АСБ определяли, как фокальное утолщение стенки сосуда $>50\%$ по сравнению с окружающими участками стенки сосуда или как фокальное утолщение КИМ $>1,5$ мм, выступающее в просвет сосуда.

Измерение жесткости артериальной стенки проводилось методом аппланационной тонометрии с помощью прибора SphygmoCor (AtCor Medical, West Ryde, NSW, Австралия). СРПВ вычисляли с использованием времени прохождения волны между точками регистрации, определяемого с помощью зубца R на ЭКГ. Пороговым значением согласно Консенсусу экспертов по артериальной жесткости была признана величина СРПВ >10 м/с [13]. Для вычисления индекса аугментации (ИА) использовалась запись сфигмограммы лучевой артерии с последующим математическим преобразованием с помощью передаточной функции.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных статистических программ SPSS 2.0. Описательные статистики представлены средним значением (М) и стандартным отклонением (SD) или медианой (Me) и межквартильным размахом (25%; 75%), частотой. Проверку непрерывных переменных на соответствие закону нормального распределения проводили с помощью теста Колмогорова-Смирнова, учитывались показатели эксцесса и асимметрии. Сравнение средних переменных, не подчиняющихся нормальному распределению, выполнялось с применением непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Возможная взаимосвязь между показателями субклинического АС, сосудистой жесткости с МПК была оценена с помощью корреляционного анализа с определением критерия Спирмена (rs), с последующим регрессионным анализом, в том числе многомерным (ANOVA и автоматизированного линейного моделирования, с оценкой значимости предикторов). Для определения степени значимости различий было принято значение $p < 0,05$, как статистически значимое.

Результаты

Средний возраст женщин составил $58,9 \pm 6,9$ лет, продолжительность постменопаузы $9,5 \pm 7,3$ лет. В общей группе женщин избыточная масса тела выявлена у 75 (23% случаев), ожирение – у 79 (24,2%), курение – у 40 (12,2%), АГ 1-й степени – у 73 (22,3%) пациенток, не принимавших регулярно антигипертензивную терапию. Клинико-инструментальная характеристика исследуемых представлена в табл. 1.

Группы с или без ОП были сопоставимы по уровню систолического (САД) и диастолического АД (ДАД),

Table 1. Clinical and instrumental characteristics of patients (n=327)

Таблица 1. Клинико-инструментальная характеристика пациентов (n=327)

Параметр	Значение
Возраст, лет	59 (54; 63)
Длительность менопаузы, лет	8 (3; 14)
Вес, кг	68,0 (62,0; 78,1)
Рост, м	162,0 (158,5; 166,1)
ИМТ, кг/м ²	25,8 (23,5; 29,3)
САД, мм рт.ст.	125 (117; 135)
ДАД, мм рт.ст.	77 (70; 83)
СРПВ, м/с	8,6 (7,5; 10,7)
ИА, %	28 (21; 34)
Наибольшая толщина КИМ, мм	1,0 (0,7; 1,3)
Наличие АСБ, %	64
Т-критерий L1-L4	-1,7 (-0,7; -2,6)
МПК L1-L4, г/см ²	-0,9 (-0,8; -0,99)
Т-критерий ШБ	-1,3 (-0,7; -1,9)
МПК ШБ, г/см ²	0,72 (0,65; 0,8)
Т-критерий ПОБ	-0,9 (-0,5; -1,5)
МПК ПОБ, г/см ²	0,86 (0,78; 0,96)

Данные представлены в виде Me (25%; 75%), если не указано иное
 ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны, ИА – индекс аугментации, КИМ – комплекс интима-медиа, АСБ – атеросклеротическая бляшка, МПК – минеральная плотность кости, ШБ – шейка бедра, ПОБ – проксимальный отдел бедра

частоте курения, но различались по возрасту, ИМТ и продолжительности постменопаузы (табл. 2). Кроме того, группы существенно не различались по морфологическим характеристикам сосудистой стенки, статистическая значимость различия была выявлена только у показателя жесткости сосудов (ИА).

При проведении корреляционного анализа выявлена значимая корреляция СРПВ с возрастом ($rs=0,2$, $p < 0,01$), длительностью менопаузы ($rs=0,18$, $p < 0,01$), более выраженная корреляция отмечена с САД ($rs=0,3$, $p < 0,01$), ДАД ($rs=0,3$, $p < 0,01$), максимальной толщиной КИМ ($rs=0,34$, $p < 0,01$). Не получено значимой корреляции с показателями, отражающими степень ОП (Т-критерий, МПК) и наличием курения. Для показателя жесткости сосудов (ИА), отмечена статистически значимая, но слабая отрицательная корреляция с Т-критерием позвоночника и шейки бедра ($rs=0,12$, $p < 0,05$); более выраженная отрицательная корреляция была получена для абсолютных значений МПК ($rs=0,16$, $p < 0,01$). Выявлено также наличие значимой корреляции с весом ($rs=0,2$, $p < 0,05$), с САД и ДАД ($rs=0,16$, $p < 0,01$), и наличием АСБ ($rs=0,12$, $p < 0,05$).

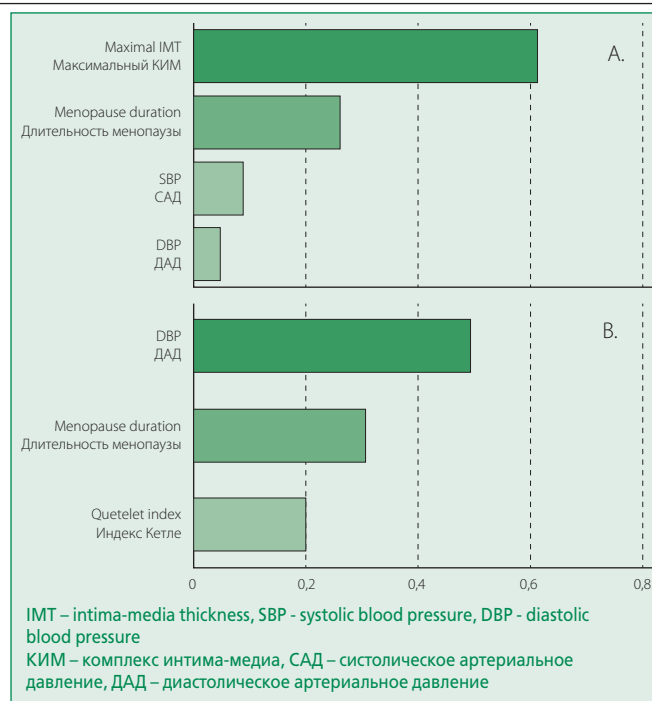
Table 2. Comparative characteristics of the studied parameters depending on bone mineral density
Таблица 2. Сравнительная характеристика исследуемых параметров в зависимости от МПК

Параметры	Без остеопороза (n=223)	Группа с остеопорозом (n=104)
Возраст, лет	58,0 (53,0; 62,0)	61,0 (56,0; 65,8)***
Длительность менопаузы, лет	6 (3; 12)	10,5 (6,0; 17,0)***
Вес, кг	71,0 (63,0; 81,3)	63,0 (57,1; 69,8)***
Рост, см	162,5 (159,0; 167,0)	160,0 (157,4; 164,5)**
ИМТ, кг/м ²	26,9 (24,3; 30,5)	24,7 (22,3; 27,2)***
САД, мм рт.ст.	125 (118; 134)	124 (115; 135)
ДАД, мм рт.ст.	78,0 (70,0; 83,0)	76,0 (69,0; 81,8)
SCORE, %	1 (1; 2)	2 (1; 3)**
СРПВ, м/с	8,8 (7,5; 10,6)	8,6 (7,4; 11,05)
ИА, %	27 (21; 34)	30 (24; 35)*

Данные представлены в виде Me (25%; 75%)

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ по сравнению с аналогичным показателем в противоположной группе

ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, КИМ – комплекс интима-медиа, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны, ИА – индекс аугментации.



Для показателей, характеризующих степень снижения костной массы, отмечается наличие значимой корреляции с возрастом, наиболее выраженной для Т-критерия позвоночника ($rs = -0,4$, $p < 0,01$), с весом ($rs = 0,4$, $p < 0,01$), индексом Кетле ($rs = 0,3$, $p < 0,01$) и наличием АСБ ($rs = -0,12$, $p < 0,05$).

По результатам многофакторного регрессионного анализа (ANOVA) наиболее значимыми предикторами жесткости артерий были показатели, отражающие ожирение (вес, индексом Кетл; $\beta = 0,6$ и $0,5$; $p < 0,0001$) и ДАД ($\beta = 0,2$; $p < 0,004$). Связь между МПК и жесткостью сосудов с поправкой на возраст не достигла статистической значимости.

При автоматизированном линейном моделировании с построением стандартной модели, было показано, что наиболее значимыми предикторами жесткости артерий (по СРПВ) были максимальная толщина КИМ (важность предиктора 61%), длительность менопаузы (важность предиктора 26%) и показатели АД (для САД – 8%; для ДАД – 4%). Для ИА наиболее значимыми предикторами были ДАД (важность предиктора 49%), длительность менопаузы (31%) и индекс Кетле (20%) (рис. 1).

Таким образом, у женщин в постменопаузальном периоде по данным нашего исследования, связь сосудистой жесткости и ОП была незначительной.

Обсуждение

Объектом настоящего исследования были пациенты женского пола, находящиеся в постменопаузальном периоде, с низким и средним риском сердечно-сосудистых осложнений. Данная категория была присвоена участникам на основании оценки по шкале SCORE с учетом отсутствия артериальной гипертензии 2 и 3 ст., ишемической болезни сердца и наличия гемодинамически незначимого АС брахиоцефальных артерий. Нам удалось создать однородную по вышеуказанным параметрам выборку женщин, в которой сформированы 2 группы сравнения с различной МПК. Женщины с нормальной МПК имели больший ИМТ, чем пациенты со сниженной МПК, что согласуется с результатами большинства исследований, посвященных пациентам с ОП: для них характерны более низкие значения массы тела, чем у лиц без ОП [14].

Наши результаты подтверждают связь параметров сосудистой жесткости, субклинического АС и ОП с длительностью постменопаузального периода. С увеличением длительности постменопаузы отмечалось увеличение показателей жесткости артерий, толщины КИМ и снижение МПК. Хорошо известен факт потери костной ткани в периоде постменопаузы, связанной с дефицитом эстрогенов. Исследования показали наличие эстрогеновых рецепторов в стенке сосудов, по-

этому они способны напрямую регулировать не только костный метаболизм, но и оказывать влияние на процесс АС. У женщин ОП может быть предвестником развития ишемической болезни сердца [15]. Мета-анализ 25 исследований, в который вошло 10299 пациентов, показал, что частота атеросклеротических сосудистых поражений была значительно выше у пациентов с низкой МПК по сравнению с пациентами с нормальной МПК [отношение шансов (ОШ) 1,81, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,01-2,19; $p < 0,001$]. Аналогичные результаты наблюдались и у женщин в постменопаузе (ОШ 2,23, 95% ДИ 1,72-2,89; $p < 0,001$), при этом ОП и АС были независимыми процессами у женщин в постменопаузе после поправки на возраст, пол, ИМТ, артериальную гипертензию и другие сосудистые ФР [4].

В нашем исследовании ОП наблюдался значимо чаще у женщин с более высоким риском ССЗ, в то время как нормальная МПК была выше в группе женщин с низким риском. Ряд исследователей относят МПК к категории предикторов поражения коронарных артерий, а низкую МПК – к более значимым, чем уровень АД и холестерина, ФР острых событий, особенно у пожилых [4].

В нашем исследовании мы оценивали параметры жесткости сосудов по основному показателю – СРПВ, измеренной на каротидно-феморальном участке и косвенному – ИА. Жесткость артерий была тесно связана с возрастом, что закономерно, поскольку процесс старения сопровождается утолщением и повышением жесткости сосудистой стенки [16]. Кроме того, артериальная жесткость была связана с АД, абдоминальным ожирением, утолщением КИМ и наличием АСБ. Если взаимосвязь между жесткостью сосудов и метаболическим синдромом, включающим АГ и ожирение, не вызывает сомнений, так как была доказана в многочисленных исследованиях [8, 17-19], то взаимоотношение между артериальной жесткостью и атеросклеротическим поражением сосудистой стенки не всегда однозначно. АС характеризуется распространенным очаговым поражением артерий, увеличение СРПВ, как маркер артериальной жесткости, может существенно различаться в зависимости от исследуемого сегмента, создавая сложности в интерпретации результатов измерения. В ряде исследований не было обнаружено корреляции между эластичностью сосудов и наличием в них атероматозных бляшек [20]. В то же время много работ, показывающих ассоциации между степенью артериальной жесткости и масштабом поражения при АС [8, 18].

Еще больше вопросов вызывает наличие связи между жесткостью сосудов и МПК. В последнее время некоторые исследователи предполагают роль жесткости артерий в связи между ССЗ и ОП [21-23]. Авторы

объясняют этот феномен влиянием дефицита эстрогенов в сочетании с продукцией воспалительных цитокинов на развитие эндотелиальной дисфункции. При этом подчеркивается, что механизмы жесткости артерий у женщин в постменопаузе могут быть более сложными [4]. В собственном исследовании сравнение в группах показало небольшое, но статистически значимое увеличение жесткости артерий только по показателю ИА в группе с ОП. Подобные данные получены ранее и у других исследователей в разных группах больных, в т.ч. у женщин с умеренным и низким риском развития ССЗ, а также у пациенток с ОП [24]. В тоже время углубленный анализ собственных результатов показал очень низкую корреляцию ИА и ОП, при отсутствии значимой связи по данным регрессионного анализа.

Существенных различий попараметру СРПВ, который считается основным показателем жесткости артерий, между группами не наблюдалось. В одной из предыдущих наших работ на группе женщин в постменопаузе ($n=107$) были получены более выраженные связи жесткости сосудов с ОП [25], но при расширенном анализе эти выводы не подтвердились.

Таким образом, остается открытым вопрос, имеют ли процессы повышения жесткости сосудистой стенки и снижения костной массы общие механизмы развития или одни и те же факторы риска вносят свой вклад в возрастные изменения. Необходимы более масштабные проспективные исследования, которые позволят ответить на вопрос о связях жесткости артерий с ОП.

Ограничения исследования. Исследование является одномоментным по своему дизайну, что не позволяет оценивать полученные результаты с точки зрения причинно-следственных связей.

Заключение

По данным нашего исследования женщины в постменопаузальном периоде имеют повышенную жесткость артерий, что позволяет предположить у них более высокий риск ССЗ. Связь МПК ткани с жесткостью сосудистой стенки незначительна. В большей степени артериальная жесткость зависела от возраста, повышения АД, наличия атеросклеротических изменений.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины.

Funding. The study was performed with the support of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine.

References / Литература

- Rossi LMM, Copes RM, Dal Osto LC, et al. Factors related with osteoporosis treatment in postmenopausal women. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(28):11524. DOI:10.1097/MD.00000000000011524.
- Anagnostis P, Karagiannis A, Kakafika AI, et al. Atherosclerosis and osteoporosis: age-dependent degenerative processes or related entities? *Osteoporos Int*. 2009;20(2):197-207. DOI:10.1007/s00198-008-0648-5.
- Sinnot B, Syed I, Sevrukov A, Barends E. Coronary calcification and osteoporosis in men and postmenopausal women are independent processes associated with aging. *Calcif Tissue Int*. 2006;78(4):195202. DOI:10.1007/s00223-005-0244-z.
- Ye C. Decreased bone mineral density is an independent predictor for the development of atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(5):e0154740. DOI:10.1371/journal.pone.0154740.
- Wang X, Le EPV, Rajani NK, et al. A zero coronary artery calcium score in patients with stable chest pain is associated with a good prognosis, despite risk of non-calcified plaques. *Open Heart*. 2019;6(1):e000945. DOI:10.1136/openhrt-2018-000945.
- García-Gómez M, Vilahur G. Osteoporosis and vascular calcification: a shared scenario. *Clin Investig Arterioscler*. 2020;32(1):33-42. DOI:10.1016/j.arteri.2019.03.008.
- Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, et al. American Heart Association Council on Hypertension. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness. A Scientific Statement from the American Heart Association. *J Hypertension*. 2015;66(3):698-722. DOI:10.1161/HYP.0000000000000033.
- Ferrari R, Aguiar C, Alegria E, et al. Current practice in identifying and treating cardiovascular risk, with a focus on residual risk associated with atherogenic dyslipidaemia. *Eur Heart J Suppl*. 2016;18(Suppl C):2-12. DOI:10.1093/eurheartj/suw009.
- Zairova AR, Rogoz AN, Kaminnaya VI, et al. Arterial stiffness in patients with atherosclerosis and dyslipidemia on drug therapy as a possible marker of residual risk. *Atherosclerosis and Dyslipidemia*. 2022;(3):29-40 (In Russ.) [Заирова А.Р., Рогоза А.Н., Каминная В.И., и др. Артериальная жесткость у больных с атеросклерозом и дислипидемией на фоне медикаментозной терапии как возможный маркер резидуального риска. *Атеросклероз и Дислипидемии*. 2022;(3):29-40]. DOI:10.34687/2219-8202.JAD.2022.03.0004.
- Gustavsson A, Stomrud E, Abul-Kasim K, et al. Cerebral Microbleeds and White Matter Hyperintensities in Cognitively Healthy Elderly: A Cross-Sectional Cohort Study Evaluating the Effect of Arterial Stiffness. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2015;20(5):41-51. DOI:10.1159/000377710.
- Vasyuk YuA, Ivanova SV, Shkolnik EL, et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):4-19 (In Russ.) [Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л., и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2016;15(2):4-19]. DOI:10.15829/1728-8800-2016-2-4-19.
- Mikumo M, Okano H, Yoshikata R, et al. Association between lumbar bone mineral density and vascular stiffness as assessed by pulse wave velocity in postmenopausal women. *J Bone Miner Metab*. 2009;27(1):89-94. DOI:10.1007/s00774-008-0014-x.
- Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012;30(3):445-8. DOI:10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0.
- Lesnyak OM, ed. Osteoporosis: diagnosis, prevention and treatment. Guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media; 2016 (In Russ.) [Лесняк О.М., ред. *Остеопороз: диагностика, профилактика и лечение*. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016].
- Lampopoulos CE, Papaioannou I, D'Cruz DP. Osteoporosis-a risk factor for cardiovascular disease? *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(10):587-98. DOI:10.1038/nrrheum.2012.120.
- Alieva AS, Boyarino MA, Orlov AV, et al. Comparative analysis of diagnostic methods for subclinical vessels lesion (under the cohort of epidemiological study ESSE-RF). *Russian Journal of Cardiology*. 2016;21(6):20-6. (In Russ.) [Алиева А.С., Бояринова М.А., Орлов А.В., и др. Сравнительный анализ методов диагностики субклинического поражения сосудов (на примере выборки эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Российский Кардиологический Журнал*. 2016;21(6):20-6]. DOI:10.15829/1560-4071-2016-6-20-26.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2588-605. DOI:10.1093/eurheartj/ehl254.
- Erina A.M., Boyarino MA, Moguchaya E.V. et al. Markers of vascular damage depending on the blood pressure level: data of the population study ESSE-RF. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):3652 (In Russ.) [Ерина А.М., Бояринова М.А., Могучая Е.В., и др. Маркеры поражения сосудов в зависимости от уровня артериального давления в популяционной выборке (по материалам ЭССЕ-РФ). *Российский Кардиологический Журнал*. 2020;25(6):3652]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3652.
- Cecelja M, Chowiecny P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension. a systematic review. *Hypertension*. 2009;54(6):1328-36. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.137653.
- Seo SK. Decreased bone mineral density is associated with coronary atherosclerosis in healthy postmenopausal women. *Obstet Gynecol Sci*. 2015;1(2):144-9. DOI:10.5468/ogs.2015.58.2.144.
- Jaalkhorol M, Fujita Y, Kouda K, et al. Low bone mineral density is associated with an elevated risk of developing increased arterial stiffness: A 10-year follow-up of Japanese women from the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) cohort study. *Maturitas*. 2019;119:39-45. DOI:10.1016/j.maturitas.2018.11.001.
- Tap L, Kirkham FA, Mattace-Raso F, et al. Unraveling the Links Underlying Arterial Stiffness, Bone Demineralization, and Muscle Loss. *Hypertension*. 2020;76(3):629-39. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15184.
- Ageev FT, Barinova IV, Seredenina EM, et al. Osteoporosis and arterial stiffness: study of 103 women with mild to moderate risk of cardiovascular disease. *Kardiologiya*. 2013;53(6):51-8 (In Russ.) [Агеев Ф.Т., Баринова И.В., Середина Е.М., и др. Остеопороз и жесткость артерий: исследование 103 женщин с умеренным и низким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиология*. 2013;53(6):51-8].
- Alikhanova NA, Skripnikova IA, Tkacheva ON, et al. Association of vessel stiffness parameters and subclinical atherosclerosis and mass of bone tissue in postmenopausal women. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):51-56. (In Russ.) [Алиханова Н.А., Скрипникова И.А., Ткачева О.Н., и др. Ассоциация параметров сосудистой жесткости и субклинического атеросклероза с костной массой у женщин в постменопаузе. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2016;15(2):51-6]. DOI:10.15829/1728-8800-2016-2-51-56.

Сведения об Авторах/About the Authors:

Исайкина Олеся Юрьевна [Olesya Yu. Isaykina]
eLibrary SPIN 3053-4099, ORCID 0000-0002-8939-0716
Скрипникова Ирина Анатольевна [Irina A. Skripnikova]
eLibrary SPIN 1514-0880, ORCID 0000-0002-1763-0725
Колчина Мария Александровна [Maria A. Kolchina]
eLibrary SPIN 7505-3124, ORCID 0000-0002-8164-8946

Косматова Ольга Владимировна [Olga V. Kosmatova]
eLibrary SPIN 5320-1904, ORCID 0000-0001-7036-4756
Новиков Валерий Евгеньевич [Valery E. Novikov]
eLibrary SPIN 9994-2964, ORCID 0000-0003-0364-0831
Цориев Тимур Тамерланович [Tibur T. Tsoiriev]
eLibrary SPIN 7234-2499, ORCID 0000-0001-9074-2291

Частота и выраженность острого повреждения миокарда после торакальных хирургических вмешательств: эффекты никорандила

Протасов К.В.^{1*}, Барахтенко О.А.², Батунова Е.В.¹, Распутин Е.А.¹

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО, Иркутск, Россия

² Областной онкологический диспансер, Иркутск, Россия

Цель. Изучить периоперационную динамику биомаркеров повреждения миокарда высокочувствительного сердечного тропонина I (вч-сТн I), ишемией модифицированного альбумина (ИМА) и растворимого ST2 (sST2) при приеме никорандила у пациентов с раком легкого и сопутствующей ишемической болезнью сердца (ИБС), подвергающихся хирургической резекции легкого.

Материал и методы. В исследование включено 54 пациента (11 женщин и 43 мужчины) с немелкоклеточным раком легкого и сопутствующей ИБС, которым произведена резекция легкого в объеме лобэктомии или пневмонэктомии. Пациенты были рандомизированы в группу приема никорандила (пероральный прием в дозе 10 мг 2 р/сут в течение 7 дней до операции и 3 дней после нее; n=27) и контрольную группу (n=27). В исследуемых группах сравнивали периоперационную динамику вч-сТн I, ИМА и sST2, определяемых в крови перед операцией и через 24 и 48 ч после нее. Рассчитывали частоту острого повреждения миокарда в группах, диагностируемого в случаях прироста вч-сТн I после вмешательства на величину, большую 99 процентиля верхнего референсного предела. Оценивали ассоциации приема никорандила и острого повреждения миокарда.

Результаты. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, основным клиническим характеристикам, а также исходным уровням биомаркеров повреждения миокарда. После вмешательства в обеих выборках отмечен прирост концентраций вч-сТн I и sST2 и снижение ИМА (все $p < 0,02$ для различий связанных групп). В группе никорандила по сравнению с контролем через 48 ч после операции были ниже уровни вч-сТн I [16,7 (11,9;39,7) против 44,3 (15,0;130,7) нг/л; $p < 0,05$] и sST2 [62,8 (43,6;70,1) против 76,5 (50,2;87,1) нг/мл; $p < 0,05$], степень прироста вч-сТн I [14,8 (0,7;42,2) против 32,5 (14,0;125,0) нг/л; $p < 0,01$] и sST2 [24,4 (10,3;42,4) против 47,4 (17,5;65,3) нг/мл; $p < 0,05$], а также медианы максимальных за весь послеоперационный период концентраций вч-сТн I [30,7 (12,0;53,7) против 79,0 (20,3;203,3) нг/л; $p < 0,01$] и sST2 [99,8 (73,6;162,5) против 147,8 (87,8;207,7) нг/мл; $p < 0,05$]. Содержание ИМА в крови через 24 ч после вмешательства уменьшилось при приеме никорандила в большей степени [-8,0 (-12,6;-2,0) против -2,7 (-6,0;+5,5) нг/мл; $p < 0,01$]. Острое повреждение миокарда диагностировано у 7 человек в группе никорандила (25,9%) и у 15 в контрольной группе (55,6%; $\chi^2 = 0,027$). Скорректированное отношение шансов развития острого повреждения миокарда при приеме никорандила составило 0,35 (95% доверительный интервал 0,15-0,83; $p = 0,017$).

Заключение. Прием никорандила у пациентов с раком легкого и сопутствующей ИБС, подвергшихся хирургической резекции легкого, ассоциирован с меньшим послеоперационным приростом вч-сТн I и sST2 и снижением риска развития острого повреждения миокарда, что может свидетельствовать о кардиопротективном эффекте никорандила в условиях острого хирургического стресса.

Ключевые слова: никорандил, повреждение миокарда, внесердечные операции, рак легкого, ишемическая болезнь сердца, высокочувствительный тропонин, sST2, ишемией модифицированный альбумин.

Для цитирования: Протасов К.В., Барахтенко О.А., Батунова Е.В., Распутин Е.А. Частота и выраженность острого повреждения миокарда после торакальных хирургических вмешательств: эффекты никорандила. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2023;19(1):17-25. DOI:10.20996/1819-6446-2023-01-08.

Incidence and Severity of Acute Myocardial Injury after Thoracic Surgery: Effects of Nicorandil

Protasov K.V.^{1*}, Barahntenko O.A.², Batunova E.V.¹, Rasputina E.A.¹

¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Irkutsk, Russia

² Regional oncology hospital, Irkutsk, Russia

Aim. To study the perioperative dynamics of myocardial injury biomarkers high-sensitivity cardiac troponin I (hs-cTnI), ischemia-modified albumin (IMA) and soluble ST2 (sST2) when taking nicorandil in lung cancer patients with concomitant coronary heart disease (CHD) undergoing surgical lung resection.

Material and methods. The study included 54 patients (11 women and 43 men) with non-small cell lung cancer and concomitant stable CHD who underwent lung resection in the volume of lobectomy or pneumonectomy. Patients were randomly assigned to the nicorandil group (oral administration 10 mg BID for 7 days before and 3 days after surgery; n=27) and the control group (n=27). In the study groups, the perioperative dynamics of hs-cTnI, IMA and sST2, determined in the blood before and 24 and 48h after surgery, were compared. We calculated the incidence of acute myocardial injury in the groups, which was diagnosed in cases of postoperative hs-cTnI increase of more than one 99th percentile of the upper reference limit. The associations of nicorandil intake and acute myocardial injury were evaluated.

Results. The groups were comparable in gender, age, basic clinical characteristics, as well as baseline levels of myocardial injury biomarkers. After the intervention, both samples showed an increase in the hs-cTnI and sST2 levels and a decrease in IMA concentration (all $p < 0.02$ for related group differences). In the nicorandil group, in comparison with the control one, 48h after surgery, we found lower mean levels of hs-cTnI [16.7 (11.9;39.7) vs 44.3 (15.0;130.7) ng/L; $p < 0.05$] and sST2 [62.8 (43.6;70.1) vs 76.5 (50.2;87.1) ng/mL; $p < 0.05$], concentration increase rates of hs-cTnI [14.8 (0.7;42.2) vs 32.5 (14.0;125.0) ng/L; $p < 0.01$] and sST2 [24.4 (10.3;42.4) vs 47.4 (17.5;65.3) ng/mL; $p < 0.05$], as well as highest concentrations for the entire postoperative period of hs-cTnI [30.7 (12.0;53.7) vs 79.0 (20.3;203.3) ng/L, $p < 0.01$] and sST2 [99.8 (73.6;162.5) vs 147.8 (87.8;207.7) ng/mL; $p < 0.05$]. The serum IMA decreased when taking nicorandil to a greater extent [-8.0 (-12.6; -2.0) vs -2.7 (-6.0; +5.5) ng/mL; $p < 0.01$] 24h after surgery. Acute myocardial injury was diagnosed in 7 people in the nicorandil group (25.9%) and in 15 in the control one (55.6%; $\chi^2 = 0.027$). The adjusted odds ratio of acute myocardial injury when taking nicorandil was 0.35 (95% confidence interval 0.15-0.83, $p = 0.017$).

Conclusion. Taking nicorandil in patients with lung cancer and concomitant CHD who underwent surgical lung resection is associated with a lower postoperative increase in hs-cTnI and sST2 and a reduced risk of acute myocardial injury, which may indicate the cardioprotective effect of nicorandil under acute surgical stress conditions.

Keywords: nicorandil, myocardial injury, non-cardiac surgery, lung cancer, coronary heart disease, high-sensitivity troponin, sST2, ischemia-modified albumin.

For citation: Protasov K.V., Barahtenko O.A., Batunova E.V., Rasputina E.A. Incidence and Severity of Acute Myocardial Injury after Thoracic Surgery: Effects of Nicorandil. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2023;19(1):17-25. DOI:10.20996/1819-6446-2023-01-08.

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

Received/Поступила: 30.12.2022

Accepted/Принята в печать: 23.01.2023

Введение

Ежегодно в мире проводится более 300 млн. внесердечных хирургических операций, из них в России более 10 млн. [1,2]. Крупные внесердечные операции могут сопровождаться бессимптомным повышением уровня сывороточных биомаркеров повреждения миокарда, что встречается в десятки раз чаще, чем явный послеоперационный инфаркт миокарда (ИМ). Для обозначения этого феномена предложен специальный термин – повреждение миокарда после внесердечных операций (ПМВО), что означает повреждение миокарда, вызванное ишемией, которое развивается в первые 30 дней после вмешательства и выявляется по периоперационной динамике сердечного тропонина (сТн) в крови [3]. Частота обнаружения ПМВО при использовании не-высокочувствительного сТн варьируется от 4,6% до 22%, при использовании высокочувствительного сТн (вч-сТн) и после крупных полостных операций возрастает до 53,2% [4-7]. Отмечена тесная взаимосвязь развития ПМВО с ухудшением прогноза пациентов в послеоперационном периоде, даже в случаях бессимптомного изолированного повышения сТн [8]. Диагностическое и прогностическое значение других биомаркеров повреждения миокарда во внесердечной хирургии мало изучено. В немногочисленных исследованиях оценивалась периоперационная динамика и предсказательная ценность натрийуретических пептидов, белка, связывающего жирные кислоты [9,10].

Ишемией модифицированный альбумин (ИМА) – ранний чувствительный маркер ишемии миокарда – образуется при модификации окислительными свободными радикалами третичной молекулярной структуры сывороточного альбумина в условиях острой ишемии [11]. Способен реагировать на ишемию на самых ранних ее стадиях, что обуславливает его диагностическую ценность при остром коронарном синдроме [12]. Периоперационная динамика ИМА при внесердечных хирургических вмешательствах ранее не исследовалась.

Растворимый ST2 (sST2) – изоформа белка ST2 (growth STimulation expressed gene 2, Suppression of Tumorigenicity 2), стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2, или IL1RL1 – выделяется кардиомиоцитами, эндотелиальными клетками и фибробластами в условиях миокардиального стресса или повреждения, блокирует защитные эффекты комплекса ST2L/интерлейкин-33, тем самым способствуя ремоделированию миокарда и развитию сердечной недостаточности [13,14]. В настоящее время sST2 рассматривается как новый высокоинформативный предиктор кардиоваскулярных событий [15], неблагоприятных исходов острого ИМ [16]. Оценка диагностической и прогностической значимости sST2 может явиться перспективным направлением биомаркерной концепции оценки сердечно-сосудистого риска после внесердечных хирургических вмешательств.

Профилактика ПМВО практически не разработана. В действующих клинических рекомендациях по ведению пациентов, подвергающихся внесердечным операциям, в качестве средств медикаментозной профилактики сердечно-сосудистых осложнений рассматриваются только статины (IIaC) и бета-адреноблокаторы (IIbC) [17].

Никорандил – антиангинальный препарат с доказанным противоишемическим действием, обладающий эффектом фармакологического ишемического preconditionирования [18,19]. Под влиянием никорандила снижается риск больших сердечно-сосудистых событий при стабильной ИБС [20,21], осложнений острого ИМ [22], чрескожных коронарных вмешательств [23,24], коронарного шунтирования [25], кардиохирургических вмешательств [26]. Мы предположили, что никорандил, в силу вышеописанных фармакологических эффектов, способен предотвратить или уменьшить выраженность острого повреждения миокарда, вызванного миокардиальным стрессом при внесердечной хирургии.

Цель исследования – изучить периоперационную динамику биомаркеров повреждения миокарда (вч-

сТн I, ИМА и sST2) при приеме никорандила у пациентов с раком легкого и сопутствующей ИБС, подвергающихся хирургической резекции легкого.

Материал и методы

Набор пациентов в открытое проспективное рандомизированное исследование в параллельных группах осуществлялся в ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» г. Иркутск, лабораторные исследования проводились в ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» г. Иркутск и ЦНИЛ ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Работа выполнена в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен комитетом по этике научных исследований ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол №10 от 24.12.2021 г.). Все участники до включения в исследование подписали добровольное информированное согласие.

Критерии включения: пациенты с немелкоклеточным раком легкого I-III стадии, возраст от 50 до 75 лет, планируемое открытое хирургическое вмешательство в объеме пневмонэктомии или лобэктомии, наличие стабильной ИБС в виде стенокардии напряжения I или II функционального класса (ФК) и/или постинфарктного кардиосклероза, подписанное информированное согласие на операцию и участие в исследовании.

Критерии не включения: нестабильная стенокардия, острый ИМ, чрескожное коронарное вмешательство на момент рандомизации и в предшествующие шесть месяцев, систолическое АД > 180 мм рт.ст. и/или диастолическое АД > 110 мм рт.ст., хроническая сердечная недостаточность III-IV ФК или ее острая декомпенсация на момент рандомизации, операция по экстренным показаниям, прием никорандила, пролонгированных нитратов в предшествующий рандомизации месяц.

Пациенты, соответствующие критериям включения, были рандомизированы методом конвертов в группу вмешательства (n=30) и контрольную группу (n=30). Пациенты из группы вмешательства в течение 7 дней до даты планируемой операции и 3 дней после нее (с момента возобновления энтерального питания) принимали никорандил (Кординик®, компания ПИК-ФАРМА) перорально в дозе 10 мг 2 р/сут. Пациенты обеих групп получали стандартную терапию ИБС (за исключением никорандила в контрольной группе) и, при необходимости, артериальной гипертензии и сердечной недостаточности. Плановое хирургическое вмешательство в намеченные сроки было проведено 54 пациентам (11 женщин и 43 мужчины). Пять пациентов (8,3%) выбыли из исследования вследствие отмены у них операции, один умер во время вмешательства. Таким образом, в последующий анализ были включены по

27 пациентов из каждой группы. Всем пациентам интраоперационно проводилась инвазивная искусственная вентиляция легких (наркозно-дыхательный аппарат Dräger Fabius Plus, Германия).

Диагноз стабильной ИБС устанавливали в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Учитывали данные антропометрии, уровень АД при поступлении, статус курения, наличие коморбидной патологии, фракцию выброса левого желудочка и ФК сердечной недостаточности, исходный уровень креатинина крови, содержание гемоглобина до и после операции, объем и продолжительность хирургического вмешательства, объем кровопотери, длительность госпитализации, получаемую лекарственную терапию. Рассчитывали риск сердечно-сосудистых осложнений внесердечных операций по скорректированному индексу сердечного риска (RCRI) [27] и шкале ACS-NSQIP [28]. Всем пациентам проводили запись электрокардиограммы (ЭКГ) покоя до операции и на первые, вторые и третьи сутки после нее, эхокардиографию в предоперационном периоде. Осуществляли периоперационный контроль АД и частоты сердечных сокращений. В группе никорандила оценивали переносимость препарата.

У всех пациентов трижды – за один час до операции, через 24 и 48 ч после нее – иммуноферментным методом определяли в крови уровни следующих биомаркеров повреждения миокарда: (1) вч-сТн I (фотометр Mini Vidas, “BioMerieux SA”, Франция; набор реагентов “VIDAS High Sensitive Troponin I (TNHS)”, “BioMerieux SA”, Франция); (2) ИМА (фотометр Stat Fax 4200, “Awarenes Technology”, США; набор реагентов “IMA”, Cloud-Clone Corp., США); (3) sST2 (фотометр Stat Fax 4200, “Awarenes Technology”, США; набор реагентов “Presage ST 2 Assay”, “Critical Diagnostics”, США).

Послеоперационный ИМ или ишемию миокарда по ЭКГ устанавливали в соответствии с 4-м универсальным определением ИМ [29]. Острое повреждение миокарда диагностировали при абсолютном приросте дооперационного уровня вч-сТн I через 24 или 48 ч после операции на величину, большую 99 перцентилей верхнего референсного предела, при отсутствии ЭКГ-признаков острой ишемии или повреждения миокарда [17]. Хроническое повреждение миокарда диагностировали в случае стабильного превышения вч-сТн I 99 перцентилей верхнего референсного предела как до, так и после операции [17,29].

В изучаемых группах сравнивали периоперационную динамику вышеуказанных биомаркеров повреждения миокарда, частоту послеоперационных острого повреждения миокарда, ИМ и острой ишемии миокарда. Рассчитывали отношение шансов (ОШ) развития острого повреждения миокарда с 95% доверительным

интервалом (ДИ). Поскольку распределение признаков в изучаемых выборках отличалось от нормального, использовали непараметрические методы статистики. Данные представлены в виде медианы (Me) с указанием интерквартильного интервала (25%; 75%). Статистическую значимость различий определяли в независимых выборках по U Манна-Уитни, χ^2 , точному двустороннему критерию Фишера, в связанных – по критерию Фридмана. Отличие считалось статистически значимым при $p < 0,05$. Применяли пакет прикладных программ Statistica 12.0 (Statsoft Inc., США).

Результаты

Изучаемые группы были сопоставимы по возрасту, полу и всем клиническим показателям, кроме доли курильщиков, длительности вмешательства и фракции выброса левого желудочка (больше в группе никорандила; рис. 1).

Содержание в крови вч-сТн I и sST2 статистически значимо увеличивалось после операции в обеих группах (табл. 2). Концентрация ИМА в обеих группах, напротив, снижалась. Пик концентрации sST2 в обеих группах и вч-сТн I в группе никорандила приходился на первые сутки после операции с последующим снижением. В то же время средние уровни вч-сТн I в группе контроля продолжали нарастать в течение двух суток после операции. При межгрупповом сравнении оказалось, что исходно значения всех изученных биомаркеров в группах не различались. После вмешательства в группе никорандила концентрации вч-сТн I и sST2 через 48 ч, как и максимальные за весь после-

операционный период были существенно ниже, чем в группе контроля.

В группе никорандила степень прироста вч-сТн I и sST2 за двое суток послеоперационного периода была статистически значимо меньшей, а уровень ИМА в первые сутки после вмешательства снизился в большей степени, по сравнению с группой контроля (табл. 3).

У пяти пациентов группы никорандила и у трёх из контрольной группы уровни вч-сТн I до и после операции соответствовали критериям хронического повреждения миокарда. Среди 54 пациентов обеих групп острое повреждение миокарда по периоперационной динамике вч-сТн I выявлено у 22 (40,7%). Возможные альтернативные причины повышения вч-сТн I (сепсис, тромбоэмболия легочной артерии, инсульт) были исключены, что позволило предположить о наличии ПМВО у данных пациентов. Однако ни у одного из них повышение вч-сТн I не сопровождалось типичными ангинозными болями.

Доля пациентов с острым повреждением миокарда в группе никорандила была статистически значимо меньшей, чем в группе контроля (рис. 1). Отношение шансов развития острого повреждения миокарда при приеме никорандила в однофакторной регрессии составило 0,28 (95% ДИ 0,09-0,88; $p=0,03$). При включении в регрессионную модель, помимо приема никорандила, возраста, пола, индекса массы тела, а также фракции выброса левого желудочка, статуса курения и длительности операции (показателей, различающихся в группах), обратная взаимосвязь острого приема никорандила и повреждения миокарда

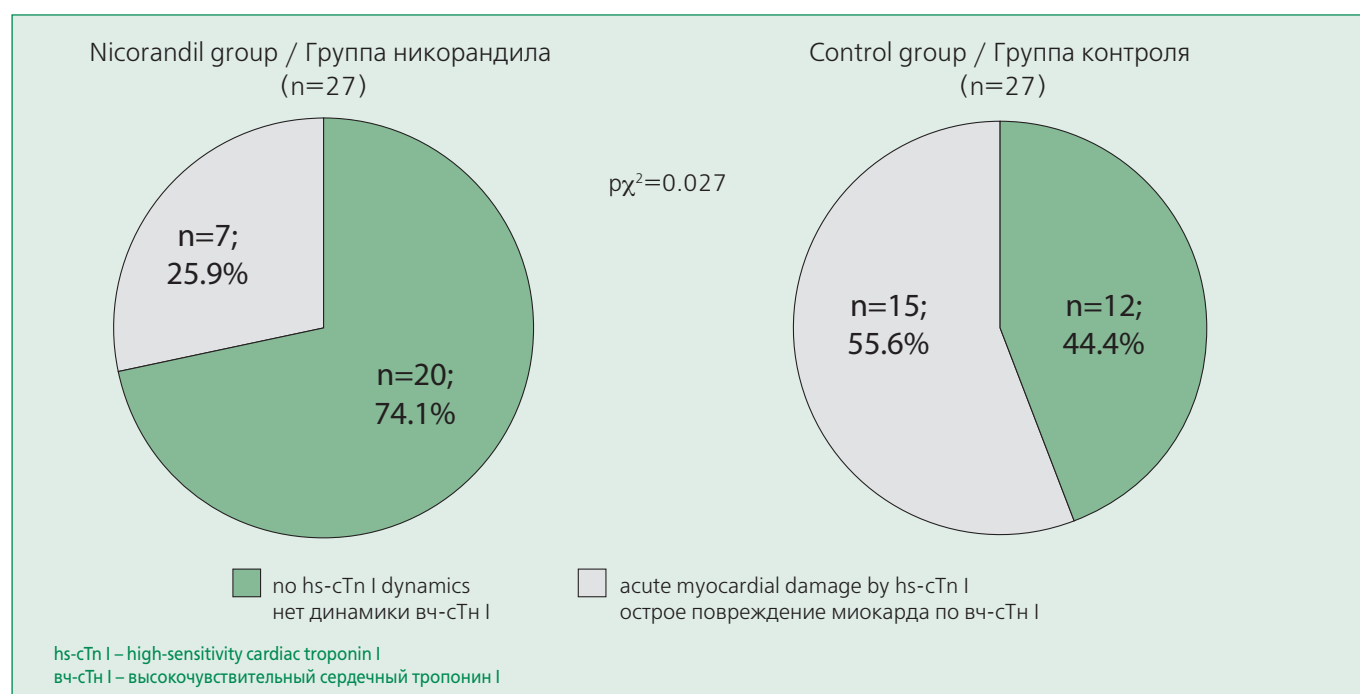


Figure 1. The incidence of acute myocardial injury in the study groups

Рисунок 1. Частота острого повреждения миокарда в изучаемых группах

Table 1. Clinical characteristics of patients in the study groups

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов в исследуемых группах

Показатель	Группа никорандила (n=27)	Контрольная группа (n=27)	p
Возраст, лет	65,0 (58;70)	65,0 (61;69)	0,716
Мужчины, n (%)	23 (85,2)	20 (74,1)	0,311
Индекс массы тела, кг/м ²	26,7 (23,0;29,0)	26,1 (21,0;29,0)	0,789
Курение, n (%)	19 (70,4)	10 (37,0)	0,014
САД при поступлении, мм рт.ст.	123 (112;132)	120 (117;128)	0,876
САД после операции, мм рт.ст.	125 (119;134)	122 (115;136)	0,634
ДАД при поступлении, мм рт.ст.	76 (73;80)	74 (73;82)	0,903
ДАД после операции, мм рт.ст.	74 (69;79)	74 (70;82)	0,697
ЧСС при поступлении, уд/мин	81 (74;86)	82 (77;83)	0,749
ЧСС после операции, уд/мин	79 (73;88)	77 (71;82)	0,436
Гемоглобин крови до операции, г/л	139 (132;150)	138 (127;147)	0,387
Гемоглобин крови после операции, г/л	128 (119;138)	128 (115;140)	0,769
Креатинин крови до операции, мкмоль/л	81,9 (71,0;89,0)	81,1 (66,0;94,0)	0,650
Стадия рака, n (%)			
• I-II	22 (81,5)	20 (74,1)	0,513
• III	5 (18,5)	7 (25,9)	0,513
Объем операции, n (%)			
• пневмонэктомия	9 (33,3)	10 (37,0)	0,776
• лобэктомия	18 (66,7)	17 (63,0)	0,776
Время операции, мин.	105 (90;120)	90 (85;105)	0,026
Объем кровопотери, мл	200 (100;300)	200 (100;200)	0,489
Длительность госпитализации, дней	15 (12;21)	14 (12;18)	0,585
ФК стенокардии, n (%)			
• I	21 (77,8)	24 (88,9)	0,467
• II	5 (18,5)	3 (11,1)	0,704
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	6 (22,2)	2 (7,4)	0,250
ИМ в анамнезе, n (%)	2 (7,4)	3 (11,1)	1,000
Фракция выброса левого желудочка, %	66 (64;75)	64 (57;71)	0,043
Артериальная гипертензия в анамнезе, n (%)	24 (88,9)	23 (85,2)	0,685
Сахарный диабет, n (%)	3 (11,1)	2 (7,4)	1,000
ХОБЛ, n (%)	7 (25,9)	3 (11,1)	0,295
Индекс RCRI, баллы	2 (1;2)	1 (1;2)	0,130
Кардиальный риск по ACS-NSQIP, %	2,8 (1,5;5,9)	2,3 (1,5;5,1)	0,416
Лекарственное лечение на момент рандомизации:			
Бета-адреноблокаторы, n (%)	14 (51,9)	13 (48,2)	0,786
Антагонисты кальция, n (%)	7 (25,9)	3 (11,1)	0,293
Антиангинальные препараты 2-й линии*, n (%)	3 (11,1)	1 (3,7)	0,305
ИАПФ/БРА, n (%)	12 (44,4)	15 (55,6)	0,414
Диуретики, n (%)	6 (22,2)	4 (14,8)	0,728
Статины, n (%)	14 (51,9)	10 (37,0)	0,273
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	3 (11,1)	3 (11,1)	1,000
Данные представлены в виде Ме (25%;75%) если не указано иное			
* – ранолазин, ивабрадин, триметазидин;			
АД – артериальное давление, БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II, ДАД – диастолическое АД, ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИМ – инфаркт миокарда, САД – систолическое АД, ФК – функциональный класс, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ЧСС – частота сердечных сокращений, ACS-NSQIP – American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program, RCRI – Revised Cardiac Risk Index			

Table 2. Perioperative dynamics of myocardial injury biomarkers

Таблица 2. Периоперационная динамика биомаркеров повреждения миокарда

Биомаркер	Группа никорандила (n=27)				Контрольная группа (n=27)			
	Перед операцией		После операции		Перед операцией		После операции	
			Через 24 ч	Через 48 ч			Через 24 ч	Через 48 ч
			Максимальный уровень				Максимальный уровень	
	1	2	3	4	5	6	7	8
вч-сТн I, нг/л	6,4 (0,0;11,7)	18,3 (5,1;53,7)	16,7 (11,9;39,7)	30,7 (12,0;53,7)	1,7 (0,0;7,0)	30,6 (8,4;157,8)	44,3 (15,0;130,7)*	79,0 (20,3;203,3)†
ИМА, нг/мл	49,7 (42,6;57,4)	42,4 (36,9;47,1)	44,4 (32,9;52,1)	47,1 (43,7;52,1)	46,4 (40,2;49,7)	45,9 (36,9;49,9)	39,4 (32,7;44,6)	45,9 (39,4;53,7)
sST2, нг/мл	25,3 (21,0;38,4)	99,8 (70,4;162,5)	62,8 (43,6;70,1)	99,8 (73,6;162,5)	31,1 (22,9;37,5)	145,7 (82,7;188,5)	76,5 (50,2;87,1)*	147,8 (87,8;207,7)†

Данные представлены в виде Ме (25%;75%)
 Все $p < 0,05$ для различий связанных групп (оценки периоперационной динамики) по критерию Фридмана.
 * – $p_{3-7} < 0,05$ (тест Манна-Уитни); † – $p_{4-8} < 0,05$ (тест Манна-Уитни), вч-сТн I - высокочувствительный сердечный тропонин I, ИМА - ишемией модифицированный альбумин, sST2 - soluble suppression of tumorigenicity 2

Table 3. Increase in myocardial injury biomarkers after the surgery

Таблица 3. Прирост биомаркеров повреждения миокарда после операции

Биомаркер	Группа никорандила (n=27)		Контрольная группа (n=27)	
	Через 24 ч	Через 48 ч	Через 24 ч	Через 48 ч
	1	2	3	4
вч-сТн I, Днг/л	5,1 (-0,4; 42,4)	14,8 (0,7; 42,2)	14,4 (3,9; 154,7)	32,5 (14,0; 125,0)*
ИМА, Днг/мл	-8,0 (-12,6; -2,0)	-6,2 (-13,0; 8,0)	-2,7 (-6,0; 5,5)†	-6,9 (-10,0; -1,8)
sST2, Днг/мл	71,1 (35,9; 128,5)	24,4 (10,3; 42,4)	110,2 (57,0; 162,6)	47,4 (17,5; 65,3)*

Δ – степень изменения концентрации биомаркера после операции
 * – $p_{2-4} < 0,05$ (по UМанна-Уитни); † – $p_{1-3} < 0,05$ (по UМанна-Уитни)

сохранила свою значимость (ОШ 0,35; 95% ДИ 0,15-0,83; $p=0,017$).

Среди всех пациентов зарегистрирован один летальный исход от легочной эмболии на третьи сутки после операции (в группе никорандила). Хирургические осложнения в раннем послеоперационном периоде в виде гемофиброторакса и несостоятельности швов культи бронха развились у двух мужчин контрольной группы. Периоперационный ИМ в первые двое суток после операции выявлен у двух пациентов контрольной группы (один – с подъемом сегмента ST ЭКГ, один – без стойкого подъема ST). У 3 пациентов (у 2 из группы никорандила и у 1 из группы контроля) в раннем послеоперационном периоде отмечены ЭКГ-признаки острой ишемии миокарда без закономерной для ИМ динамики вч-сТн I. В группе пациентов, подвергнутых хирургическому лечению рака легкого, частота периоперационного ИМ составила 3,7%, острой ишемии миокарда – 5,6%. Различия по частоте событий в группах отсутствовали. Лишь у одной пациентки ЭКГ-признаки острой ишемии миокарда сопровождалась загрудинным дискомфортом. Остальные случаи ИМ

и острой ишемии миокарда (4 из 5; 80,0%) протекали бессимптомно.

Обсуждение

С целью поиска новых подходов к медикаментозной профилактике синдрома повреждения миокарда после внесердечных операций нами исследована динамика биомаркеров повреждения миокарда под влиянием никорандила. Результаты исследования показали, что операция в объеме торакотомии в 40,7% случаев сопровождалась острым бессимптомным повреждением миокарда, из которых только 3,7% соответствовали критериям послеоперационного ИМ. Результаты работы подтверждают данные других авторов о высокой частоте ПМВО в экстракардиальной хирургии при использовании вч-сТн, достигающей 50% [4,5]. Механизмы ПМВО окончательно не установлены. Предполагается, что хирургическое вмешательство сопровождается стрессовым ответом организма на повреждение тканей. Происходит выброс нейроэндокринных медиаторов, факторов воспаления. Развиваются анемия вследствие кровопотери, электролитные сдвиги, из-

менения центральной гемодинамики и нарушения ритма, гипоксия. Все это может приводить к ишемии и ишемическому повреждению миокарда [30].

Нами впервые установлено, что у пациентов с ИБС прием никорандила в предоперационном периоде был ассоциирован с меньшей в два раза, чем в группе контроля, частотой развития ПМВО, меньшими уровнями и степенью прироста вч-сТн I через 48 ч после операции. Прием никорандила был ассоциирован со снижением шанса развития острого повреждения миокарда по вч-сТн I на 65% несмотря на большую долю курильщиков и длительность вмешательства в группе (что могло увеличить риск осложнений). Высокочувствительный сТн является общепризнанным высокоспецифичным маркером ишемии и ишемического повреждения миокарда. В некардиальной хирургии послеоперационный прирост уровня вч-сТн I явился предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смертности [31]. Таким образом, меньшая степень прироста вч-сТн I при приеме никорандила может сопровождаться снижением риска кардиальных событий после торакальных хирургических вмешательств.

Нами впервые исследована динамика ИМА – одного из наиболее ранних биомаркеров ишемии/повреждения миокарда – после торакальных внесердечных хирургических операций. В отличие от вч-сТн I, уровень ИМА в послеоперационном периоде снижался в обеих группах, в большей степени в группе никорандила. Ранее серийные измерения концентрации ИМА проводились у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию. Результаты оказались противоречивыми. По данным M. Thielmann и соавт. уровень ИМА резко снижался в первый час после операции, затем в течение суток возвращался к исходному уровню и превышал его через 72 ч после операции, что, в целом, соответствует динамике ИМА в нашей выборке. Однако ИМА не увеличивался у пациентов с ИМ, вызванного коронарным шунтированием [32]. По другим сведениям, пик концентрации ИМА отмечался интраоперационно или сразу после операции с последующим снижением [33–35]. В нашей работе первое послеоперационное измерение ИМА осуществлялось через 24 ч после операции, что, возможно, не позволило зафиксировать ранний пик его концентрации, связанный с интраоперационной ишемией миокарда. При этом было зарегистрировано типичное для ИМА постпиковое его снижение. Итак, полученные данные не позволяют сделать обоснованный вывод о закономерностях динамики ИМА после внесердечных операций, его диагностическом и прогностическом значении. Остается неясным, почему степень снижения ИМА в группе никорандила оказалась более выраженной.

Уровни sST2 в обеих исследуемых группах существенно повысились на вторые сутки после операции, снизились на третьи сутки, не достигнув при этом дооперационного уровня. Аналогичная динамика sST2 (максимальный подъем на вторые сутки в среднем до 155 нг/мл с последующим снижением) отмечена в единственной опубликованной на данную тему работе, в которой уровни биомаркера определялись у 175 пациентов, перенесших внесердечную операцию [36]. При этом повышение sST2 было ассоциировано с увеличением риска больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 30 дней после вмешательства. В отличие от нашего исследования, в данной работе большинство вмешательств были абдоминальными и нейрохирургическими, а концентрация sST2 не определялась до операции [36]. Сравнительный анализ динамики sST2 показал, что в группе никорандила медианы уровней sST2 на третьи сутки и наибольших за послеоперационный период, а также степень прироста sST2 через 48 ч после вмешательства были ниже, чем в группе контроля. Уменьшение степени прироста sST2 может указывать на повышение под воздействием никорандила устойчивости кардиомиоцитов к перегрузке и ишемическому повреждению при многофакторном воздействии хирургического стресса.

Таким образом, полученные нами данные позволяют предполагать наличие у никорандила кардиопротективной активности у хирургических пациентов с ИБС. S. Kashimoto и соавт. в многоцентровом исследовании выявили снижение частоты ИМ, изменений ST-T на ЭКГ, аритмий, артериальной гипотензии после внесердечных операций под влиянием никорандила, при этом препарат вводился парентерально непосредственно во время операции [37]. Отечественными авторами изучена эффективность никорандила (Кордник®, компания ПИК-ФАРМА) в профилактике перипроцедурных осложнений у пациентов с ИБС, подвергающихся плановому чрескожному коронарному вмешательству. Было показано, что на фоне приема никорандила частота развития инфаркта миокарда 4а типа снижалась с 12% до 3% [24]. Данный феномен авторы объясняют способностью никорандила вызывать эффект фармакологического preconditionирования, доказанный в экспериментальных исследованиях [19]. Эффективность дистантного ишемического preconditionирования в профилактике ПМВО при хирургическом лечении переломов бедра была доказана в рандомизированном клиническом исследовании PIXIE [38]. Можно предположить, что этот механизм вносит вклад в кардиопротективное действие никорандила у пациентов, подвергающихся внесердечным хирургическим вмешательствам.

Ограничения исследования. Ограничениями работы может явиться относительная немногочисленность исследуемых групп и отсутствие полной картины послеоперационной динамики ИМА, так как протоколом не было предусмотрено определение уровня ИМА в первые часы после операции. Перспективой дальнейших изысканий по данной проблеме является проведение контролируемого исследования никорандила для оценки его способности снижать риск больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после внесердечных хирургических вмешательств.

Заключение

Прием никорандила (Кординик®, компания ПИК-ФАРМА) в предоперационном периоде у пациентов с раком легкого и сопутствующей ИБС, подвергшихся хирургической резекции легкого, ассоциирован с мень-

шим послеоперационным приростом вч-сТн I и sST2 и снижением риска развития острого повреждения миокарда, что может свидетельствовать кардиопротективном эффекте никорандила в условиях острого хирургического стресса.

Отношения и деятельность. Предоставление ООО «ПИК-ФАРМА» лекарственного препарата и средств для приобретения реактивов организации, где выполнялась работа.

Relationships and Activities. PIK-PHARMA LLC provided a drug and funds for the purchase of reagents for the study.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке компании ООО «ПИК-ФАРМА».

Funding. The study was conducted with the support of PIK-PHARMA LLC.

References / Литература

- Smilowitz NR, Gupta N, Guo Y, et al. Perioperative acute myocardial infarction associated with non-cardiac surgery. *Eur Heart J.* 2017;38(31):2409-17. DOI:10.1093/eurheartj/ehx313.
- Healthcare in Russia 2021. Moscow: Rosstat; 2021 (In Russ.) [Здравоохранение в России 2021. М.: Росстат; 2021].
- Botto F, Alonso-Coello P, Chan MT, et al. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology.* 2014;120(3):564-78. DOI:10.1097/ALN.000000000000113.
- van Lier F, Wesdorp FHIM, Liem VGB, et al. Association between postoperative mean arterial blood pressure and myocardial injury after noncardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2018;120(1):77-83. DOI:10.1016/j.bja.2017.11.002.
- Lee SH, Park MS, Song YB, et al. Perioperative myocardial injury in revascularized coronary patients who undergo noncardiac surgery. *PLoS One.* 2019;14(6):e0219043. DOI:10.1371/journal.pone.0219043.
- Kim M, Son M, Lee DH, et al. Troponin-I Level After Major Noncardiac Surgery and Its Association With Long-Term Mortality. *Int Heart J.* 2016;57(3):278-84. DOI:10.1536/ihj.15-352.
- Biccard BM, Scott DJA, Chan MTV, et al. Myocardial Injury After Noncardiac Surgery (MINS) in Vascular Surgical Patients: A Prospective Observational Cohort Study. *Ann Surg.* 2018;268(2):357-63. DOI:10.1097/SLA.0000000000002290.
- Smilowitz NR, Redel-Traub G, Hausvater A, et al. Myocardial Injury after Non-Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cardiol Rev.* 2019;27(6):267-73. DOI:10.1097/CRD.0000000000000254.
- Bolshedvorskaya OA, Protasov KV, Batunova EV, Semenova EN. Biomarkers of myocardial injury in surgical treatment of lung cancer: perioperative dynamics and prognostic value. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2022;11(2):27-38 (In Russ.) [Большедворская О.А., Протасов К.В., Батунова Е.В., Семенова Е.Н. Биомаркеры повреждения миокарда при хирургическом лечении рака легкого: периоперационная динамика и прогностическое значение. Комплексные Проблемы Сердечно-сосудистых Заболеваний. 2022;11(2):27-38]. DOI:10.17802/2306-1278-2022-11-2-27-38.
- Rodseth RN, Biccard BM, Le Manach Y, et al. The prognostic value of pre-operative and post-operative B-type natriuretic peptides in patients undergoing noncardiac surgery: B-type natriuretic peptide and N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(2):170-80. DOI:10.1016/j.jacc.2013.08.1630.
- Chaulin AM, Duplyakov DV. Biomarkers of acute myocardial infarction: diagnostic and prognostic value. Part 1. *Journal of Clinical Practice.* 2020;11(3):75-84 (In Russ.) [Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Биомаркеры острого инфаркта миокарда: диагностическая и прогностическая ценность. Часть 1. Клиническая Практика. 2020;11(3):75-84]. DOI:10.17816/clinpract34284.
- Shevtsova A, Gordienko I, Tkachenko V, Ushakova G. Ischemia-Modified Albumin: Origins and Clinical Implications. *Dis Markers.* 2021;2021:9945424. DOI:10.1155/2021/9945424.
- Aleksova A, Paldino A, Beltrami AP, et al. Cardiac Biomarkers in the Emergency Department: The Role of Soluble ST2 (sST2) in Acute Heart Failure and Acute Coronary Syndrome-There is Meat on the Bone. *J Clin Med.* 2019;8(2):270. DOI:10.3390/jcm8020270.
- Pascual-Figal DA, Januzzi JL. The biology of ST2: the International ST2 Consensus Panel. *Am J Cardiol.* 2015;115(7 Suppl):3B-7B. DOI:10.1016/j.amjcard.2015.01.034.
- Dudek M, Kałużna-Oleksy M, Migaj J, Straburzyńska-Migaj E. Clinical value of soluble ST2 in cardiology. *Adv Clin Exp Med.* 2020;29(10):1205-10. DOI:10.17219/acem/126049.
- Barbarash O, Gruzdeva O, Uchasova E, et al. Prognostic Value of Soluble ST2 During Hospitalization for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Ann Lab Med.* 2016;36(4):313-9. DOI:10.3343/alm.2016.36.4.313.
- Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J.* 2022;43(39):3826-924. DOI:10.1093/eurheartj/ehac270.
- Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich SYu. Efficacy, Safety and Long-term Outcomes of Nicorandil Use in Patients with Stable Ischemic Heart Disease According to the Results of Randomized and Observational Studies. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2019;15(5):641-8 (In Russ.) [Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Эффективность, безопасность и отдаленные исходы применения никорандила у больных стабильной ишемической болезнью сердца по данным рандомизированного и наблюдательного исследований. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(5):641-8]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-5-641-648.
- Ahmed LA, Salem HA, Attia AS, Agha AM. Pharmacological preconditioning with nicorandil and pioglitazone attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury in rats. *Eur J Pharmacol.* 2011;663(1-3):51-8. DOI:10.1016/j.ejphar.2011.04.038.
- Horinaka S, Yabe A, Yagi H, Ishimitsu T, et al. Effects of nicorandil on cardiovascular events in patients with coronary artery disease in the Japanese Coronary Artery Disease (ICAD) study. *Circ J.* 2010;74(3):503-9. DOI:10.1253/circj.cj-09-0649.
- IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet.* 2002;359(9314):1269-75. DOI:10.1016/S0140-6736(02)08265-X.
- Sakata Y, Nakatani D, Shimizu M, et al. Oral treatment with nicorandil at discharge is associated with reduced mortality after acute myocardial infarction. *J Cardiol.* 2012;59(1):14-21. DOI:10.1016/j.jjcc.2011.08.001.
- Lu Y, Hu W, Song Q, Wang Q. The Efficacy and Safety of Nicorandil for Periprocedural Myocardial Injury in Patients Undergoing PCI: A Meta-Analysis. *J Interv Cardiol.* 2020;2020:3293587. DOI:10.1155/2020/3293587.
- Soboleva GN, Gostishchev RV, Rogozan AN, et al. The Effect of Pharmacological Preconditioning with Nicorandil before Elective Coronary Stenting on the Long-Term Prognosis of Patients with Stable Coronary Artery Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2020;16(2):191-8 (In Russ.) [Соболева Г.Н., Гостищев Р.В., Порожа А.Н., и др. Влияние фармакологического preconditionирования никорандилом перед плановым чрескожным коронарным вмешательством на отдаленный прогноз больных стабильной ишемической болезнью сердца. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(2):191-8]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-05.
- Saha KK, Kumar A, Deval MM, et al. Nicorandil Infusion During Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting Reduces Incidence of Intra-aortic Balloon Pump Insertion. *Innovations (Phila).* 2016;11(2):123-7. DOI:10.1097/IMI.0000000000000242.
- Chinnan NK, Puri GD, Thingnam SK. Myocardial protection by nicorandil during open-heart surgery under cardiopulmonary bypass. *Eur J Anaesthesiol.* 2007;24(1):26-32. DOI:10.1017/S0265021506000676.
- Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation.* 1999;100(10):1043-9. DOI:10.1161/01.cir.100.10.1043.
- Blilimoria KY, Liu Y, Paruch JL, et al. Development and evaluation of the universal ACS NSQIP surgical risk calculator: a decision aid and informed consent tool for patients and surgeons. *J Am Coll Surg.* 2013;217(5):833-42.e1-3. DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2013.07.385.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J.* 2019;40(3):237-69. DOI:10.1093/eurheartj/ehy462.
- Uchoa RB, Caramelli B. Troponin I as a mortality marker after lung resection surgery - a prospective cohort study. *BMC Anesthesiol.* 2020;20(1):118. DOI:10.1186/s12871-020-01037-3.

31. Zhang Y, Xue J, Zhou L, et al. The predictive value of high-sensitive troponin I for perioperative risk in patients undergoing gastrointestinal tumor surgery. *EClinicalMedicine*. 2021;40:101128. DOI:10.1016/j.eclinm.2021.101128.
32. Thielmann M, Pasa S, Holst T, et al. Heart-Type Fatty Acid Binding Protein and Ischemia-Modified Albumin for Detection of Myocardial Infarction After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Ann Thorac Surg*. 2017;104(1):130-7. DOI:10.1016/j.athoracsur.2016.10.051.
33. Sbarouni E, Georgiadou P, Panagiotakos D, et al. Increased ischaemia modified albumin following coronary artery bypass grafting. *Biomarkers*. 2009;14(1):38-42. DOI:10.1080/13547500902730706.
34. Kanko M, Yavuz S, Duman C, et al. Ischemia-modified albumin use as a prognostic factor in coronary bypass surgery. *J Cardiothorac Surg*. 2012;7:3. DOI:10.1186/1749-8090-7-3.
35. Dong SY, Wang XJ, Xiao F, et al. Detection of perioperative myocardial infarction with ischemia-modified albumin. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*. 2012;20(3):252-6. DOI:10.1177/0218492311434947.
36. Yang HS, Hur M, Yi A, Kim H, Kim J. Prognostic Role of High-sensitivity Cardiac Troponin I and Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 in Surgical Intensive Care Unit Patients Undergoing Non-cardiac Surgery. *Ann Lab Med*. 2018;38(3):204-11. DOI:10.3343/alm.2018.38.3.204.
37. Kashimoto S, Seki M, Ishiguro T, et al. Nicorandil decreases cardiac events during and after noncardiac surgery. *J Clin Anesth*. 2007;19(1):44-8. DOI:10.1016/j.jclinane.2006.05.023.
38. Ekeloef S, Homilius M, Stilling M, et al. The effect of remote ischaemic preconditioning on myocardial injury in emergency hip fracture surgery (PIXIE trial): phase II randomised clinical trial. *BMJ*. 2019;367:l6395. DOI:10.1136/bmj.l6395.

Сведения об Авторах/About the Authors:

Протасов Константин Викторович [Konstantin V. Protasov]
eLibrary SPIN 7898-9690, ORCID 0000-0002-6516-3180

Барахтенко Ольга Александровна [Olga A. Barahtenko]
eLibrary SPIN 7913-1809, ORCID 0000-0002-8993-2503

Батунова Елена Владимировна [Elena V. Batunova]
eLibrary SPIN 7053-2585, ORCID 0000-0001-8665-4969

Распутин Евгений Анатольевич [Evgeniya A. Rasputina]
ORCID 0000-0003-0685-4245

Активность воспаления у больных с ишемической болезнью сердца и необструктивным поражением коронарных артерий

Пахтусов Н.Н.*, Юсупова А.О., Лишута А.С., Слепова О.А., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Цель. Изучить уровни провоспалительных биомаркеров у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и гемодинамически незначимыми стенозами коронарных артерий (КА), выявить возможные различия для диагностики степени обструкции коронарного русла.

Материал и методы. В наблюдательное исследование были включены две группы пациентов: с необструктивной (основная группа, стеноз КА <50%; n=30) и обструктивной (группа сравнения, гемодинамически значимый стеноз КА по результатам коронарографии; n=30) ИБС. Уровни интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) и интерлейкина 6 (ИЛ-6) измеряли в плазме крови с помощью иммуноферментного анализа.

Результаты. Уровень ИЛ-6 были значимо выше у пациентов с обструктивной ИБС (p=0,006), чем у пациентов с необструктивной ИБС. Значимых различий в уровне ИЛ-1 β в обеих группах выявлено не было (p=0,482). При построении ROC-кривой пороговое значение ИЛ-6 составило 26,060 пг/мл. При уровне ИЛ-6 меньше данной величины диагностировалась ИБС с гемодинамически незначимыми стенозами КА.

Заключение. Результаты данного исследования подтверждают, что у пациентов с различными вариантами поражения КА имеются различия в активности процесса воспаления в артериальной стенке. ИЛ-6 был выше в группе с обструктивным поражением, а уровни ИЛ-1 β не различались между группами. Таким образом можно предположить, что гемодинамически значимая обструкция КА развивается вследствие высокоактивного воспаления сосудистой стенки. Учитывая наличие доказанной биологической основы и имеющихся данных эффективности моноклональных антител к ИЛ-1 β , нельзя исключить их возможную пользу и у когорты пациентов с ИБС и гемодинамически незначимыми стенозами.

Ключевые слова: необструктивная ишемическая болезнь сердца, интерлейкин 1 β , интерлейкин 6, воспаление.

Для цитирования: Пахтусов Н.Н., Юсупова А.О., Лишута А.С., Слепова О.А., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н. Активность воспаления у больных с ишемической болезнью сердца и необструктивным поражением коронарных артерий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2023;19(1):26-33. DOI:10.20996/1819-6446-2023-01-09.

Inflammatory Activity in Patients with Obstructive and Non-obstructive Coronary Artery Disease

Pakhtusov N.N.*, Yusupova A.O., Lishuta A.S., Slepova O.A., Privalova E.V., Belenkov Yu.N.
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Aim. To study the levels of pro-inflammatory biomarkers in patients with obstructive and non-obstructive coronary artery disease (CAD), to identify possible differences for diagnosing the degree of coronary obstruction.

Material and methods. The observational study included two groups of patients: with non-obstructive (main group, coronary artery stenosis <50%; n=30) and obstructive (comparison group, hemodynamically significant coronary artery stenosis according to the results of coronary angiography; n=30) CAD. The levels of interleukin-1 β (IL-1 β) and interleukin 6 (IL-6) were measured in plasma using enzyme immunoassay.

Results. IL-6 levels were significantly higher in patients with obstructive CAD (p=0.006) than in patients with non-obstructive CAD. There were no significant differences in the level of IL-1 β in both groups (p=0.482). When constructing the ROC curve, the threshold value of IL-6 was 26.060 pg/ml. At the level of IL-6 less than this value, CAD was diagnosed with hemodynamically insignificant stenoses of the coronary arteries.

Conclusion. The results of this study confirm that in patients with different types of coronary artery lesions, there are differences in the activity of the inflammation process in the arterial wall. IL-6 was higher in the obstructive lesion group, and IL-1 β levels did not differ between groups. Thus, it can be assumed that hemodynamically significant obstruction of the coronary arteries develops as a result of highly active inflammation of the vascular wall. Given the presence of a proven biological basis and the available data on the effectiveness of monoclonal antibodies to IL-1 β , one cannot exclude their possible benefit in a cohort of patients with CAD and hemodynamically insignificant stenoses.

Key words: non-obstructive coronary artery disease, interleukin 1 β , interleukin 6, inflammation.

For citation: Pakhtusov N.N., Yusupova A.O., Lishuta A.S., Slepova O.A., Privalova E.V., Belenkov Yu.N. Inflammatory Activity in Patients with Obstructive and Non-obstructive Coronary Artery Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2023;19(1):26-33. DOI:10.20996/1819-6446-2023-01-09.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): pakhtusovnn@gmail.com

Received/Поступила: 07.11.2022

Accepted/Принята в печать: 27.11.2022

Введение

Согласно последним данным, сердечно-сосудистые заболевания, и, в частности ишемическая болезнь сердца (ИБС), являются ведущей причиной смертности населения во всем мире [1]. Несмотря на современные достижения медицины ИБС остается широко распространенным заболеванием с высокой летальностью, что требует значительных финансовых затрат со стороны государства и определяет необходимость разработки новых подходов для стратификации пациентов в зависимости от тяжести течения заболевания, определения его прогноза и подбора оптимальных методов терапии.

В настоящее время фармакологическая терапия и различные методы реваскуляризации миокарда смогли ослабить бремя сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), однако, к сожалению, у определенной доли пациентов не удается предотвратить развитие сердечно-сосудистых катастроф. Одним из инновационных направлений, на которое возлагали большие надежды, является клеточная терапия и введение ростовых факторов. Хотя в различных клинических испытаниях сообщалось о многообещающих преимуществах терапии стволовыми клетками, до сих пор остается неясным точный механизм действия и мало изучены осложнения и отдаленные последствия их применения [2]. Кроме того, ограниченное приживление, низкая выживаемость, сложности мониторинга состояния стволовых клеток являются определенными препятствиями для их клинического применения [3,4]. Таким образом, в настоящее время клеточная терапия не рекомендована для лечения ССЗ и ИБС, в частности. Что касается интервенционного лечения, то эффективность оперативных вмешательств может достигать 50%, но отмечается ее резкое снижение при наличии многососудистого поражения коронарных артерий (КА). Необходимо отметить, что при стабильной ИБС чрескожное коронарное вмешательство не продемонстрировало улучшения прогноза (по данным метаанализа) [5]. Основным недостатком и лимитирующим фактором эндоваскулярных методов терапии является рестенозирование. Кроме того, проведение реваскуляризации миокарда невозможно у больных ИБС с дистальным типом поражения коронарного русла, которое часто встречается при сахарном диабете или микроваскулярной стенокардией.

Известно, что в патогенезе атеросклеротического поражения стенок артерий процессы воспаления играют существенную роль. Начальным звеном, запускающим сердечно-сосудистый континуум, является дисфункция эндотелия. На первом этапе формирования атеросклероза возникает избыточная адгезия моноцитов и их миграция в субэндотелиальный слой, где они дифференцируются в тканевые макрофаги. Поглощая мо-

дифицированные липопротеиновые частицы, эти макрофаги превращаются в пенистые клетки, из которых впоследствии формируется ядро атеросклеротической бляшки. Из активированных макрофагов высвобождаются провоспалительные цитокины, активные формы кислорода и матриксные металлопротеиназы, что приводит к усилению местного воспалительного ответа и дестабилизации атеросклеротической бляшки [6,7].

Интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) представляет собой мощный провоспалительный цитокин, имеющий решающее значение для активации защитных реакций организма в ответ на инфекции и повреждение [8]. Стимуляция гладкомышечных клеток (ГМК) и других типов клеток с помощью ИЛ-1 приводит к выработке другого цитокина, интерлейкина-6 (ИЛ-6). Генетические исследования человека подтверждают причинно-следственную связь ИЛ-6 и ИБС [9,10]. Эта пара медиаторов оказывает бесчисленное множество эффектов на защитные возможности организма и задействована в патогенезе широкого спектра заболеваний. Клинические исследования демонстрируют, что модуляция воспаления может предотвращать развитие клинических осложнений атеросклероза. Таким образом, таргетная терапия, направленная на медиаторы воспаления, может быть новым многообещающим способом профилактики прогрессирования и лечения атеросклероза, в том числе и ИБС.

Несмотря на первоначальные неоднозначные результаты исследований, использование противовоспалительных препаратов у пациентов с ИБС послужило отправной точкой для проведения дальнейших работ [11]. И, опираясь на результаты исследования CANTOS (Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcomes Study), можно рассматривать канакинумаб (моноклональное антитело к ИЛ-1 β) в качестве принципиально новой группы препаратов для противовоспалительной терапии пациентов с ИБС [12].

Благодаря широкому внедрению в клиническую практику визуализирующих методов диагностики ИБС наблюдается постоянный и прогрессирующий рост пациентов с необструктивным поражением КА. Например, по результатам исследования, проведенного L. Jespersen и соавт., из 11223 пациентов со стабильной ИБС приблизительно 15% имели необструктивное поражение коронарного русла [16]. Установлено, что отсутствие гемодинамически значимых стенозов КА не означает благоприятного течения заболевания. На основании небольших исследований, в которых изучали больных с необструктивной ИБС, можно предположить наличие у них повышенного риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [13], частой госпитализации (в 3-4 раза выше) [14] и, следовательно, более высоких медицинских затрат для данной когорты пациентов [15].

Сложности ранней диагностики ИБС, которая протекает с необструктивным поражением КА, в том числе и при интактных КА (микровазкулярная или вазоспастическая стенокардия), подбора терапии, оценки прогноза течения заболевания и предотвращения развития сердечно-сосудистых катастроф требуют проведения исследований, направленных на изучение фундаментальных аспектов патогенеза ИБС с гемодинамически незначимым поражением коронарного русла, что в будущем может послужить основой для возможного использования противовоспалительной терапии и у данной категории пациентов. Изучение уровня экспрессии провоспалительных цитокинов имеет огромный потенциал для их будущего применения в клинической практике в качестве биомаркеров и терапевтических мишеней при ИБС, в том числе и для разработки таргетной персонифицированной терапии.

Цель исследования – изучить уровни провоспалительных биомаркеров у пациентов с ИБС и гемодинамически незначимыми стенозами КА, выявить возможные различия для диагностики степени обструкции коронарного русла.

Материал и методы

Обсервационное поперечное исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией. В исследование были включены 60 пациентов с ИБС,

из них 30 пациентов по данным коронароангиографии/мультиспиральной компьютерной томографии КА с внутривенным контрастированием имели гемодинамически незначимые стенозы ($<50\%$), либо неизмененные КА, но при этом у всех пациентов была клиническая картина стенокардии и доказано с помощью инструментальных методов диагностики наличие ишемии миокарда. Другие 30 пациентов имели обструктивную ИБС и/или реваскуляризацию КА в анамнезе. Все пациенты проходили стационарное обследование и лечение в отделении кардиологии №1 Университетской клинической больницы №1 (Сеченовский Университет). Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского Университета. Участники исследования были детально проинформированы обо всех целях и задачах исследования и методах его проведения. Критерии исключения: острый коронарный синдром, хроническая сердечная недостаточность (III-IV функциональный класс по NYHA), гемодинамически значимые пороки сердца, инсульт в течении предшествующих 6 мес, хроническая болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин, заболевания перикарда, аутоиммунные и онкологические заболевания, а также сахарный диабет (рис. 1).

Всем участникам проводились следующие лабораторные исследования: общеклинический анализ для скринингового исключения анемии, различных

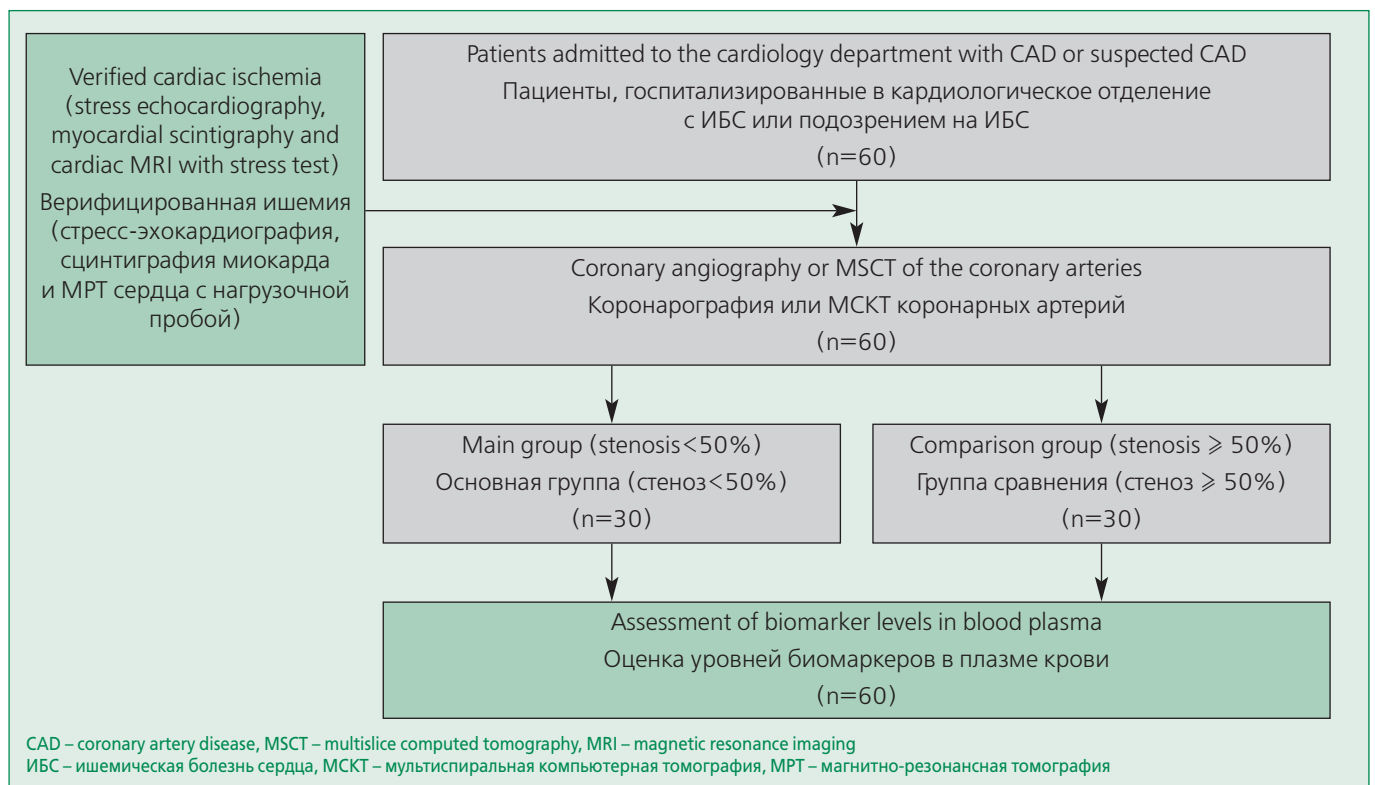


Figure 1. Study Design

Рисунок 1. Дизайн исследования

гематологических патологий, острого системного воспалительного ответа (гематологический анализатор XP 300, производителя Sysmex®, Япония). Биохимический анализ крови: общий холестерин (ОХС), липопротеины низкой (ЛНП) и высокой плотности (ЛВП) определяли колориметрическим методом, с помощью реагентов «ADVIA® Chemistry Cholesterol Reagent», «ADVIA® Chemistry Direct LDL Cholesterol Reagents», «ADVIA® Chemistry Direct HDL Cholesterol Reagents»), мочевая кислота (колориметрический метод, с помощью реагента «ADVIA® Chemistry Uric Acid Reagents»), креатинин (кинетический метод (метод Яффе) с помощью реагента «ADVIA® Chemistry Creatinine Reagents»), глюкоза венозной плазмы натощак (гексокиназный метод с помощью реагента «ADVIA® Chemistry Glucose Hexokinase II Reagents»). Инструментальное обследование включало в себя суточное мониторирование ЭКГ (medilogAR®, Shiller, Швейцария), рентгеновское исследование органов грудной клетки (УнивеРС-МТ, Россия), велоэргометрию (ERG 911 S/L, Shiller, Швейцария) и КАГ (Siemens Artis Zee, Siemens Healthineers GmbH, Германия). Все диагнозы установлены на основании актуальных российских рекомендаций с учетом данных анамнеза пациентов.

Определение уровня ИЛ-1 β и ИЛ-6 проводилось с использованием иммуноферментного анализа (ИФА) на ИФА анализаторе Adaltis Personal Lab (Италия) с помощью набора Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Kit For Interleukin 1 Beta (Cloud-Clone Corp., США) и Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Kit For Interleukin 6 (Cloud-Clone Corp., США). Коэффициент вариации (CV) у наборов составил 10% и 12% соответственно.

Использовалась плазма крови после центрифугирования. Центрифугирование образцов проводилось в течение 20 мин с ЭДТА КЗ в качестве антикоагулянта. Образцы были заморожены в криопробирках при температуре -80°C.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.0.6 (Статтех, Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Показатели с ненормальным распределением подвергались логистической нормализации. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3). Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение,

при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Используя программу G*Power ver.3.1.9.6 (Германия) [16], было рассчитано, что размер выборки при уровне значимости $\alpha=0,05$ и мощности $1-\beta=0,8$ может составить 30 человек в группе. Вводные данные (SD, mean) получены из статей в открытом доступе [17, 18], в представленных публикациях похожий дизайн и исследуемая патология. После получения собственных результатов был проведен апостериорный анализ мощности.

Результаты

В соответствии с критериями включения в исследование были отобраны 60 пациентов, из которых 30 имели ИБС без обструктивного поражения КА (ноИБС) и составили основную группу, и 30 пациентов с обструктивным типом поражения коронарного русла (группа сравнения). Обе группы пациентов были полностью сопоставимы по ведущим клиническим и демографическим показателям: возрасту, индекс массы тела (ИМТ), площади поверхности тела, статусу курения. Необходимо отметить, что в основной группе преобладали женщины (табл. 1).

Пациенты обеих групп также были сопоставимы по таким клиническим характеристикам, как частота жалоб на одышку, боли в области сердца и по наличию другой (кроме ИБС) кардиологической патологии и сопутствующих заболеваний (табл. 2).

Проведена сравнительная оценка стандартных лабораторных параметров в обеих группах. По данным лабораторного обследования, у больных различались показатели липидограммы (ОХС, ЛНП, ЛВП). Выявлено, что у пациентов с ноИБС уровень общего холестерина, ЛНП, ЛВП был значимо выше ($p<0,001$), что можно объяснить назначением более высоких доз статинов и, следовательно, лучшим контролем показателей липидного спектра у пациентов с гемодинамически значимыми стенозами. Уровень мочевой кислоты был выше в группе с обструктивной ИБС ($p=0,013$). Других статистически значимых различий по клинико-лабораторным показателям выявлено не было (табл. 3).

При оценке уровня ИЛ-6 обнаружены статистически значимые различия в его уровне между изучаемыми группами (табл. 4). При сравнении уровней ИЛ-1 β не удалось выявить статистически значимых различий между группами.

Table 1. Demographic characteristics of patients
Таблица 1. Демографическая характеристика пациентов

Параметр	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=30)	p
Мужчины, n (%)	7 (23,3)	19 (63,3)	0,002
Возраст, лет	68±6	66±9	0,456
ИМТ, кг/м ²	27,9 (26,3; 28,5)	28,3 (27,1; 31,5)	0,716
Курение, n (%)	4 (16,0)	5 (16,7)	0,434
Злоупотребление алкоголем, n (%)	0	2 (6,7)	1,000
ИМТ – индекс массы тела			

Table 2. Clinical characteristics of patients
Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов

Параметр	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=30)	p
Отягощенный семейный анамнез ССЗ, n (%)	15 (83,3)	20 (66,7)	0,317
Одышка, n (%)	12 (40,0)	16 (53,3)	0,456
Боли за грудиной, n (%)	15 (50,0)	24 (80,0)	1,000
САД, мм рт.ст.	135±14	133±18	0,622
ДАД, мм рт.ст.	80 (80;90)	80 (72;89)	0,252
Инфаркт миокарда, n (%)	4 (13,3)	11 (36,7)	0,072
Инсульт/ТИА, n (%)	0	1 (3,4)	0,492
Дислипидемия, n (%)	28 (93,3)	28 (93,3)	1,000
Атеросклероз периферических артерий, n (%)	17 (56,7)	20 (66,7)	0,426
Анемия, n (%)	1 (3,3)	2 (6,7)	1,000
ХОБЛ, n (%)	1 (3,3)	5 (16,7)	0,195
Бронхиальная астма, n (%)	2 (6,7)	4 (13,3)	0,671
Фибрилляция/трепетание предсердий, n (%)	4 (13,3)	3 (10,0)	1,000
Другие нарушения ритма и проводимости*, n (%)	12 (41,4)	18 (60,0)	0,153
Стентирование коронарных артерий в анамнезе, n (%)	0	18 (60,0)	-
АКШ/МКШ в анамнезе, n (%)	0	0	-
*Частая наджелудочковые/желудочковые экстрасистолы, замедление атриовентрикулярного проведения, внутрижелудочковые блокады			
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, АКШ – аортокоронарное шунтирование, МКШ – маммарокоронарное шунтирование			

Table 3. Laboratory parameters of patients of the studied groups

Таблица 3. Лабораторные показатели пациентов изучаемых групп

Параметр	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=30)	p
Гемоглобин, г/л	141 (132;150)	143 (133;152)	0,446
Глюкоза, ммоль/л	6,0±0,7	5,0±0,41	0,121
Креатинин, мкмоль/л	89 (75;99)	90 (81;102)	0,426
Холестерин, ммоль/л	5,0±0,9	4,0±1,5	<0,001
ЛНП, ммоль/л	2,98 (2,00;4,00)	2,30 (2,00;3,00)	0,005
ЛВП, ммоль/л	1,39±0,31	1,14±0,24	0,014
Калий, ммоль/л	4,62±0,51	4,60±0,65	0,785
Мочевая кислота, мкмоль/л	303±60	348±63	0,013
Общий билирубин, мкмоль/л	12 (7;15)	14 (11;19)	0,151
ЛНП – липопротеины низкой плотности, ЛВП – липопротеины высокой плотности			

Table 4. Levels of interleukins 6 and 1β in patients of the studied groups

Таблица 4. Уровни интерлейкинов 6 и 1β у пациентов изучаемых групп

Параметр	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=30)	p
ИЛ-6, пг/мл	25 (25;31)	31 (27;33)	0,006
ИЛ-1β, пг/мл	78±20	74±15	0,482
ИЛ – интерлейкин			

Для оценки диагностической возможности уровня ИЛ-6 была построена ROC-кривая (рис. 2).

Площадь под ROC-кривой составила 0,706 ± 0,067 с 95% ДИ: 0,574–0,837. Полученная модель была статистически значимой (p=0,006).

Пороговое значение показателя ИЛ-6 в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 26,06 пг/мл. При уровне ИЛ-6 выше данной величины диагностировалась ИБС с гемодинамически значимыми стенозами КА. Чувствительность и специфичность модели составили 86,7% и 60,0%, соответственно (рис. 3).

Обсуждение

Понимание природы ИБС, ее патогенетических механизмов постоянно меняется с развитием новых диагностических методик и проведением фундаментальных исследований [19]. Растущее число пациентов, страдающих стенокардией, но при этом не имеющих гемодинамически значимых стенозов КА, привело к

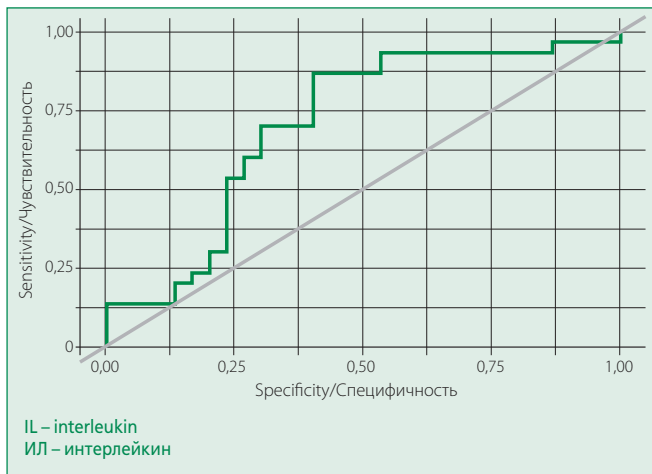


Figure 2. ROC-curve characterizing probability of having an obstructive lesion from the level of IL-6 in patients with verified coronary artery disease

Рисунок 2. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности обструктивной ИБС от уровня ИЛ-6

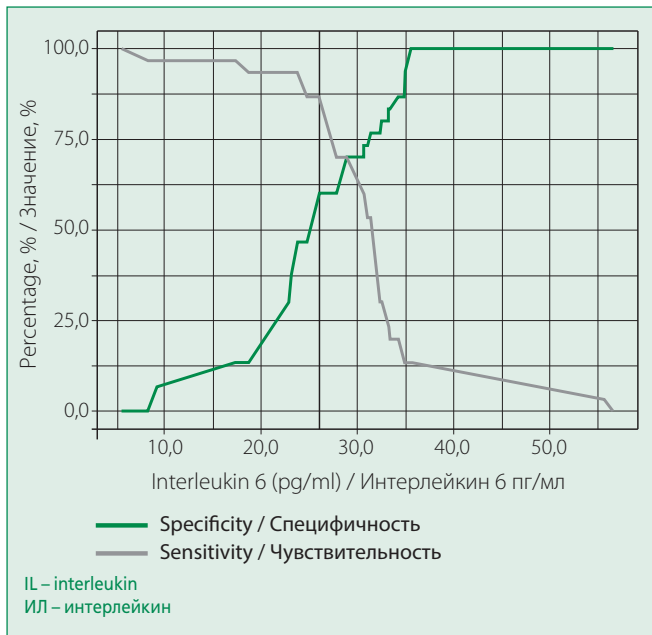


Figure 3. Sensitivity and specificity analysis of the model depending on the threshold values of IL-6

Рисунок 3. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений ИЛ-6

постепенному признанию того, что при диагностике и лечении пациентов с ИБС следует учитывать наличие аномалии всего коронарного кровообращения, включая микроциркуляцию. В настоящее время имеются убедительные экспериментальные, клинические и эпидемиологические доказательства тесной связи между воспалением, атеросклерозом и сердечно-сосудистыми исходами сердечно-сосудистых заболеваний [20]. Так, например, недавно описана взаимосвязь острых ин-

фекций и инфаркта миокарда [21]. Риск инфаркта миокарда оставался постоянным вне зависимости от этиологических факторов и места заражения инфекционными заболеваниями. Исходя из этого возможно предположить, что системная воспалительная реакция является основным связующим звеном этой цепи.

Повышенная активность воспаления в атероматозных бляшках может быть возможным патогенетическим механизмом развития значимых стенозов КА у пациентов с ИБС. Открытие антител протеинконвертазы субтилизин-кексина типа 9 (PCSK9) доказало, что экстремально низкие уровни холестерина ЛНП достижимы, однако, при дальнейшем исследовании сердечно-сосудистых исходов с использованием ингибиторов PCSK9 (FOURIER) [22] выяснилось, что несмотря на целевые уровни ЛНП у значительного числа пациентов повторялись сердечно-сосудистые события или прогрессировал атеросклероз КА по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования. Таким образом, можно сделать вывод, что существует дополнительный механизм в патогенезе ИБС, который может способствовать развитию неблагоприятных исходов.

Одним из интерлейкинов, изученным в данной работе, является ИЛ-6, который был выбран не случайно. Доказана роль данного цитокина как одного из звеньев в биологической основе патогенеза ИБС [23,24]. По данным систематического обзора и мета-анализа [25], а также исследования STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) Trial [26], уровень данного провоспалительного цитокина связан с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями. В другом систематическом обзоре и мета-анализе было показано, что мутация ИЛ-6-174 G/C ассоциирована с повышенными уровнями ИЛ-6 и наличием ИБС [27]. По нашим данным уровень ИЛ-6 был выше в группе с гемодинамически значимыми стенозами, в отличие от пациентов с необструктивным поражением КА. Mohammad-Rezae M. и соавт. в своей работе сравнили уровни ИЛ-6, ИЛ-32 и фактора некроза опухоли α (ФНО- α) у пациентов ноИБС и ИБС. По их результатам уровни данных провоспалительных цитокинов и ЛНП могут быть предикторами возникновения обструктивной ИБС [28].

Сигнальный путь ИЛ-1 представляет собой основную цель для иммунной модуляции, потому что активность ИЛ-1 β не ограничивается врожденными иммунными клетками, но является неотъемлемым компонентом адаптивных ответов организма [8]. В представленной работе был оценен уровень ИЛ-1 β в группах с обструктивным и необструктивным поражением КА. Хотя статистически значимых различий между группами выявлено не было, можно предположить, что полученные результаты будут служить обоснованием для возможного использования антител к ИЛ-1 β и у па-

циентов с ноИБС. В исследовании S. Enayati и соавт. оценивалась экспрессия гена ИЛ-1 β у пациентов с обструктивным и необструктивным поражением КА. В данной работе были выявлены значимые различия в экспрессии гена ИЛ-1 β между группами, однако уровни ФНО- α и интерферона γ не различались. Тяжесть клинической симптоматики у пациентов с гемодинамически незначимыми стенозами зависела от активности воспаления [29]. В целом, исследование CANTOS [12] изменило отношение к воспалению в кардиологии: теперь стало совершенно ясно, что воспаление больше нельзя рассматривать просто как сопутствующий ответ на повреждение тканей. Перспективным представляется развитие новой стратегии лечения ИБС для дальнейшего снижения риска сердечно-сосудистых осложнений.

Ограничения исследования. К ограничивающим факторам данного исследования следует выделить небольшой размер исследуемых групп и отсутствие группы контроля из здоровых добровольцев для определения референсных уровней провоспалительных цитокинов.

Заключение

Результаты данного исследования подтверждают наличие активного воспаления в стенке артерий у пациентов с ИБС и различными типами поражения коронарного русла. Учитывая наличие доказанной био-

логической основы и имеющихся данных эффективности моноклональных антител к ИЛ-1 β , нельзя исключить их возможную пользу и у когорты пациентов с ИБС и гемодинамически незначимыми стенозами. Механизм влияния противовоспалительной терапии и возможности неинвазивной диагностики должен быть детально изучен.

Отношения и Деятельность. Нет.

Relationships and Activities. None.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда в виде научного проекта № 22-15-00424, научного гранта «Роль активации сигнального каскада WNT, процессов его эпигенетической регуляции и иммуноопосредованного воспаления в прогрессировании атеросклероза и возможности влияния на него методом терапевтического неоангиогенеза у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца».

Funding. The study was financially supported by the Russian Science Foundation in the form of scientific project No. 22-15-00424, scientific grant "The role of activation of the WNT signaling cascade, the processes of its epigenetic regulation and immune-mediated inflammation in the progression of atherosclerosis and the possibility of influencing it by therapeutic neoangiogenesis in patients with stable ischemic heart disease".

References / Литература

1. Tsao CW, Aday AW, Almarazgo ZI, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145(8):e153-e639. DOI:10.1161/CIR.0000000000001052.
2. Payab M, Abedi M, Foroughi Heravani N et al. Brown adipose tissue transplantation as a novel alternative to obesity treatment: a systematic review. *Int J Obes (London)*. 2021;45(1):109-21. DOI:10.1038/s41366-020-0616-5.
3. Liu C, Han D, Liang P, Li Y, Cao F. The Current Dilemma and Breakthrough of Stem Cell Therapy in Ischemic Heart Disease. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:636136. DOI:10.3389/fcell.2021.636136.
4. Müller P, Lemcke H, David R. Stem Cell Therapy in Heart Diseases - Cell Types, Mechanisms and Improvement Strategies. *Cell Physiol Biochem*. 2018;48(6):2607-55. DOI:10.1159/000492704.
5. Chacko L, P Howard J, Rajkumar C, et al. Effects of Percutaneous Coronary Intervention on Death and Myocardial Infarction Stratified by Stable and Unstable Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020;13(2):e006363. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.119.006363.
6. Soehnlein O, Libby P. Targeting inflammation in atherosclerosis - from experimental insights to the clinic. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20(8):589-610. DOI:10.1038/s41573-021-00198-1.
7. Cochain C, Zernecke A. Macrophages in vascular inflammation and atherosclerosis. *Pflugers Arch*. 2017;469(3-4):485-99. DOI:10.1007/s00424-017-1941-y.
8. Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood*. 1996;87(6):2095-147. PMID: 8630372.
9. IL6R Genetics Consortium Emerging Risk Factors Collaboration; Sarwar N, Butterworth AS, Freitag DF et al. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. *Lancet*. 2012;379(9822):1205-13. DOI:10.1016/S0140-6736(11)61931-4.
10. Interleukin-6 Receptor Mendelian Randomisation Analysis (IL6R MR) Consortium; Swerdlow DI, Holmes MV, Kuchenbaecker KB, et al. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. *Lancet*. 2012;379(9822):1214-24. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60110-X.
11. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):404-10. DOI:10.1016/j.jacc.2012.10.027.
12. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119-31. DOI:10.1056/NEJMoa1707914.
13. Radico F, Zimarino M, Fulgenzi F, et al. Determinants of long-term clinical outcomes in patients with angina but without obstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2018;39(23):2135-46. DOI:10.1093/eurheartj/ehy185.
14. Jespersen L, Abildstrom SZ, Hvelplund A, et al. Burden of hospital admission and repeat angiography in angina pectoris patients with and without coronary artery disease: a registry-based cohort study. *PLoS One*. 2014;9(4):e93170. DOI:10.1371/journal.pone.0093170.
15. Shaw LJ, Merz CN, Pepine CJ, et al.; Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Investigators. The economic burden of angina in women with suspected ischemic heart disease: results from the National Institutes of Health--National Heart, Lung, and Blood Institute--sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Circulation*. 2006;114(9):894-904. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.609990.
16. Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang AG. Statistical power analyses using G*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods*. 2009;41(4):1149-60. DOI:10.3758/BRM.41.4.1149.
17. Mohammad-Rezaei M, Ahmadi R, Rafiei A, et al. Serum levels of IL-32 in patients with coronary artery disease and its relationship with the serum levels of IL-6 and TNF- α . *Mol Biol Rep*. 2021;48(5):4263-71. DOI:10.1007/s11033-021-06441-7.
18. Ma W, Shen D, Liu J, et al. Statin Function as an Anti-inflammation Therapy for Depression in Patients With Coronary Artery Disease by Downregulating Interleukin-1 β . *J Cardiovasc Pharmacol*. 2016;67(2):129-35. DOI:10.1097/FJC.0000000000000323.
19. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Virani SS, et al.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-e528. DOI:10.1161/CIR.0000000000000659.
20. Koenig W. Inflammation Revisited: Atherosclerosis in The Post-CANTOS Era. *Eur Cardiol*. 2017;12(2):89-91. DOI:10.15420/ecr.2017:18:1.
21. Musher DM, Abers MS, Corrales-Medina VF. Acute Infection and Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019;380(2):171-6. DOI:10.1056/NEJMr1808137.
22. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-22. DOI:10.1056/NEJMoa1615664.
23. Schuett H, Luchtefeld M, Grothusen C, et al. How much is too much? Interleukin-6 and its signalling in atherosclerosis. *Thromb Haemost*. 2009;102(2):215-22. DOI:10.1160/TH09-05-0297.
24. Schieffer B, Selle T, Hilfiker A, et al. Impact of interleukin-6 on plaque development and morphology in experimental atherosclerosis. *Circulation*. 2004;110(22):3493-500. DOI:10.1161/01.CIR.0000148135.08582.97.
25. Niu W, Liu Y, Qi Y, et al. Association of interleukin-6 circulating levels with coronary artery disease: a meta-analysis implementing mendelian randomization approach. *Int J Cardiol*. 2012;157(2):243-52. DOI:10.1016/j.ijcard.2011.12.098.
26. Held C, White HD, Stewart RAH, et al.; STABILITY Investigators. Inflammatory Biomarkers Interleukin-6 and C-Reactive Protein and Outcomes in Stable Coronary Heart Disease: Experiences From the STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) Trial. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(10):e005077. DOI:10.1161/JAHA.116.005077.
27. Rai H, Colleran R, Cassese S, et al. Association of interleukin 6 -174 G/C polymorphism with coronary artery disease and circulating IL-6 levels: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Res*. 2021;70(10-12):1075-87. DOI:10.1007/s00011-021-01505-7.
28. Mohammad-Rezaei M, Ahmadi R, Rafiei A, et al. Serum levels of IL-32 in patients with coronary artery disease and its relationship with the serum levels of IL-6 and TNF- α . *Mol Biol Rep*. 2021;48(5):4263-71. DOI:10.1007/s11033-021-06441-7.
29. Enayati S, Seifirad S, Amir P, et al. Interleukin-1 beta, interferon-gamma, and tumor necrosis factor-alpha gene expression in peripheral blood mononuclear cells of patients with coronary artery disease. *ARYA Atheroscler*. 2015;11(5):267-74.

Сведения об Авторах/About the Authors

Пахтусов Николай Николаевич [Nikolay N. Pakhtusov]

ORCID 0000-0003-0113-8768

Юсупова Альфия Оскаровна [Alfia O. Yusupova]

ORCID 0000-0002-9744-9183

Лишута Алексей Сергеевич [Alexey S. Lishuta]

eLibrary SPIN 4365-4788, ORCID 0000-0003-3391-0193

Слепова Ольга Александровна [Olga A. Slepova]

ORCID 0000-0002-1172-1116

Привалова Елена Витальевна [Elena V. Privalova]

ORCID 0000-0001-6675-7557

Беленков Юрий Никитич [Yuri N. Belenkov]

ORCID 0000-0002-3014-6129

Влияние антибактериальной терапии на чувствительность методов этиологической диагностики у оперированных пациентов с инфекционным эндокардитом

Котова Е.О.^{1,2*}, Моисеева А.Ю.¹, Кобалава Ж.Д.^{1,2}, Домонова Э.А.³,
Писарюк А.С.^{1,2}, Сильвейстрова О.Ю.³, Кахкцян П.В.⁴, Владимиров В.В.⁵

¹ Российский Университет Дружбы Народов (РУДН), Медицинский институт, Москва, Россия

² Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова, Москва, Россия

³ Центральный Научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, Москва, Россия

⁵ Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия

Цель. Оценка влияния длительности дооперационной антибактериальной терапии (АБТ) на чувствительность микробиологического исследования (МБИ) и ПЦР-исследования крови/тканей резецированных клапанов у оперированных пациентов с инфекционным эндокардитом (ИЭ).

Материалы и методы. Проспективно включено 52 оперированных пациента с активным ИЭ (критерии Дюка, 2015). Всем пациентам выполнялись МБИ крови до поступления в кардиохирургический стационар, а также параллельные одномоментные МБИ и ПЦР-исследование крови/тканей иссеченных клапанов с последующим секвенированием по Сэнгеру в кардиохирургическом стационаре. Продолжительность дооперационного лечения рассчитывали от первого дня АБТ по диагнозу ИЭ до дня операции.

Результаты. При проведении комплексной этиологической диагностикой возбудитель ИЭ установлен у 84,6% (n=44) пациентов. Выявлено значительное снижение чувствительности МБИ венозной крови при выполнении в срок до и после госпитализации в кардиохирургический стационар (с 44,2% до 17,3%; $p < 0,05$). При сравнении МБИ крови/тканей резецированных клапанов и ПЦР-исследования крови/тканей резецированных клапанов, наибольшую чувствительность продемонстрировали молекулярно-биологические методы, с большим преимуществом при изучении тканей резецированных клапанов (17,3% и 19,2% против 38,5% и 75,0%, соответственно; $p < 0,001$). МБИ венозной крови, выполненное в ранние сроки до поступления в кардиохирургический стационар, было сопоставимо по чувствительности с ПЦР-исследованием крови, выполненным в поздние сроки на фоне длительной АБТ, и значительно менее чувствительным по отношению к ПЦР-исследованию тканей резецированных клапанов [44,2% и 38,5% ($p > 0,05$) против 75,0% ($p < 0,05$)]. При АБТ 1-28 дней имелись сопоставимые результаты МБИ с ПЦР-исследованием крови и значимо лучшие результаты ПЦР-исследования тканей резецированных клапанов [31,0%, 34,5% и 41,4% ($p > 0,05$), против 72,4% ($p < 0,001$), соответственно], а при АБТ ≥ 29 дней МБИ любого биологического материала оказались отрицательными у всех пациентов, а ПЦР-исследования крови/тканей резецированных клапанов сохранили высокую чувствительность (0% и 0% против 34,8% и 78,3%, соответственно; $p < 0,01$).

Заключение. Длительная дооперационная АБТ значимо снижала чувствительность МБИ крови/тканей резецированных клапанов у оперированных пациентов с ИЭ, тогда как ПЦР-исследования крови/тканей резецированных клапанов отличались высокой чувствительностью даже при АБТ > 29 дней.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, микробиологическое (культуральное) исследование, молекулярно-биологические методы, полимеразная цепная реакция, ПЦР, секвенирование, этиологическая диагностика, антибактериальная терапия.

Для цитирования: Котова Е.О., Моисеева А.Ю., Кобалава Ж.Д., Домонова Э.А., Писарюк А.С., Сильвейстрова О.Ю., Кахкцян П.В., Владимиров В.В. Влияние антибактериальной терапии на чувствительность методов этиологической диагностики у оперированных пациентов с инфекционным эндокардитом. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2023;19(1):34-42. DOI:10.20996/1819-6446-2023-02-03.

Effect of Antibiotic Therapy on the Sensitivity of Etiological Diagnostic Methods in Patients with Infective Endocarditis after Surgery

Kotova E.O.^{1,2*}, Moiseeva A.Yu.¹, Kobalava Zh.D.^{1,2}, Domonova E.A.³, Pisaruk A.S.^{1,2}, Silvestrova O.Yu.³, Kakhktsyan P.V.⁴, Vladimirov V.V.⁵

¹ Peoples' Friendship University of Russia (RUDN), Moscow, Russia

² City Hospital named after V.V. Vinogradov, Moscow, Russia

³ Federal Budget Institution of Science "Central Research Institute of Epidemiology" of The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow, Russia

⁴ A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

⁵ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

Aim. Assessment of impact of the duration of preoperative antimicrobial therapy (AMT) on the sensitivity of microbiological examination and polymerase chain reaction (PCR) of blood/tissues of resected valves in operated patients with infective endocarditis (IE).

Materials and methods. 52 operated patients with active IE were included prospectively (Duke criteria, 2015). All patients underwent microbiological examination of blood before admission to the cardiac surgery hospital, as well as parallel simultaneous microbiological examination and PCR of blood/tissues of excised valves, followed by Sanger sequencing. The duration of preoperative treatment was calculated from the first day of AMT according to IE diagnosis to the day of surgery.

Results. The causative agent of IE was established in 84.6% (n=44) patients by means of complex etiological diagnosis. A significant decrease in the sensitivity of microbiological examination of venous blood was revealed when performed in the period before and after hospitalization to a surgical hospital (up 44.2% to 17.3%, $p < 0.05$). When comparing microbiological examination of blood/tissues of resected valves and PCR of blood/tissues of resected valves, molecular biological methods demonstrated the greatest sensitivity, with a great advantage when examining the tissues of resected valves (17.3% and 19.2% vs. 38.5% and 75.0%, respectively; $p < 0.001$). The microbiological examination of venous blood performed at an early

date before admission to the cardiac surgery hospital was comparable in sensitivity to the PCR blood test performed at a later date after prolonged AMT, and significantly less sensitive in relation to the PCR of resected valve tissues [44.2% and 38.5% ($p > 0.05$) vs. 75.0% ($p < 0.05$)]. In course of AMT 1-28 days, there were comparable results of microbiological examination with PCR blood examination and significantly better results of PCR of resected valve tissues [31.0% and 34.5% and 41.4% ($p > 0.05$) vs 72.4% ($p < 0.001$), respectively], and with AMT ≥ 29 days, microbiological examination of any biological material was negative in all patients, and PCR of blood/tissues of resected valves retained high sensitivity (0% and 0% vs. 34.8% and 78.3%, respectively; $p < 0.01$).

Conclusion. Long-term preoperative AMT significantly reduced the sensitivity of microbiological examination of resected valve blood/tissue in operated patients with IE, whereas PCR of resected valve blood/tissue was highly sensitive even with preoperative AMT for more than 29 days.

Key words: infective endocarditis, microbiological (cultural) methods, molecular biological methods, polymerase chain reaction, PCR, sequencing, etiological diagnostics, antimicrobial therapy.

For citation: Pisaryuk A.S., Kotova E.O., Ageev P.V., Moiseeva A.Yu., Povalyaev N.M., Domonova E.A., Silvestrova O.Yu., Tsimbalist N.S., Kakhktsyan P.V., Meray I.A., Meshkov A.D., Safarova A.F., Kobalava Zh.D. Effect of Antibiotic Therapy on the Sensitivity of Etiological Diagnostic Methods in Patients with Infective Endocarditis after Surgery. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2023;19(1):34-42. DOI:10.20996/1819-6446-2023-02-03.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): pisaryuk_as@pfur.ru

Received/Поступила: 19.01.2023

Accepted/Принята в печать: 24.01.2023

Введение

Инфекционный эндокардит (ИЭ) относится к заболеваниям, ассоциирующимся не только со сложной диагностикой, но и значительными трудностями в терапии. Так даже длительное лечение высокими терапевтическими дозами антибактериальных препаратов при внутривенном введении не всегда оказывается эффективным и почти половине пациентов требуется хирургическое лечение [1]. Основной причиной, ограничивающей успех антибактериальной терапии (АБТ), является высокая частота ИЭ с неустановленным возбудителем, часто обусловленная несвоевременной и несовершенной этиологической диагностикой, определяющая выбор неэффективных схем АБТ, приводящих к формированию множественной лекарственной устойчивости [2]. Качественная этиологическая диагностика имеет ключевое значение для всех пациентов с ИЭ, особенно подвергающихся кардиохирургическому лечению, так как длительная предшествующая АБТ, как правило, определяет низкую чувствительность традиционно применяемых культуральных исследований крови/тканей резецированных клапанов. Ранее было показано, что частота отрицательных результатов микробиологического исследования (МБИ), выполненного на фоне АБТ достигает 71% в крови и 94% в тканях резецированных клапанов [3]. В связи с этим актуально внедрение высокоточных и чувствительных методов этиологической диагностики, не зависящих от внешних факторов, в том числе назначения АБТ, снижающей концентрацию возбудителя в исследуемом материале, например, молекулярно-биологических. Однако исследований по изучению чувствительности МБИ и ПЦР-исследований у оперированных пациентов с ИЭ в зависимости от длительности дооперационной АБТ недостаточно.

Цель исследования – оценить влияние длительности дооперационной АБТ на чувствительность МБИ и ПЦР-исследования крови/тканей резецированных клапанов у оперированных пациентов с ИЭ.

Материал и методы

Проспективно включено 52 оперированных пациента с активным ИЭ (критерии Дюка, 2015), с апреля 2021 г. по июнь 2022 г. Всем пациентам выполнялись МБИ крови до поступления в кардиохирургический стационар (на предыдущих этапах госпитализации по текущему диагнозу ИЭ), а также параллельные одно-моментные МБИ и ПЦР-исследования крови (при поступлении в кардиохирургический стационар) и тканей иссеченных клапанов (во время кардиохирургической операции) с последующим секвенированием по Сэнгеру. Продолжительность дооперационного лечения рассчитывали от первого дня АБТ по диагнозу ИЭ до дня операции.

Исследование выполнено в соответствии с законодательством РФ, стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice), принципами Хельсинской Декларации, нормативными документами локального этического комитета Медицинского института РУДН, Протокол № 27 от 18.03.2021.

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения Statistical Package for Social Science software (IBM® SPSS® Statistics, Version 27). Для представления количественных данных использовалась медиана (Me) с указанием интерквартильного размаха (25%; 75%). Качественные переменные описывали абсолютными (n) и относительными (%) значениями. С целью оценки нормальности распределения применялся тест Колмогорова-Смирнова. Для оценки различий между связанными группами

Table 1. Clinical and demographic characteristics of operated patients with infective endocarditis (n=52)

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика оперированных пациентов с ИЭ (n=52)

Параметр	Значение
Мужчины, n (%)	42 (80,8)
Возраст, Ме [25-75%]	45,5 (34,0; 60,0)
Вторичный ИЭ, n (%)	30 (57,7)
Дегенеративный порок сердца, n (%)	20 (38,5)
• Кальциноз клапана, n (%)	9 (17,3)
• Миксоматозная дегенерация, n (%)	11 (21,2)
Двустворчатый АК, n (%)	7 (13,5)
Протезированный клапан, n (%)	3 (5,8)
Левосторонний ИЭ, n (%)	34 (65,4)
Вегетации на АК, n (%)	13 (25,0)
Вегетации на МК, n (%)	13 (25,0)
Вегетации на АК+МК, n (%)	8 (15,4)
Правосторонний ИЭ на ТК, n (%)	16 (30,8)
Двусторонний ИЭ, n (%)	2 (3,9)
Данные представлены в виде Ме (25%; 75%), если не указано иное	
ИЭ – инфекционный эндокардит, АК – аортальный клапан, МК – митральный клапан, ТК – трикуспидальный клапан	

рассчитывался критерий Мак-Немара, для несвязанных групп – критерий хи-квадрат Пирсона или точный критерий Фишера для качественных характеристик, U критерий Манна-Уитни для оценки количественных данных.

Результаты

Среди 52 оперированных пациентов с ИЭ отмечалось преобладание мужчин с медианой возраста 45,5 (34,0; 60,0) лет. Вторичный ИЭ встречался более чем у половины пациентов, преимущественно левосторонней локализации (табл. 1).

У обследуемых пациентов отмечалась высокая коморбидность, индекс Чарльсон составил $3,4 \pm 3,1$ балла (табл. 2). Преимущественно встречались сердечно-сосудистые заболевания у 57,7% (n=30), с высокой частотой артериальной гипертензии у 53,9% (n=28) и сердечной недостаточности в анамнезе у 21,2% (n=11). Также часто имелся вирусный гепатит С у 36,5% (n=19). Более чем у трети пациентов ИЭ был ассоциирован с внутривенным употреблением психоактивных препаратов (n=18, 34,6%).

При проведении комплексной этиологической диагностики возбудитель ИЭ установлен у 84,6% (n=44) пациентов (табл. 3). Среди этиологических агентов ИЭ наиболее часто встречались *Staphylococcus spp.* (с преобладанием *Staphylococcus aureus*), *Enterococcus spp.* и *Streptococcus spp.* Несколько реже определялась полифлора и *Bartonella spp.*

Table 2. Characteristics of operated patients with infective endocarditis by concomitant diseases (n=52)

Таблица 2. Характеристика оперированных пациентов с ИЭ по сопутствующим заболеваниям (n=52)

Параметр	Значение
Сердечно-сосудистые заболевания, n (%)	30 (57,7)
АГ, n (%)	28 (53,9)
ХСН, n (%)	11 (21,2)
ИБС, n (%)	8 (15,4)
ФП, n (%)	4 (7,7)
СССУ, n (%)	2 (3,9)
ХБП, n (%)	7 (13,5)
СД 2 типа, n (%)	7 (13,5)
Инсульт/ТИА в анамнезе, n (%)	4 (7,7)
ХОБЛ/Бронхиальная астма, n (%)	4 (7,7)
Вирусный гепатит С, n (%)	19 (36,5)
Цирроз печени, n (%)	3 (5,8)
ВИЧ, n (%)	3 (5,8)
Внутривенное употребление психоактивных препаратов, n (%)	18 (34,6)
Индекс Чарльсон, баллы	$3,4 \pm 3,1$
Данные представлены в виде $M \pm SD$, если не указано иное	
АГ – артериальная гипертензия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФП – фибрилляция предсердий, СССУ – синдром слабости синусового узла, ХБП – хроническая болезнь почек, СД – сахарный диабет, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека	

МБИ крови выполнялось как минимум дважды за весь период лечения ИЭ, при этом обращало внимание значительное снижение чувствительности метода (более чем в 2 раза) в зависимости от времени выполнения: до и после госпитализации в хирургический стационар 44,2% (n=23) против 17,3% (n=9), $p < 0,05$ соответственно (рис. 1). При сравнении одномоментно проводимых МБИ и ПЦР-исследования крови/тканей резецированных клапанов, лучшую чувствительность продемонстрировали молекулярно-биологические методы, с большим преимуществом при изучении тканей резецированных клапанов [17,3% (n=9) и 19,2% (n=10) против 38,5% (n=10) и 75,0% (n=39), $p < 0,001$, соответственно]. Более того, МБИ венозной крови, выполненное в ранние сроки диагностики до поступления в кардиохирургический стационар, оказалось сопоставимым по чувствительности с ПЦР-исследованием крови, выполненным в поздние сроки диагностики на фоне длительной АБТ, и значительно менее чувствительным в отношении ПЦР-исследования тканей резецированных клапанов [44,2% (n=23) и 38,5% (n=20) ($p > 0,05$) против 75,0% (n=39), $p < 0,05$, соответственно].

Table 3. Etiological structure of infective endocarditis (n=52)

Таблица 3. Этиологическая структура ИЭ (n=52)

Возбудитель	n (%)
<i>Staphylococcus spp.</i>	23 (52,3)
• <i>S. aureus</i>	20 (45,5)
• MSSA	17 (38,6)
• MRSA	3 (6,8)
• CoNS	3 (6,8)
• <i>S. epidermidis</i>	2 (4,5)
• <i>S. lugdunensis</i>	1 (2,3)
<i>Enterococcus spp.</i>	6 (13,6)
• <i>Enterococcus faecalis</i>	5 (11,4)
• <i>Enterococcus durans</i>	1 (2,3)
<i>Streptococcus spp.</i>	5 (11,4)
• <i>Str. mitis</i>	2 (4,5)
• <i>Str. mutans</i>	1 (2,3)
• <i>Str. gallolyticus</i>	1 (2,3)
• <i>Str. infantis</i>	1 (2,3)
Другие	5 (11,4)
• <i>Bartonella spp.</i>	3 (6,8)
• <i>Granulicatella adiacence</i>	1 (2,3)
• <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (2,3)
Полифлора	5 (11,4)
• <i>Ent. faecalis</i> + <i>Staphylococcus spp.</i>	2 (4,5)
• <i>Ent. faecalis</i> + <i>S. aureus</i> MSSA	2 (4,5)
• <i>Str. gallolyticus</i> + <i>S. aureus</i> MSSA	1 (2,3)

CoNS – коагулазонегативный стафилококк, MSSA – чувствительный к метициллину *S. aureus*, MRSA – устойчивый к метициллину *S. aureus*

Table 4. Preoperative antibiotic therapy in patients with infective endocarditis (n=52)

Таблица 4. Дооперационная антибактериальная терапия у пациентов с ИЭ (n=52)

Показатель	Значение
Гликопептиды, n (%)	44 (84,6)
Ванкомицин, n (%)	44 (84,6)
Цефалоспорины, n (%)	29 (55,8)
• Цефтриаксон, n (%)	19 (36,5)
• Цефазолин, n (%)	4 (7,7)
• Цефотаксим, n (%)	3 (5,8)
• Цефепим, n (%)	2 (3,8)
• Цефоперазон+сульбактам, n (%)	1 (1,9)
Аминогликозиды, n (%)	19 (36,5)
• Гентамицин, n (%)	18 (34,6)
• Амикацин, n (%)	1 (1,9)
Карбапенемы, n (%)	16 (30,8)
• Меропенем, n (%)	15 (28,8)
• Имипенем, n (%)	1 (1,9)
Пенициллины, n (%)	9 (17,3)
• Амоксициллин+сульбактам, n (%)	4 (7,7)
• Ампициллин, n (%)	2 (3,8)
• Ампициллин+сульбактам, n (%)	2 (3,8)
• Оксациллин, n (%)	1 (1,9)
Фторхинолоны, n (%)	6 (11,5)
• Ципрофлоксацин, n (%)	5 (9,6)
• Левофлоксацин, n (%)	1 (1,9)
Липопептиды (Далтомицин), n (%)	5 (9,6)
Тетрациклины (Тигециклин), n (%)	1 (1,9)
Оксазолидиноны (Линезолид), n (%)	1 (1,9)
Линкозамиды (Линкомицин), n (%)	1 (1,9)

Дооперационная АБТ проводилась у 84,6% (n=44), из них схемы, включающие гликопептиды были назначены всем пациентам. Несколько реже применялись цефалоспорины, аминогликозиды и карбапенемы. Остальные препараты назначались в отдельных случаях. Медиана длительности дооперационной АБТ составила 27,5 (17,3; 38,8) дней (табл. 4).

Для оценки влияния АБТ на результаты этиологической диагностики ИЭ, пациенты были разделены в зависимости от длительности дооперационной АБТ на 2 группы: группа 1 – АБТ ≤ 28 дней (n=29, 55,8%) и группа 2 – АБТ ≥ 29 дней (n=23, 44,2%) (табл. 5).

В группе 1 имелись сопоставимые результаты МБИ крови/тканей резецированных клапанов и ПЦР-исследования крови, в то время как ПЦР-исследование тканей резецированных клапанов продемонстрировало значимо лучшую чувствительность [31,0%, 34,5% и 41,4% (p>0,05), против 72,4% (p<0,001), соответственно]. В группе 2 результаты МБИ крови/тканей резецированных клапанов оказались отрицательными у всех пациентов, тогда как ПЦР-исследования крови/тканей резецированных клапанов сохраняли

высокую чувствительность (0% и 0% против 34,8% и 78,3%, соответственно; p<0,01) (см. табл. 5, рис. 2). Более того, отмечено, что ПЦР-исследование тканей резецированных клапанов продемонстрировало большую чувствительность по сравнению с ПЦР-исследованием венозной крови (78,3% против 34,8%, соответственно; p<0,01).

Также для МБИ крови/тканей резецированных клапанов отмечена самая короткая продолжительность АБТ, при которой получены положительные результаты исследований [20 (17,5; 24,5) и 20 (15,5; 24,0), соответственно; p>0,05], в то время как ПЦР-исследования крови/тканей резецированных клапанов оставались положительными при большей длительности АБТ, однако различия были не значимыми (табл. 6). Таким образом, чувствительность МБИ снижалась при большей длительности дооперационной АБТ. Чувствительность ПЦР-исследования не зависела от вида биологического материала и в меньшей степени зависела от длительности АБТ оперированных пациентов с ИЭ,

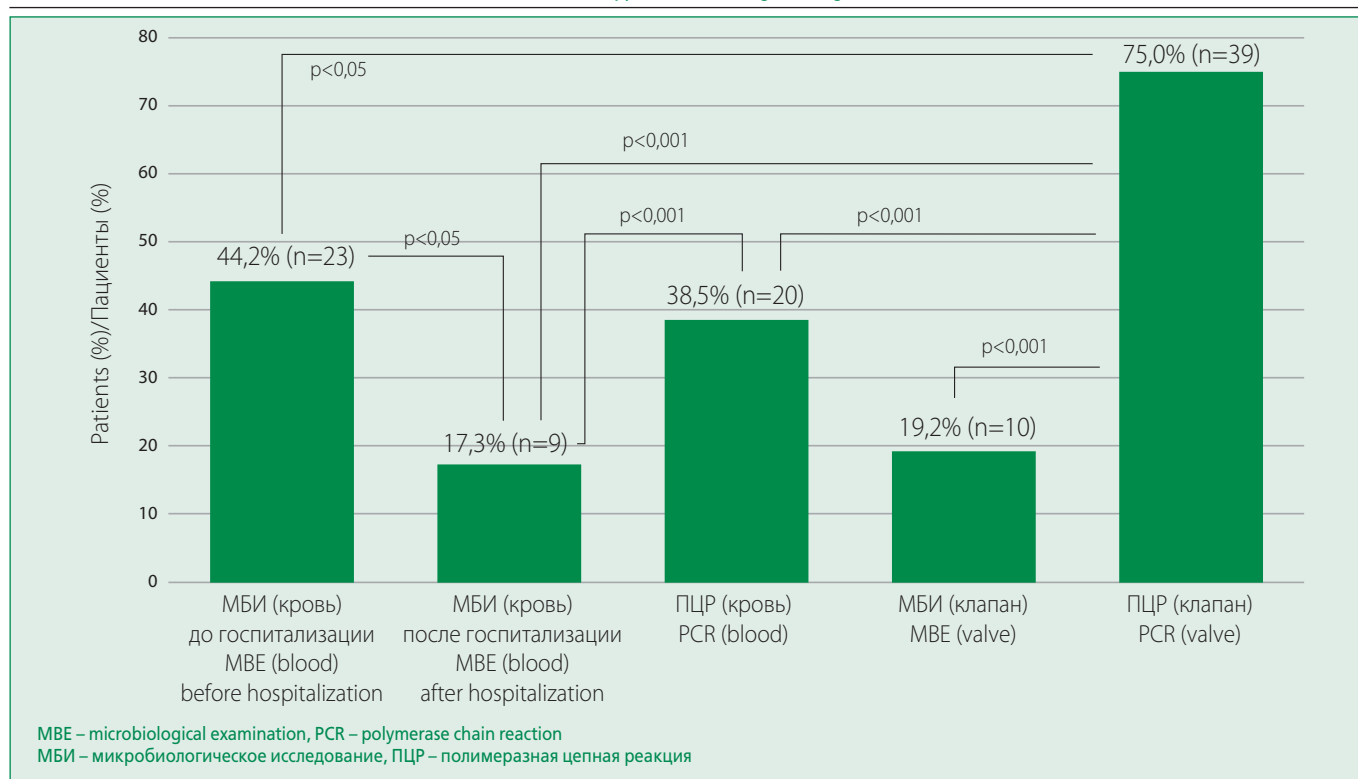


Figure 1. Sensitivity of microbiological examination and molecular biological methods depending on the type of biological material and the time of the examination

Рисунок 1. Чувствительность МБИ и молекулярно-биологических методов в зависимости от вида биологического материала и времени выполнения исследования

что представляет весомое преимущество, позволяющее идентифицировать возбудителя на фоне предшествующей АБТ.

Таким образом, при изучении влияния АБТ на чувствительность методов этиологической диагностики у оперированных пациентов с ИЭ установлено, что лучший результат показали молекулярно-биологические исследования, в особенности ПЦР-исследование с последующим секвенированием тканей резецированных клапанов (рис. 3). Проведенное ПЦР-исследование

венозной крови/тканей резецированных клапанов позволяло определять этиологическую принадлежность ИЭ значимо чаще и при большей длительности АБТ, чем МБИ.

Обсуждение

Проведенное исследование было направлено на изучение влияния продолжительности дооперационной АБТ на чувствительность разных методов этиологической диагностики, применяемых при лабораторном

Table 5. Comparison of the results of parallel methods for the etiological diagnosis of infective endocarditis, depending on the duration of preoperative antibiotic therapy

Таблица 5. Сравнение результатов параллельных методов этиологической диагностики ИЭ в зависимости от длительности дооперационной АБТ

Длительность АБТ (дней)	n	Положительные результаты МБИ, n (%)		Положительные результаты ПЦР, n (%)	
		кровь	клапан	кровь	клапан
1-28 дней	29	9 (31,0)***, ‡	10 (34,5)***, §§	12 (41,4)***	21 (72,4)
≥ 29 дней	23	0 (0) †††	0 (0) †††	8 (34,8)†, ††, ‡, §§	18 (78,3)
Итого, n	52	9 (17,3)	10 (19,2)	20 (38,5)	39 (75,0)

АБТ – антибактериальная терапия, МБИ – микробиологическое исследование, ПЦР – полимеразная цепная реакция
*** – $p < 0,001$ по сравнению с ПЦР клапана при АБТ 1-28 дней, †† – $p < 0,01$, ††† – $p < 0,001$ по сравнению с ПЦР клапана при АБТ ≥ 29 дней,
‡ – $p < 0,01$ по сравнению с МБИ крови при АБТ ≥ 29 дней, §§ – $p < 0,01$ по сравнению с МБИ клапана при АБТ ≥ 29 дней

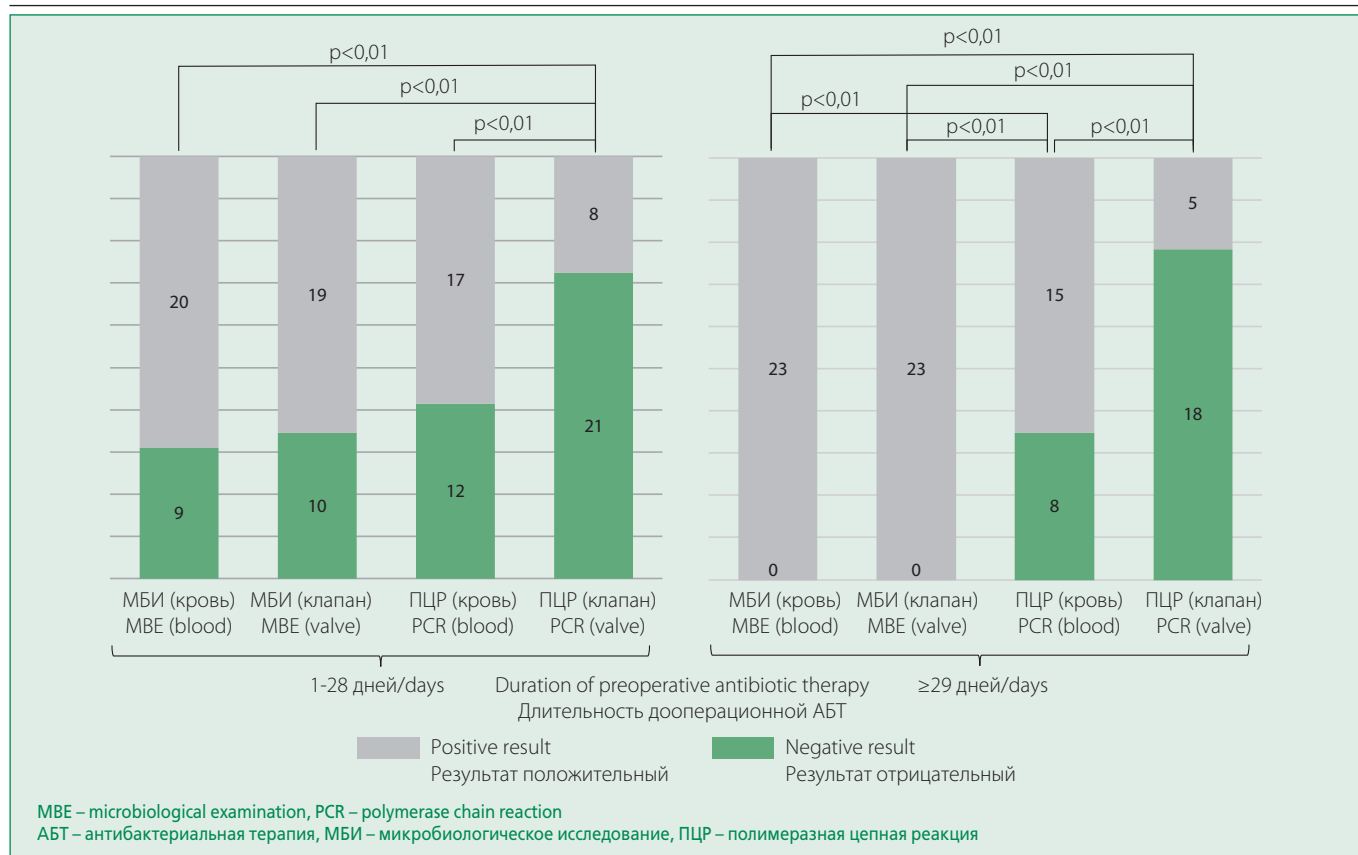


Figure 2. Comparison of the results of parallel methods for the etiological diagnosis of infective endocarditis, depending on the duration of preoperative antibiotic therapy

Рисунок 2. Сравнение результатов параллельных методов этиологической диагностики ИЭ в зависимости от длительности дооперационной АБТ

обследовании оперированных пациентов с ИЭ. Выполнено ограниченное количество исследований, изучающих влияние АБТ на чувствительность этиологических методов диагностики у оперированных пациентов с ИЭ, преимущественно представленных данными

в отношении МБИ. Moreillon P. и соавт. отметили, что АБТ ≥ 2 нед ассоциирована с отрицательным результатом МБИ венозной крови [4], что согласуется с полученными нами данными – при АБТ 1-28 дней МБИ венозной крови было положительным лишь у 1/3 об-

Table 6. The effectiveness of various methods of etiological diagnosis depending on the duration of preoperative antibiotic therapy

Таблица 6. Эффективность различных методов этиологической диагностики в зависимости от длительности дооперационной АБТ

Метод диагностики	Дооперационная АБТ (дни)	
	Исследование положительно	Исследование отрицательно
МБИ венозной крови	20,0 (17,5; 24,5)*	26,0 (17,0; 38,3)
МБИ ткани клапана	20,0 (15,5; 24,0)**	26,5 (17,0; 35,3)
ПЦР-исследование венозной крови	24,0 (16,0; 35,3)	30,0 (17,3; 39,5)
ПЦР-исследование ткани клапана	27,0 (17,0; 40,0)	28,5 (20,3; 35,8)
Этиология ИЭ всеми методами	26,0 (16,0; 40,0)	29,0 (21,5; 36,5)

Данные представлены в виде Me (25%; 75%), если не указано иное.
* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – по сравнению с группой с отрицательными результатами исследования. Исследование положительно – этиологический агент/агенты ИЭ установлены; исследование отрицательно – этиологический агент/агенты ИЭ не установлены.
МБИ – микробиологическое исследование, ПЦР – полимеразная цепная реакция.

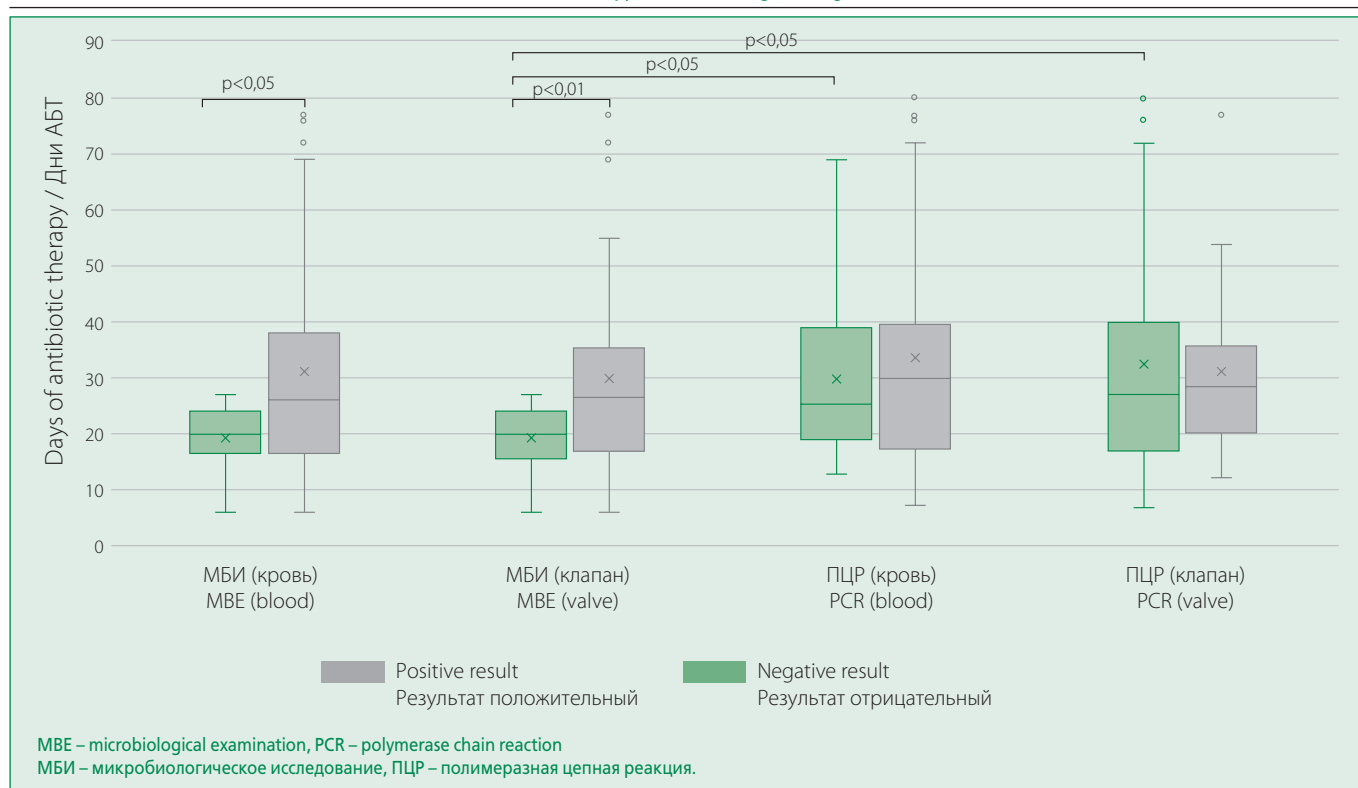


Figure 3. The effectiveness of various methods of etiological diagnosis depending on the duration of preoperative antibiotic therapy

Рисунок 3. Эффективность различных методов этиологической диагностики в зависимости от длительности дооперационной АБТ

следованных, а при АБТ ≥ 29 дней, результаты тестирований оказались отрицательными у всех пациентов.

Kim M.S. и соавт. отметили связь частоты положительных результатов МБИ крови со сроками проведения исследования: так в ранние сроки диагностики ИЭ чувствительность метода составила 62,0%, а при отсроченном тестировании в кардиохирургическом стационаре – 41,8% [5]. Аналогичные данные получены J. Casalta и соавт., показавшими снижение чувствительности МБИ крови в 2 раза на фоне АБТ [6]. Нами также отмечено снижение чувствительности МБИ крови более чем в 2 раза при выполнении исследования до и при поступлении в кардиохирургический стационар (44,2% против 17,3%, соответственно; $p < 0,05$).

За последние 20 лет опубликован ряд работ, демонстрирующих низкую чувствительность МБИ ткани клапана на фоне длительной АБТ [5,7-9,25,26]. Upton A. и соавт. показали, что МБИ ткани клапана было положительным при АБТ ≥ 14 дней только у 1/131 обследованного с ИЭ [24], что позднее поддержано данными T. Vollmer и соавт. [27]. Похожие результаты по снижению чувствительности МБИ ткани клапана при АБТ ≥ 7 дней продемонстрировали в 2009 г. A. Mekontso Dessar и соавт. с 76% до 22% ($p < 0,001$)

[26] и в 2020 г. V. Gisler и соавт. с 52% до 13% ($p < 0,001$) [28]. Мы также отметили снижение чувствительности МБИ тканей клапанов на фоне АБТ: до 29 дней АБТ этиологический агент выявлен лишь у 1/5 обследованных, а при АБТ ≥ 29 возбудитель не идентифицирован ни у одного пациента. Кроме того, хотелось бы отметить в целом низкую чувствительность МБИ тканей резецированных клапанов – по данным литературы 18-41% [8-10,24,29], по нашим данным – 21,1%.

Молекулярно-биологические методы, в частности ПЦР, позиционируются как методы, не зависящие от стадии культивирования и демонстрирующие большую чувствительность, даже при длительной АБТ по сравнению с традиционными культуральными исследованиями [7-11]. В целом, независимо от АБТ, чувствительность ПЦР-исследования варьирует от 40,0 до 100% [7-8,10,12-22], что было сопоставимо с результатами нашего исследования: для ПЦР-исследования венозной крови – 38,5%, тканей резецированных клапанов – 75,0%. Относительно низкая чувствительность ПЦР-исследования венозной крови в нашем исследовании, вероятно, связана с выполнением его на поздних сроках (при поступлении в кардиохирургический стационар).

Korber F. и соавт. отметили, что на фоне АБТ возбудитель значимо чаще выявлялся методом ПЦР в венозной крови (64,6%), чем при МБИ крови [2]. Zeaiter Z. и соавт. показали, что предшествующая АБТ не влияла на чувствительность ПЦР-исследования крови [23]. В нашем исследовании также показана большая чувствительность ПЦР-исследования венозной крови, по сравнению с МБИ крови/ткани резецированного клапана как при АБТ ≤ 28 дней (41,4% против 31,0% и 34,5%, соответственно; $p > 0,05$), так и при АБТ ≥ 29 дней (34,8% против 0% и 0%, соответственно; $p < 0,01$). Длительность предшествующей АБТ также не влияла на чувствительность ПЦР-исследования венозной крови [24,0 (16,0; 35,3) и 30,0 (17,3; 39,5), соответственно; $p > 0,05$].

В серии публикаций убедительно доказана превосходящая чувствительность ПЦР-исследования тканей резецированных клапанов по сравнению с МБИ при длительной предшествующей АБТ ИЭ, показавших отсутствие или минимальное влияние АБТ на частоту выявления возбудителя методом ПЦР [5,7-9,25,27]. Kotilainen P. и соавт. продемонстрировали, что ПЦР-исследование тканей клапанов значимо дольше определяет этиологическую принадлежность ИЭ при длительной АБТ по сравнению с МБИ [Me (min-max): 23,5 (1-58) против 4 (2-8) дней АБТ, $p < 0,001$], при этом чувствительность ПЦР-исследования тканей клапанов не зависела от длительности АБТ [25]. Аналогичные данные получены M. Voldstedlund и соавт., показавших, что при АБТ < 5 дней чувствительность МБИ и ПЦР-исследования тканей клапана сопоставимы (62,0% против 77,0%, соответственно; $p > 0,05$), а при АБТ ≥ 11 дней чувствительность МБИ значительно снижалась при сохраняющихся показателях ПЦР-исследования тканей клапанов (10,0% и 76,0%, соответственно; $p < 0,05$) [7]. Сопоставимые результаты на оперированных пациентах продемонстрировал Halavaara M. и соавт. (2019) по снижению чувствительности МБИ после АБТ ≥ 2 нед с 41,0 до 0% при высоких показателях ПЦР-исследования тканей резецированных клапанов 91,0-53,0% [8]. Отдельно отметим результаты T. Vollmer и соавт., продемонстрировавших возможность определения ДНК «возбудителя-свидетеля» в тканях клапанов методом ПЦР даже при АБТ более 40 дней [27]. Нами было показано, что ПЦР-исследование тканей резецированных клапанов обладало наивысшей чувствительностью среди анализируемых методов этиологической диагностики, сохраняя чувствительность даже при АБТ ≥ 29 дней, что позволило выявить возбудителя у 3/4 обследованных, не снижаясь в зависимости от длительности АБТ.

Таким образом, чувствительность традиционно применяемых МБИ крови/тканей резецированных кла-

панов при ИЭ напрямую зависит от длительности дооперационной АБТ. Порогом для выявления возбудителя при МБИ крови/ткани резецированных клапанов являлась АБТ в течение 28 дней, тогда как ПЦР-исследования крови/тканей резецированных клапанов сохраняли свою чувствительность и способствовали выявлению возбудителей ИЭ в большинстве случаев даже при АБТ ≥ 29 дней. ПЦР-исследование тканей резецированных клапанов показало наибольшую чувствительность в определении этиологии ИЭ, выявив этиопатогенетический агент в 75,0%, что особенно ценно для оперированных пациентов с длительной предшествующей АБТ.

Наше исследование имеет несколько ограничений. Во-первых, в большинстве случаев мы не имели возможности назначать терапию проспективно от момента постановки диагноза ИЭ до операции. Длительность АБТ в предыдущие госпитализации до поступления в кардиохирургический стационар мы оценивали ретроспективно по данным анамнеза и предоставленной медицинской документации, что создавало определенные трудности в подсчете истинной длительности АБТ, и, возможно, повлияло на конечный результат. Во-вторых, мы проводили ПЦР-исследование крови только на поздних сроках, в кардиохирургическом стационаре (как минимум после 1 предшествующей госпитализации по текущему диагнозу ИЭ), что оказало влияние на чувствительность метода, однако, несмотря на это, преимущество над МБИ сохранилось. Также следует отметить различие дизайнов предыдущих исследований, что ограничивает прямое сравнение полученных нами результатов с данными других авторов, преимущественно направленных на сравнение чувствительности двух или трех представленных методов этиологической диагностики, не всегда выполненных параллельно.

Заключение

Длительная дооперационная АБТ значимо снижала чувствительность параллельных МБИ крови/тканей резецированных клапанов у оперированных пациентов с ИЭ, тогда как ПЦР-исследование крови/тканей резецированных клапанов отличались высокой чувствительностью даже при дооперационной АБТ более 29 дней.

Отношение и Деятельность. Нет.

Relationships and Activities. None.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 22-75-10012) с использованием биоматериала человека, собранного и сохраняемого в рамках научной программы. Оборудование для сбора, хранения и транспортировки биоматериала человека, оборудо-

вание для обследования пациентов приобретено за счет средств Программы стратегического академического лидерства РУДН.

Funding. The work was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project no. 22-75-10012) using human biomaterial collected and preserved

as part of a scientific program. Equipment for the collection, storage and transportation of human biomaterial, equipment for examining patients was purchased at the expense of the Strategic Academic Leadership Program of RUDN University.

References / Литература

1. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet*. 2016;387(10021):882-93. DOI:10.1016/S0140-6736(15)00067-7.
2. Korber F, Zeller I, Grünstäudl M, et al. SeptiFast versus blood culture in clinical routine - A report on 3 years experience. *Wien Klin Wochenschr*. 2017;129(11-12):427-34. DOI:10.1007/s00508-017-1181-3.
3. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2009;169(5):463-73. DOI:10.1001/archinternmed.2008.603.
4. Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet*. 2004;363(9403):139-49. DOI:10.1016/S0140-6736(03)15266-X.
5. Kim MS, Chang J, Kim MN, et al. Utility of a Direct 16S rDNA PCR and Sequencing for Etiological Diagnosis of Infective Endocarditis. *Ann Lab Med*. 2017;37(6):505-10. DOI:10.3343/alm.2017.37.6.505.
6. Casalta JP, Gourié F, Roux V, et al. Evaluation of the LightCycler SeptiFast test in the rapid etiologic diagnosis of infectious endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28(6):569-73. DOI:10.1007/s10096-008-0672-6.
7. Voldstedlund M, Nørum Pedersen L, Baandrup U, et al. Broad-range PCR and sequencing in routine diagnosis of infective endocarditis. *APMIS*. 2008;116(3):190-8. DOI:10.1111/j.1600-0463.2008.00942.x.
8. Halavaara M, Martelius T, Järvinen A, et al. Impact of pre-operative antimicrobial treatment on microbiological findings from endocardial specimens in infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(3):497-503. DOI:10.1007/s10096-018-03451-5.
9. Armstrong C, Kuhn TC, Dufner M, et al. The diagnostic benefit of 16S rDNA PCR examination of infective endocarditis heart valves: a cohort study of 146 surgical cases confirmed by histopathology. *Clin Res Cardiol*. 2021;110(3):332-42. DOI:10.1007/s00392-020-01678-x.
10. Peeters B, Herijgers P, Beuselinck K, et al. Added diagnostic value and impact on antimicrobial therapy of 16S rRNA PCR and amplicon sequencing on resected heart valves in infective endocarditis: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(11):888.e1-888.e5. DOI:10.1016/j.cmi.2017.06.008.
11. Fournier PE, Gourié F, Casalta JP, et al. Blood culture-negative endocarditis: Improving the diagnostic yield using new diagnostic tools. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(47):e8392. DOI:10.1097/MD.0000000000008392.
12. Kotova EO, Domonova EA, Karaulova YuL, et al. Infective endocarditis: Importance of molecular biological techniques in etiological diagnosis. *Therapeutic Archive*. 2016;88(11):62-7 (In Russ.) [Котова Е.О., Домонова Э.А., Караулова Ю.Л., и др. Инфекционный эндокардит: значение молекулярно-биологических методов в этиологической диагностике. *Терапевтический Архив*. 2016;88(11):62-7]. DOI:10.17116/terarkh2016881162-67.
13. El-Kholy A, Gamal El-din El-Rachidi N, El-Anany M, et al. Impact of serology and molecular methods on improving the microbiologic diagnosis of infective endocarditis in Egypt. *Infection*. 2015;43(5):523-9. DOI:10.1007/s15010-015-0761-2.
14. Kühn C, Disqué C, Mühl H, et al. Evaluation of commercial universal rRNA gene PCR plus sequencing tests for identification of bacteria and fungi associated with infectious endocarditis. *J Clin Microbiol*. 2011;49(8):2919-23. DOI:10.1128/JCM.00830-11.
15. Demina AA, Kobalava ZD, Skopin II, Tyurin PV, et al. Infectious endocarditis and infection of intracardiac devices in adults. *Clinical guidelines 2021. Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(10):5233. (In Russ.) [Демин А.А., Кобалава Ж.Д., Скопин И.И., и др. Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств. *Клинические рекомендации 2021. Российский Кардиологический Журнал*. 2022;27(10):5233]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-5233.
16. Miller RJ, Chow B, Pillai D, et al. Development and evaluation of a novel fast broad-range 16S ribosomal DNA PCR and sequencing assay for diagnosis of bacterial infective endocarditis: multi-year experience in a large Canadian healthcare zone and a literature review. *BMC Infect Dis*. 2016;16:146. DOI:10.1186/s12879-016-1476-4.
17. Ravery C, Greub G, Lepidi H, et al. PCR detection of bacteria on cardiac valves of patients with treated bacterial endocarditis. *J Clin Microbiol*. 2005;43(1):163-7. DOI:10.1128/JCM.43.1.163-167.2005.
18. Greub G, Lepidi H, Ravery C, et al. Diagnosis of infectious endocarditis in patients undergoing valve surgery. *Am J Med*. 2005;118(3):230-8. DOI:10.1016/j.amjmed.2004.12.014.
19. Lang S, Watkin RW, Lambert PA, et al. Evaluation of PCR in the molecular diagnosis of endocarditis. *J Infect*. 2004;48(3):269-75. DOI:10.1016/S0163-4453(03)00102-6.
20. Bosshard PP, Kronenberg A, Zbinden R, et al. Etiologic diagnosis of infective endocarditis by broad-range polymerase chain reaction: a 3-year experience. *Clin Infect Dis*. 2003;37(2):167-72. DOI:10.1086/375592.
21. Gauduchon V, Chababreyse L, Etienne J, et al. Molecular diagnosis of infective endocarditis by PCR amplification and direct sequencing of DNA from valve tissue. *J Clin Microbiol*. 2003;41(2):763-6. DOI:10.1128/JCM.41.2.763-766.2003.
22. Rantakokko-Jalava K, Nikkari S, Jalava J, et al. Direct amplification of rRNA genes in diagnosis of bacterial infections. *J Clin Microbiol*. 2000;38(1):32-9. DOI:10.1128/JCM.38.1.32-39.2000.
23. Zeaiter Z, Fournier PE, Greub G, et al. Diagnosis of Bartonella endocarditis by a real-time nested PCR assay using serum. *J Clin Microbiol*. 2003;41(3):919-25. DOI:10.1128/JCM.41.3.919-925.2003.
24. Upton A, Drinkovic D, Pottumarthy S, et al. Culture results of heart valves resected because of streptococcal endocarditis: insights into duration of treatment to achieve valve sterilization. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55(2):234-9. DOI:10.1093/jac/dkh527.
25. Kotilainen P, Heiro M, Jalava J, et al. Aetiological diagnosis of infective endocarditis by direct amplification of rRNA genes from surgically removed valve tissue. An 11-year experience in a Finnish teaching hospital. *Ann Med*. 2006;38(4):263-73. DOI:10.1080/07853890600622119.
26. Mekontso Dessap A, Zahar JR, Voirot G, et al. Influence of preoperative antibiotic therapy on valve culture results and outcome of endocarditis requiring surgery. *J Infect*. 2009;59(1):42-8. DOI:10.1016/j.jinf.2009.04.009.
27. Vollmer T, Piper C, Horstkotte D, et al. 23S rDNA real-time polymerase chain reaction of heart valves: a decisive tool in the diagnosis of infective endocarditis. *Eur Heart J*. 2010;31(9):1105-13. DOI:10.1093/eurheartj/ehp600.
28. Gisler V, Dürr S, Irincheeva I, et al. Duration of pre-operative antibiotic treatment and culture results in patients with infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(1):31-40. DOI:10.1016/j.jacc.2020.04.075.
29. Muñoz P, Bouza E, Marín M, et al. Heart valves should not be routinely cultured. *J Clin Microbiol*. 2008;46(9):2897-901. DOI:10.1128/JCM.02173-07.

Сведения об Авторах/About the Authors

Котова Елизавета Олеговна [Elizaveta O. Kotova]
eLibrary SPIN 6397-6480, ORCID 0000-0002-9643-5089
Моисеева Александра Юрьевна [Alexandra Yu. Moiseeva]
eLibrary SPIN 1121-0207, ORCID 0000-0003-0718-5258
Кобалава Жанна Давидовна [Zhanna D. Kobalava]
eLibrary SPIN 9828-5409, ORCID 0000-0002-5873-1768
Домонова Эльвира Алексеевна [Elvira A. Domonova]
eLibrary SPIN 1781-8807, ORCID 0000-0001-8262-3938

Писарюк Александра Сергеевна [Alexandra S. Pisaryuk]
eLibrary SPIN 5602-1059, ORCID 0000-0003-4103-4322
Сильвейстрова Ольга Юрьевна [Olga Yu. Silveystrova]
eLibrary SPIN 8943-4356, ORCID 0000-0001-8412-9765
Кахкцян Павел Вараздатович [Pavel V. Kakhktsyan]
eLibrary SPIN 9092-1870, ORCID 0000-0002-8781-5012
Владимиров Виталий Васильевич [Vitaly V. Vladimirov]
eLibrary SPIN 9644-7872, ORCID 0000-0002-4026-8082

Анализ применения ингибиторов PCSK9 в клинической практике

Волкова С.Ю.^{1,2*}, Боярская Л.А.^{1,2}, Торопыгин П.Ю.^{1,2}, Морозов И.А.^{1,2}, Боярская Е.А.¹

¹ Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

² Тюменская больница ФГБУЗ «Западно-Сибирский медицинский центр ФМБА России», Тюмень, Россия

Цель. Проанализировать опыт применения в клинической практике ингибитора PCSK9 (алирокумаба) у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска по данным наблюдения в условиях дневного стационара многопрофильной клиники.

Материал и методы. В наблюдательном исследовании оценены данные у 31 пациента (23 мужчин и 8 женщин; средний возраст $59,4 \pm 5,8$ лет) очень высокого сердечно-сосудистого риска с атерогенной дислипидемией и отсутствием достижения целевых уровней липидов. Алирокумаб вводился в дозе 150 мг подкожно 1 раз в 2 нед в условиях дневного стационара многопрофильной клиники. Критерием оценки эффективности являлись доля пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛНП и доля пациентов со снижением исходного уровня ХС ЛНП $\geq 50\%$. Для оценки безопасности исследовались активность печеночных трансаминаз, уровень креатинина и гликемии, а также нежелательные лекарственные реакции.

Результаты. Применение алирокумаба (в среднем $7,5 \pm 2,3$ мес) в условиях дневного стационара многопрофильной клиники хорошо переносится, с отсутствием побочных реакций, и не имеет «синдрома отмены». У 90% пациентов достигнут либо целевой уровень ХС ЛНП $< 1,4$ ммоль/л, либо снижения уровня ХС ЛНП на 50% и более, а у трети – достигнуты оба целевых показателя. В первые месяцы приема алирокумаба можно выделить группу пациентов с хорошим ответом на препарат.

Заключение. Результаты проведенной оценки эффективности применения алирокумаба в дозе 150 мг подкожно 1 раз в 2 нед показали, что для терапии алирокумабом в условиях дневного стационара многопрофильной больницы характерна хорошая переносимость с отсутствием нежелательных реакций и высокая эффективность препарата.

Ключевые слова: ингибитор PCSK9, алирокумаб, гиперхолестеринемия, сердечно-сосудистые заболевания.

Для цитирования: Волкова С.Ю., Боярская Л.А., Торопыгин П.Ю., Морозов И.А., Боярская Е.А. Анализ применения ингибиторов PCSK9 в клинической практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2023;19(1):43-49. DOI:10.20996/1819-6446-2023-02-01.

Analysis of The Use of PCSK9 Inhibitors in Clinical Practice

Volkova S.Yu.^{1,2*}, Boyarskaya L.A.^{1,2}, Toropygin P.Yu.^{1,2}, Morozov I.A.^{1,2}, Boyarskaya E.A.¹

¹ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

² Tyumen Hospital FGBUZ West Siberian Medical Center FMBA of Russia, Tyumen, Russia

Aim. The analysis of the experience of using PCSK9 inhibitors (alirocumab) in patients with very high cardiovascular risk, according to long observations in real clinical practice.

Material and methods. In study evaluated the data for 31 people (23 men and 8 women, the average age of those surveyed was 59.4 ± 5.8 years) of very high cardiovascular risk with atherogenic dyslipidemia and no achievement of the target lipid levels. Alirocumab was administered in a dose of 150 mg subcutaneously once every 2 weeks in the day hospital of a multidisciplinary clinic. The primary endpoint was reached the target level of low density lipoprotein cholesterol (HS-LDL) level and/or reduce HS-LDL levels by 50% or more. Liver tests, level of creatinine and glycemia were studied to assess safety; side effects studied.

Results. The long-term use of alirocumab (on average 7.5 ± 2.3 months) is well tolerated without adverse reactions and withdrawal syndrome, in the day hospital of a multidisciplinary clinic. 90% of patient have achieved either a target level of HS-LDL less than 1.4 mmol/l or a reduction in HS-LDL by 50% or more. The remaining third of patients achieved both target levels. It can be distinguished a group of patients with a good response to the medication, in the first months of administration of alirocumab.

Conclusion. The results of conducting an efficiency assessment for use of the alirocumab in a dose of 150 mg subcutaneously within two weeks showed that this therapy has the high efficacy and good tolerability without any adverse reactions, in the day hospital of a multidisciplinary clinic.

Keywords: PCSK9 inhibitor, alirocumab, hypercholesterolemia, cardiovascular diseases.

For citation: Volkova S.Yu., Boyarskaya L.A., Toropygin P.Yu., Morozov I.A., Boyarskaya E.A. Analysis of The Use of PCSK9 Inhibitors in Clinical Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2023;19(1):43-49. DOI:10.20996/1819-6446-2023-02-01.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): sv71@mail.ru

Введение

В 2017 г. в Российской Федерации (РФ) зарегистрирован алирокумаб – представитель нового класса гиполипидемических средств. В настоящее время вопросам применения человеческих моноклональных антител в терапии гиперхолестеринемии в России за последнее 5 лет посвящено около 300 публикаций (в

том числе 40 статей), в основном касающихся механизма действия ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кесин типа 9 (PCSK9), результатов международной программы ODYSSEY [1], и достаточно кратко показывающих опыт применения PCSK9 в клинической практике (по данным www.elibrary.ru). Всего за эти годы в РФ проведено 6 многоцентровых исследований, вне рамок программы ODYSSEY, включающих преимущественно пациентов с семейной гиперхолестеринемией [2-6]. Особенностью PCSK9 является воз-

Received/Поступила: 16.02.2023

Accepted/Принята в печать: 21.02.2023

действие на уровень липопротеидов низкой плотности. Эффективность и безопасность препарата подтверждены неоднократно [7], но как мы знаем, клиническая практика может расходиться с данными рандомизированных исследований

Цель исследования – проанализировать опыт применения в клинической практике ингибитора PCSK9 (алирокумаба) у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска по данным наблюдения в условиях дневного стационара многопрофильной клиники.

Материал и методы

Дизайн исследования

В обсервационное исследование включались пациенты, наблюдавшиеся в дневном стационаре Тюменской больницы ФГБУЗ «Западно-Сибирского медицинского центра Федерального медико-биологического агентства России» (г. Тюмень) с июля 2021 г. Продолжительность набора в исследование составила 6 мес. Участвующие в исследование пациенты в условиях дневного стационара 1 раз в 2 нед получали за счет средств обязательного медицинского страхования ингибитор PCSK9 (алирокумаб) 150 мг подкожно (через систему шприц-ручка). В динамике терапии ежеквартально оценивались показатели липидного спектра, уровни трансаминаз, общего билирубина, креатинина, глюкозы, контролировалась электрокардиограмма, нежелательные лекарственные реакции при каждом введении препарата (наличие местных реакций на введение препарата, а также другие нежелательные реакции, описанные в инструкции к препарату) [8].

Критерии включения: возраст >18 лет, наличие сердечно-сосудистого заболевания без декомпенсации (отсутствие госпитализации или обращения за экстренной или неотложной помощью по причине основного сердечно-сосудистого заболевания в течении предшествующих 3 мес), очень высокий сердечно-сосудистый риск; отсутствие достижения целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) при применении двойной гиполипидемической терапии с максимальными дозами статина и эзетимиба в течении предшествующих 3 мес, подписанное информированное добровольное согласие.

Критерии невключения: отказ от терапии ингибитором PCSK9; наличие других хронических неинфекционных заболеваний (не сердечно-сосудистых) за исключением сахарного диабета 2 типа; нуждающихся в госпитализации или коррекции терапии; подтверждение инфицирования новой коронаривирусной инфекцией (по данным ПЦР-теста).

В качестве конечных точек учитывалось развитие острого коронарного синдрома, острого нарушения мозгового кровообращения, транзиторных ишемических атак, выполненная в период наблюдения рева-

скуляризация миокарда, сердечно-сосудистая смерть. Оценка конечных точек исследования проводилась на основе предоставленной медицинской документации (запрашиваемой при пропуске пациентом срока явки для введения препарата).

Критериями оценки эффективности являлись: отсутствие конечных точек; доля пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛНП; доля пациентов со снижением исходного уровня ХС ЛНП $\geq 50\%$. Безопасность оценивалась на основании клинических данных (отсутствие нежелательных реакций) и лабораторных показателей (отсутствие значений за пределами диапазона нормального распределения).

Этическая экспертиза

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Этическая экспертиза о положительном решении относительно возможности проведения данного клинического исследования проведена в Комитете по этике при ФГБОУ ВО Тюменском ГМУ Минздрава России, протокол № 100 от 11 июня 2021 г. Все пациенты, принимающие участие в исследовании, подписали информированное добровольное согласие.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался и определен фактическим набором пациентов в исследование. Для анализа данных использована программа Statistica 22.0 (Statsoft Inc., США). Распределение числовых признаков, анализируемое по критерию Колмогорова-Смирнова соответствовало распределению Гаусса, соответственно, для них рассчитаны средние значения и стандартное отклонение. Данные представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD). Для определения статистической значимости различий использовали непарный t-критерий Стьюдента. Сравнение трех и более независимых групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA (исключались случаи с числом наблюдений менее 5). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Всего критериям включения в исследование соответствовало 39 пациентов: 28 мужчин и 11 женщин. После первого месяца исследования от дальнейшего участия отказались 3 мужчин и 1 женщина, после второго – еще 2 женщины и 2 мужчин. Причиной отказа в одном случае было инфицирование новой коронаривирусной инфекцией, в остальных – затруднение в явке на очередное введение препарата в связи с удаленностью проживания (по мнению пациентов). Таким

Table 1. Concomitant pathology (n=31)

Таблица 1. Сопутствующая патология (n=31)

Нозология	n (%)
ИБС, в т.ч.	31 (100)
Перенесенный инфаркт миокарда	22 (70,9)
Стенокардия напряжения ФК 1-2	14 (45,2)
Артериальная гипертензия	27 (87,1)
ЧКВ со стентированием	19 (61,3)
КШ	6 (19,4)
Атеросклероз брахиоцефальных артерий	9 (29,1)
Атеросклероз сосудов нижних конечностей	3 (9,7)
ХСН, в т.ч.	31 (100)
1 стадия	17 (54,8)
2А стадия	14 (45,2)
Ожирение	8 (25,8)
ОНМК в анамнезе	1 (3,2)
Сахарный диабет 2 типа	1 (3,2)
Нарушение толерантности к глюкозе	1 (3,2)
Заболевания желудочно-кишечного тракта	10 (32,3)
Гипотиреоз (медикаментозно компенсированный)	4 (12,9)
Бронхообструктивные заболевания легких	2 (6,5)
Ревматоидный артрит	1 (3,2)
Подагра	1 (3,2)
Онкологическое заболевание	1 (3,2)
ФК – функциональный класс, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, КШ – коронарное шунтирование, ХСН – хроническая сердечная недостаточность	

образом, в анализ включены данные 31 пациента. Средний период наблюдения пациентов составил $7,5 \pm 2,3$ месяца.

Не менее чем трехмесячный курс введения алирокумаба был проведен у 31 человек (23 мужчин и 8 женщин), средний возраст обследованных составил $59,4 \pm 5,8$ лет. У всех пациентов была ишемическая болезнь сердца и сердечная недостаточность (табл. 1). Необходимо отметить, что хотя только 3 пациента неоднократно перенесли инфаркт миокарда, проведение повторной процедуры чрескожного коронарного вмешательства потребовалось 12 пациентам (38,7%).

Все пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию по основному и сопутствующим заболеваниям (табл. 2). Антиагреганты получали 29 пациентов (93,5%), в том числе двойную антитромбоцитарную терапию (71%), сопровождающуюся применением ингибиторов протонной помпы. В 1 (3,2%) случае пациент получал дабигатран. Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы были назначены всем пациентам. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента были представлены периндоприлом или лизиноприлом, блокаторы рецепторов ангиотензина II – лозартаном. Основным представителем класса бета-адреноблокаторов был бисопролол (n=25). Как петлевой диуретик во всех случаях ис-

Table 2. Drug therapy of patients included in the analysis (n=31)

Таблица 2. Медикаментозная терапия пациентов, включенных в анализ (n=31)

Группа препаратов	n (%)
Антиагреганты, в т.ч.	30 (96,8)
• Ацетилсалициловая кислота	29 (93,5)
• Ингибиторы P2Y12 рецепторов тромбоцитов	22 (93,5)
Ингибиторы РААС, в т.ч.	31 (100,0)
• иАПФ	14 (45,2)
• Блокаторы рецепторов ангиотензина II	13 (41,9)
• АРНИ	4 (12,9)
Бета-адреноблокаторы	27 (87,1)
Дигидропиридиновые антагонисты кальция	11 (35,5)
Нитраты (продолгованные)	5 (16,1)
Диуретики, в т.ч.	15 (48,4)
• Петлевые диуретики	10 (32,3)
• Тиазидные /тиазидоподобные диуретики	5 (16,1)
АМКР	16 (51,6)
Ингибиторы протонной помпы	22 (70,9)
Ивабрадин	6 (19,6)
Антиаритмические средства класса III	2 (6,5)
иНГКТ-2	2 (6,5)
Гиполипидемическая терапия, в т.ч.	31 (100,0)
• Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы	30 (96,8)
• Эзетимиб	30 (96,8)
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, АМКР – антагонист минералокортикоидных рецепторов, иНГКТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа	

пользовался торасемид. В качестве антагониста минералокортикоидных рецепторов применяли спиронолактон (n=13) или эплеренон (n=3).

Гиполипидемическая терапия, получаемая пациентами в течении 3 мес, предшествующих включению в исследование, включала аторвастатин 80 мг/сут с эзетимибом 10 мг/сут (n=25; 80,6%), аторвастатин 40 мг/сут с эзетимибом 10 мг/сут (n=2; 6,5%), розувастатин 20 мг/сут и эзетимиб 10 мг/сут (n=2; 6,5%), эзетимиб 10 мг/сут на фоне непереносимости статинов (n=1; 3,2%), 1 (3,2%) пациент отказался от приема эзетимиба и получал аторвастатина 80 мг/сут. Всем пациентам на время исследования оставлена имеющаяся доза гиполипидемических препаратов.

За время наблюдения отмечено статистически значимое снижение уровня ХС ЛНП и общего холестерина (табл. 3). Уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и триглицеридов статистически значимо не различался по сравнению с исходным значением.

Через 1 мес у 8 (25,8%) пациентов уровень ХС ЛНП снизился $<1,4$ ммоль/л, у 6 (19,4%) – $<1,0$

Table 3. Dynamics of the lipid spectrum during the study

Таблица 3. Динамика липидного спектра за время исследования

Параметр	Месяц исследования								
	0	1	2	3	4	5	6	7	8
ОХС, ммоль/л	4,36±1,18	3,76±1,94*	3,02±1,31*	3,34±1,26*	2,88±0,81*	3,11±0,98*	2,79±0,85*	2,92±0,75*	2,92±1,04
ХС ЛНП, ммоль/л	2,79±0,86	2,04±1,41*	1,40±0,78*	1,53±0,85*	1,53±0,71*	1,75±0,83*	1,49±0,61*	1,31±0,48*	1,49±0,69
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2±0,39	1,19±0,31	1,14±0,29	1,16±0,26	1,42±0,87	1,33±0,54	1,19±0,25	1,58±1,05	1,52±0,79
Триглицериды, ммоль/л	1,59±0,73	1,92±1,82	1,35±0,72	1,61±1,26	1,49±0,74	1,55±1,17	1,49±0,72	1,51±0,87	1,42±0,58
* – р<0,05 по сравнению с исходным значением									
ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности									
Данные представлены в виде M±SD									

ммоль/л, у 1 (3,2%) пациента уровень ХС ЛНП снизился на 50% (не достигнув уровня 1,4 ммоль/л). После второго месяца терапии у этих же пациентов сохранялось достижение целевых показателей, при этом у всех уровень ХС ЛНП был $< 1,4$ ммоль/л, у 9 – $< 1,0$ ммоль/л. Таким образом целевых показателей достигли 14 (48,4%) пациентов. За время наблюдения у пациентов, регулярно применявших препарат, достигнутый эффект в виде снижения ХС ЛНП $< 1,4$ ммоль/л сохранялся. Таких пациентов можно отнести в группу с полным ответом на проводимую терапию (группа 1).

У 13 пациентов (41,2%) за первые 2 мес приема препарата уровень ХС ЛНП несколько снижался, но не достигал целевых значений. У 10 пациентов из этой группы целевые показатели уровня ХС ЛНП $< 1,4$ ммоль/л были достигнуты в сроки от 3 до 5 мес наблюдения (медиана 3,5 мес). Эти пациенты были отнесены в группу с неполным ответом на проводимую терапию (группа 2). Динамика снижения уровня ХС ЛНП в группах с полным и неполным ответом представлена на рис. 1.

У трех пациентов на фоне начала терапии алирокумабом отмечено парадоксальное повышение уровня

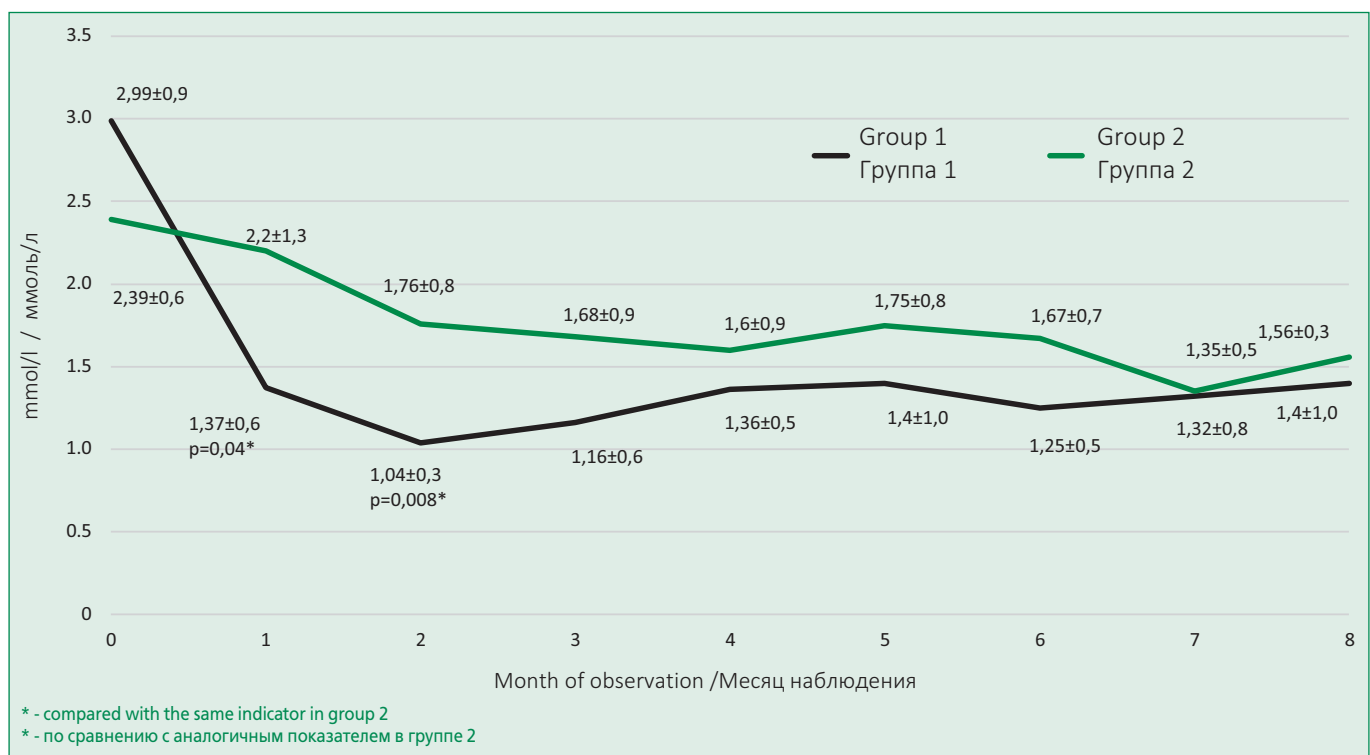


Figure 1. Dynamics of LDL-C decrease in groups with complete (Group 1) and incomplete (Group 2) response to alirocumab therapy

Рисунок 1. Динамика ХС ЛНП в группах с полным (Группа 1) и неполным (Группа 2) ответом на терапию алирокумабом

Table 4. Dynamics of LDL-C during a break in taking alirocumab

Таблица 4. Динамика ХС ЛНП на фоне перерыва в приеме алирокумаба

Уровень ХС ЛНП	Группа 1 (полный ответ)	Группа 2 (неполный ответ)
До начала терапии алирокумабом (1), ммоль/л	2,73±0,9	2,52±0,5
Перед перерывом в приеме препарата (2), ммоль/л	1,15±0,9	1,26±0,5
После перерыва в приеме препарата (3), ммоль/л	1,53±0,7	1,6±0,4
p	p ₁₋₂ =0,0001 p ₁₋₃ =0,005 p ₂₋₃ =0,29	p ₁₋₂ =0,001 p ₁₋₃ =0,003 p ₂₋₃ =0,089
Данные представлены в виде M±SD		
ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности		

Table 5. Dynamics of biochemical safety parameters during alirocumab therapy

Таблица 5. Динамика биохимических параметров безопасности на фоне терапии алирокумабом

Параметр	Исходно	Через 1 мес	Через 3 мес	Через 6 мес	Через 12 мес
АСТ, ед/л	27,91±8,78	25,48±6,71	25,99±9,73	26,82±8,73	27,07±6,39
АЛТ, ед/л	32,45±14,36	32,65±11,13	28,54±16,98	24,06±11,43	30,9±17,02
Общий билирубин, мкмоль/л	13,39±6,11	15,73±9,01	10,74±1,63	10,04±2,43	12,5±7,99
Креатинин, мкмоль/л	91,17±13,64	89,74±9,58	87,45±9,28	91,37±11,27	89,08±18,2
Глюкоза, ммоль/л	5,39±0,71	5,41±0,49	5,62±0,58	5,23±0,96	5,44±0,62
Данные представлены в виде M±SD					
АСТ – аспарагиновая трансаминаза, АЛТ – аланиновая трансаминаза					

ХС ЛНП по сравнению с исходным. При дальнейшем наблюдении уровень ХС ЛНП несколько снижался, но менее чем на 50% от исходного.

При оценке достижения критерия «снижение уровня исходного ХС ЛНП на ≥50%», в группе 1 (с полным ответом) такой результат был достигнут у 12 из 14 пациентов (85,7%) уже после первого месяца приема препарата, после второго – у всех пациентов в этой группе. В группе 2 (с неполным ответом) достижения этого целевого показателя в первый месяц не отмечено, во второй месяц терапии наблюдалось только у 4 из 13 (30,8%). В дальнейшем еще 4 пациента достигли снижения уровня ХС ЛНП на 50% и более от исходного в сроки от 4 до 6 мес (медиана 4,5 мес).

По независимым от исследователей причинам в период с декабря 2021 г. по март 2022 г. 17 пациентов (9 из группы 1 и 8 из группы 2) вынуждено в течении 1 мес пропустили 2 инъекции алирокумаба. У всех пациентов до вынужденного прекращения приема препарата был достигнут целевой уровень ХС ЛНП <1,4 ммоль/л. Статистически значимого повышения уровня ХС ЛНП за время перерыва отмечено не было как в первой, так и во второй группах (табл. 4). Уровень ХС ЛНП <1,4 ммоль/л сохранялся у 5 пациентов (55,6%) в группе 1 (с полным ответом) и у 3 (37,5%) в группе 2.

Нежелательные явления

Показатели контрольных тестов: АСТ, АЛТ, общего билирубина, креатинина, глюкозы, на фоне приема препарата существенно не изменились (табл. 5). Новых случаев сахарного диабета отмечено не было. Переносимость подкожного введения препараты пациентами оценивалась как хорошая, жалоб на местные реакции не было, не было отмечено ни одного из побочных явлений, описываемых в инструкции к препарату.

При оценке конечных точек за время наблюдения был один летальный исход, связанный с повторным инфарктом миокарда у пациента из группы с полным ответом на терапию. За период исследования из исследования вышло 6 пациентов из-за смены места проживания (n=2), инфицирования новой коронавирусной инфекцией (n=1), отказа от приема препарата в условиях дневного стационара в связи с ограниченностью передвижения в условиях новой коронавирусной инфекции (боязнь заражения; n=3).

Обсуждение

Наш опыт показал, что применение алирокумаба (на фоне двойной гиполипидемической терапии с максимальными дозами статина и эзетимиба) у пациентов очень высокого риска в клинической практике дневного стационара многопрофильной клиники по-

казало высокую эффективность в достижении целевых уровней ХС ЛНП и приемлемую безопасность.

Необходимо отметить, что клиническая практика ставит вопросы, которые вряд ли возникали в многоцентровых исследованиях. Так, каждый пятый пациент после 1-2 мес приема препарата находил неудобство в посещении дневного стационара для инъекций несмотря на то, что финансовых затрат на препарат со стороны пациентов в нашем исследовании не было.

Исследование позволило выделить группы как с полным, так и с неполным ответом на терапию, причем соотношение этих пациентов было примерно равным. Для группы с полным ответом было характерно достижение целевых показателей в виде снижения целевого уровня ХС ЛНП $< 1,4$ ммоль/л, либо снижения уровня ХС ЛНП на 50% и более в течении 2 мес терапии. При этом вынужденный месячный пропуск инъекций (при продолжении предшествующей гиполипидемической терапии) позволил сохранить достигнутые целевые уровни ХС ЛНП более чем у половины пациентов в этой группе. Только в этой группе были достигнуты уровни ХС ЛНП $< 1,0$ ммоль/л у 9 пациентов (29%). Для группы с неполным ответом достижение одного или обоих показателей начиналось со 2-го месяца терапии, в среднем проходило около 3,5 мес для достижения уровня ХС ЛНП $< 1,4$ ммоль/л и около 4,5 мес – для снижения уровня ХС ЛНП на $\geq 50\%$ от исходного. Вынужденный перерыв в приеме препарата только у 37,5% больных позволил сохранить целевые уровни ХС ЛНП. Описания эффекта полного и неполного ответа на терапию алирокумабом в доступной литературе не отмечено. Достаточно интересным оказался тот факт, что три пациента в нашем исследовании показали парадоксальное повышение уровня ХС ЛНП по сравнению с исходным. При приеме препарата в дальнейшем уровень ХС ЛНП несколько снижался, но менее чем на 50% от исходного, и не достигал целевых показателей. Наличие такого разного ответа на препарат, по-видимому, связано с особенностями либо метаболизма препарата, либо особенностями рецепторов ЛНП [9], и, вероятно, может быть генетически детерминировано. Тем не менее, данных о фармакогеномике алирокумаба в настоящее время не имеется, хотя по ряду моноклональных антител такая информация представлена [10].

Наличие незапланированного перерыва в приеме препарата, позволило предположить, что у алирокумаба нет «синдрома отмены», так как уровень ХС ЛНП хоть и возростал, но все равно был ниже исходного (на фоне продолжения приема остальных гиполипидемических препаратов). Оценки «синдрома отмены» или анализа динамики уровня ХС ЛНП в случае перерыва в приеме препарата в литературных источниках нами не найдено.

Оценивая эффективность алирокумаба, учитывая рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества по изучению атеросклероза, что «... целевым уровнем ХС ЛНП для пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска является показатель менее 1,4 ммоль/л, ...» и помимо достижения целевого уровня, таким пациентам показано снижение уровня ХС ЛНП на 50% и более от исходного [11], можно сказать, что к 6-му мес непрерывного приема целевые значения отмечены как в группе с полным, так и в группе с неполным ответом (90,3% от общего количества). Однако динамика достижения эффекта была соответственно разная в этих группах. В целом темп снижения ХС ЛНП мы оцениваем как благоприятный, так как снижение уровня ХС ЛНП на 1 ммоль/л за год показывает уменьшение общей смертности на 10% [12]. В нашем исследовании, в связи с его немногочисленностью, оценить снижение риска основных сердечно-сосудистых осложнений пока не представляется возможным. Уровня ХС ЛНП $< 1,0$ ммоль/л достигла примерно треть пациентов, что сулит дальнейшие преимущества в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений [13]. Ряд клинических исследований продемонстрировал, что не существует низшего предела снижения уровня ХС ЛНП, после которого польза от его снижения исчезает [14, 15].

Безопасность интенсивного снижения ХС ЛНП на фоне высокодозовой гиполипидемической терапии с применением алирокумаба в дозе 150 мг подкожно раз в две недели подтверждена и отсутствием побочных явлений, в том числе местных реакций на введение препарата, а также отсутствием динамики контрольных биохимических тестов.

Ограничения исследования

Исследование носило наблюдательный характер и не предусматривало наличия группы сравнения. Результаты исследования относятся только к пациентам очень высокого сердечно-сосудистого риска и не могут быть применимы к пациентам с другим сроком приема препарата или с другой дозой вводимого препарата, а также с другой сопутствующей гиполипидемической терапией.

Заключение

Результаты проведенной оценки эффективности добавления к проводимой гиполипидемической терапии алирокумаба в дозе 150 мг подкожно с интервалом в две недели показали, что такая терапия в условиях дневного стационара многопрофильной больницы хорошо переносилась. У 90% пациентов достигнут либо целевой уровень ХС ЛНП $< 1,4$ ммоль/л, либо снижения уровня ХС ЛНП на $\geq 50\%$, а у трети – достигнуты оба целевых показателя, что свидетельствует

о высокой эффективности проводимого лечения. Прием алирокумаба уже в первые месяцы позволяет выделить группу пациентов с хорошим ответом на препарат.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

References / Литература

1. Roth EM. Alirocumab for hyperlipidemia: ODYSSEY Phase III clinical trial results and US FDA approval indications. *Future Cardiol.* 2016 Mar;12(2):115-28. DOI:10.2217/fca.15.78.
2. Long Term Safety Study of PRALUENT [cited 2023 Jan 10]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03694197>.
3. An Efficacy and Safety Study of Alirocumab in Children and Adolescents With Homozygous Familial Hypercholesterolemia [cited 2023 Jan 10]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03510715>.
4. Evaluating Effect of the Study Drug Praluent (Alirocumab) on Neurocognitive Function When Compared to Placebo [cited 2023 Jan 10]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02957682>.
5. An 8-Week Dose-Finding Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Children and Adolescents With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (ODYSSEY KIDS) [cited 2023 Jan 10]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02890992>.
6. Open Label Study of Long Term Safety Evaluation of Alirocumab (ODYSSEY OLE) [cited 2023 Jan 10]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01954394>.
7. Chaulin AM. New groups of hypolipidemic medications based on inhibition of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). Part 1. *Clinical Medicine.* 2020;98(11-12):739-44. (In Russ.) [Чаулин А.М. Новые группы гиполипидемических препаратов, основанные на ингибировании пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексина типа 9 (PCSK9). Часть 1. *Клиническая Медицина.* 2020;98(11-12):739-44]. DOI:10.30629/0023-2149-2020-98-11-12-739-744
8. State register of medicines. Instructions for medical use of the drug Praluent [cited 01/10/2023]. Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=001d648b-2755-4dd3-9a85-1097927d0077 (In Russ.) [Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Пралуэнт [цитировано 10.01.2023]. Доступно из: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=001d648b-2755-4dd3-9a85-1097927d0077].

Финансирование. Исследование финансировалось из бюджета Тюменской больницы ФГБУЗ ЗСМЦ ФМБА России. Назначение алирокумаба пациентам проводилось за счет средств обязательного медицинского страхования.

Funding. The study was funded from the budget of Tyumen Hospital FGBUZ West Siberian Medical Center FMBA of Russia. Alirocumab was administered to patients from the compulsory medical insurance fund.

9. Chaulin A.M., Aleksandrov A.G., Aleksandrova O.S., et al. The role of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) in the pathophysiology of atherosclerosis. *Medicine in Kuzbass.* 2019;18(4):5-15 (In Russ.) [Чаулин А.М. Александров А.Г., Александрова О.С., и др. Роль пропротеин-конвертазы субтилизин/кексина типа 9 (PCSK9) в патофизиологии атеросклероза. *Медицина в Кузбассе* 2019;18(4):5-15.
10. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling [cited 2023 Jan 10]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling>.
11. 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.
12. Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376(9753):1670-81. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
13. Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, et al. Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy: a PROVE IT-TIMI 22 substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(8):1411-6. DOI:10.1016/j.jacc.2005.04.064.
14. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713-22. DOI:10.1056/NEJMoa1615664.
15. Robinson JG, Rosenson RS, Farnier M, et al. Safety of Very Low Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels With Alirocumab. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(5):471-82. DOI:10.1016/j.jacc.2016.11.037.

Сведения об Авторах/About the Authors

Волкова Светлана Юрьевна [Svetlana Yu. Volkova]
eLibrary SPIN 5413-1766; ORCID 0000-0001-7282-0073
Боярская Лариса Александровна [Larisa A. Boyarskaya]
eLibrary SPIN 5916-4867, ORCID 0000-0001-8815-3092
Торопыгин Петр Юрьевич [Peter Yu. Toropygin]
eLibrary SPIN 8277-3760, ORCID 0000-0002-8065-771X

Морозов Иван Андреевич [Ivan A. Morozov]
eLibrary SPIN 1701-1507, ORCID 0000-0001-8700-276X
Боярская Елизавета Алексеевна [Elizaveta A. Boyarskaya]
ORCID 0000-0003-0962-0727

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Изучение приверженности лекарственной терапии на этапе амбулаторного наблюдения у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда (данные регистра ПРОФИЛЬ-ИМ)

Калайдjian Е.П.¹, Кутишенко Н.П.^{2*}, Лукина Ю.В.², Сичинава Д.П.³, Марцевич С.Ю.²,
Драпкина О.М.²

¹ Городская клиническая больница им. В.П.Демикова, Москва, Россия

² Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины,
Москва, Россия

³ Городская поликлиника №9, Москва, Россия

Цель. Оценить приверженность рекомендованной терапии на этапе амбулаторно-поликлинического наблюдения и ее влияние на отдаленные исходы у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, на основании материалов проспективного регистра ПРОФИЛЬ-ИМ.

Материал и методы. В регистр ПРОФИЛЬ-ИМ были включены 160 больных, обратившихся в одну из поликлиник г. Москвы после перенесенного инфаркта миокарда. Комбинированная конечная точка (ККТ) включала смерть от любой причины, сердечно-сосудистые события (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный мозговой инсульт), экстренные госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, значимые нарушения ритма сердца. Приверженность пациентов терапии оценивалась с помощью оригинального опросника «Шкала приверженности Национального общества доказательной фармакотерапии» (НОДФ) и прямого стандартизированного опроса пациента врачом о приеме лекарственных препаратов (ЛП). Визиты к врачу проводились каждые два месяца, представлены данные первого года наблюдения пациентов.

Результаты. При личном опросе врача соотношение доли приверженных, частично приверженных и неприверженных пациентов существенно не изменялись за весь период наблюдения, при этом доля приверженных пациентов составляла 81-85%. «Шкала приверженности НОДФ» показала, что доля неприверженных пациентов была примерно в 10 раз выше, чем при прямых ответах пациентов врачу, а доля неприверженных и частично приверженных пациентов оставалась высокой на всех этапах наблюдения (соответственно 28% и 10% в начале исследования, 18% и 10% в конце исследования). Из основных факторов неприверженности отмечено уменьшение значимости забывчивости и возрастание таких факторов, как опасение побочных эффектов ЛП, сомнение в необходимости длительного приема ЛП и хорошее самочувствие. Выявлена прямая связь приверженности с мужским полом, наличием артериальной гипертензии (АГ), обратная связь – с употреблением алкоголя. Риск возникновения ККТ у неприверженных пациентов был выше в сравнении с группой приверженных и частично приверженных пациентов ($p < 0,01$).

Заключение. Доля неприверженных и частично приверженных терапии пациентов оставалась высокой на всех этапах наблюдения. Выявлена прямая связь приверженности терапии с мужским полом, наличием АГ в анамнезе, обратная связь – с употреблением алкоголя. Низкая приверженность терапии статистически значимо увеличивала риск развития сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: амбулаторный регистр, острый инфаркт миокарда, вторичная лекарственная профилактика, приверженность терапии, анализ выживаемости.

Для цитирования: Калайдjian Е.П., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В., Сичинава Д.П., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М. Изучение приверженности лекарственной терапии на этапе амбулаторного наблюдения у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда (данные регистра ПРОФИЛЬ-ИМ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2023;19(1):50-57. DOI:10.20996/1819-6446-2023-02-04.

The Study of Adherence to Drug Therapy at the Stage of Outpatient Follow-up in Patients with Acute Myocardial Infarction (Data from the PROFIL-IM Registry)

Kalaydzhyan E.P.¹, Kutishenko N.P.^{2*}, Lukina Yu.V.², Sichinava D.P.³, Martsevich S.Yu.², Drapkina O.M.²

¹ V.P. Demikhov Hospital, Moscow, Russia

² National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

³ Moscow City Polyclinic №9, Moscow, Russia

Aim. To assess adherence to the recommended therapy at the stage of outpatient follow-up and its impact on long-term outcomes in patients after acute myocardial infarction based on the materials of the prospective PROFILE-IM registry.

Material and methods. The PROFILE-IM register included 160 patients who applied to one of the polyclinics in Moscow after a myocardial infarction. The combined endpoint (CE) included death from any cause, cardiovascular events (nonfatal myocardial infarction, nonfatal cerebral stroke), emergency hospitalizations for cardiovascular diseases, significant cardiac arrhythmias. Patients' adherence to therapy was assessed using the original questionnaire "Scale of Adherence of the National Society of Evidence-based Pharmacotherapy" (NODF) and a direct standardized patient survey by a doctor about taking medications. Visits to the doctor were carried out every two months, data from the first year of patient follow-up are presented.

Results. In a personal interview with a doctor, the ratio of the proportion of committed, partially committed and non-committed patients did not change significantly over the entire follow-up period, while the proportion of committed patients was 81-85%. The "NODF Adherence Scale" showed that the proportion of non-committed patients was about 10 times higher than with direct patient responses to the doctor, and the proportion of non-committed and partially committed patients remained high at all stages of follow-up (respectively 28% and 10% at the beginning of the study, 18%

and 10% at the end of the study). Among the main factors of non-commitment, there was a decrease in the importance of forgetfulness and an increase in factors such as fear of side effects of medications, doubt about the need for long-term use of medications and well-being. A direct relationship of adherence with the male sex, the presence of hypertension, a feedback relationship with alcohol consumption was revealed. The risk of CE in non-committed patients was higher compared to the group of committed and partially committed patients ($p < 0.01$).

Conclusion. The proportion of non-committed and partially committed patients remained high at all stages of follow-up. There was a direct relationship between adherence to therapy with the male sex, the presence of hypertension in the anamnesis, and a feedback relationship with alcohol consumption. Low adherence to therapy significantly increased the risk of cardiovascular events.

Keywords: outpatient registry, acute myocardial infarction, secondary drug prevention, therapy adherence, survival analysis.

For citation: Kalaydzhyan E.P., Kutishenko N.P., Lukina Yu.V., Sichinava D.P., Martsevich S.Yu., Drapkina O.M. The Study of Adherence to Drug Therapy at the Stage of Outpatient Follow-up in Patients with Acute Myocardial Infarction (Data from the PROFIL-IM Registry). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2023;19(1):50-57. DOI:10.20996/1819-6446-2023-02-04.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): nkutishenko@gmail.com

Received/Поступила: 10.02.2023

Accepted/Принята в печать: 17.02.2023

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается ведущей причиной смертности и инвалидности в структуре осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Острый инфаркт миокарда (ОИМ) является одним из тяжелых проявлений ИБС, что диктует необходимость поиска эффективных методов лечения и реабилитации. Изучение предикторов, негативно влияющих на отдаленный прогноз пациентов, перенесших ОИМ, позволяет повысить эффективность мер по вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий.

Одним из основных факторов, снижающих риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, является регулярная лекарственная терапия в соответствии с современными рекомендациями [2]. В то же время у коморбидных пациентов приверженность к лечению всегда является проблемой вследствие необходимости принимать большое количество препаратов [3]. По определению Всемирной Организации Здравоохранения приверженность лечению (treatment adherence) — это степень соответствия поведения человека в отношении приема лекарственных препаратов, соблюдения диеты и/или других изменений образа жизни соответственно рекомендациям врача, медицинского работника [4]. Данные отечественных и зарубежных исследований по изучению приверженности позволяют сделать заключение, что пациенты, перенесшие ОИМ, нередко имеют низкую приверженность мероприятиям по вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий [5,6]. Очевидно, что несоблюдение режима лечения может вести к увеличению потенциально предотвратимых случаев сердечно-сосудистых осложнений и смертности, увеличению количества незапланированных визитов в поликлинику или госпитализаций, что влечет за собой увеличение финансовых затрат на оказание медицинской помощи.

Выявление факторов, влияющих на приверженность пациента лечению после перенесенного инфаркта миокарда, и оценка роли вмешательств с целью повышения этой приверженности не теряют своей актуальности и в настоящее время, несмотря на достаточно длительный срок прилагаемых усилий для решения данной проблемы.

Амбулаторно-поликлинический регистр ПРОФИЛЬ-ИМ, в который были включены пациенты с ОИМ, был сформирован с целью наблюдения за течением заболевания и его исходами, анализа медикаментозных назначений на амбулаторно-поликлиническом этапе наблюдения и их соответствие современным клиническим рекомендациям, выявления факторов, с которыми связан прогноз заболевания и качество терапии.

Цель исследования — оценить приверженность рекомендованной терапии на различных этапах амбулаторно-поликлинического наблюдения и влияние приверженности на отдаленные исходы у пациентов, перенесших ОИМ, на основании материалов проспективного регистра ПРОФИЛЬ-ИМ.

Материал и методы

В проспективный регистр ПРОФИЛЬ-ИМ были включены все пациенты, обратившиеся с 1 марта 2014 г. по 31 декабря 2015 г. к кардиологу в городскую поликлинику №9 г. Москвы или один из двух ее филиалов не позднее, чем через 6 мес после выписки из стационара в связи госпитализацией по поводу ОИМ. Протокол регистра был подробно описан ранее [7]. Во время проведения первого визита (визит включения) кардиологом была проанализирована медицинская документация каждого пациента: данные амбулаторной карты и выписки из стационара. Особое внимание уделялось выяснению лекарственного анамнеза: проведен подробный сбор информации о лекарственных

препаратах (ЛП), получаемых во время стационарного этапа (на основании выписки из стационара), а также о ЛП, принимаемых пациентом после выписки из стационара (в том случае, если между выпиской из стационара и визитом пациента к кардиологу прошло некоторое время). Далее каждые 2 мес осуществлялся контрольный осмотр пациента, при невозможности проведения визита выполнялся телефонный контакт с пациентом или его родственниками с целью уточнения жизненного статуса пациента и необходимой информации исследования, в т.ч. информации о получаемой терапии. Фиксировались клинически значимые события, включенные в состав комбинированной конечной точки (ККТ): смерть от всех причин, повторные сердечно-сосудистые события (ОИМ, мозговой инсульт), экстренные госпитализации по поводу основного ССЗ, хирургические вмешательства на сердце и сосудах, клинически значимые нарушения ритма.

На первом визите пациента и при дальнейшем наблюдении в обязательном порядке осуществлялся сбор подробной информации в отношении назначенной терапии, так же проводилось структурированное интервью, нацеленное на оценку приверженности лекарственной терапии. У каждого пациента для оценки приверженности применялись два подхода. Первый подход – это оценка общей приверженности медикаментозной терапии с помощью «Шкалы приверженности Национального общества доказательной фармакотерапии» (НОДФ), где 0 баллов (ни одного положительного ответа) соответствовало приверженности к лечению; 1 балл (1 положительный ответ) – частичной приверженности, 2 и более баллов – неприверженности к лечению. «Шкала приверженности НОДФ» включала вопросы, позволяющие выявить основные причины неприверженности пациента лекарственной терапии [8]. Опросник заполнялся пациентом самостоятельно перед визитом и потом передавался врачу. Второй подход – стандартизированный прямой опрос пациента врачом о приеме ЛП. При ответе пациента «принимаю все ЛП» считали, что он привержен терапии, при ответе «принимаю не все ЛП» – частично привержен, а при ответе «не принимаю ЛП» – непривержен терапии.

В данной статье представлены результаты первого года наблюдения пациентов. За этот период не удалось установить жизненный статус только у 4 больных, отклик составил 97,5%.

Проведение наблюдательного исследования и все материалы (информированное согласие, анкеты и опросники), предлагаемые пациентам для заполнения были одобрены Независимым этическим комитетом ФГБУ «ГНИЦПМ» МЗ РФ. Исследование ПРОФИЛЬ-ИМ зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov (NCT04063176).

Для обработки данных использован статистический пакет IBM SPSS Statistics 20 (Statsoft, США), применялись методы описательной статистики: качественные переменные представлены в виде долей (процентов), средние данные при нормальном распределении приведены как среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$), при распределении отличном от нормального данные приведены в виде медианы и интерквартильного размаха [Me (Q_{25} ; Q_{75})]. Оценка различий между двумя независимыми выборками для непрерывных параметров проводилась с использованием критерия Манна-Уитни, для качественных признаков – с помощью критерия χ^2 Пирсона, для сравнения малых выборок – с использованием точного критерия Фишера. Кривые выживаемости построены методом Каплана-Мейера. Сравнение кривых выживаемости проводилось лог-ранговым критерием с поправкой Холма для множественных сравнений. Вклад отдельных показателей приверженности в развитие компонентов ККТ оценен с использованием как однофакторных, так и многофакторных моделей пропорциональных рисков Кокса. При проверке всех статистических гипотез уровень значимости был принят менее 0,05.

Результаты

Включено 160 пациентов [106 (66,2%) мужчин и 54 (33,8%) женщины], средний возраст $74,2 \pm 11,2$ лет. Более половины пациентов были пенсионного возраста – 89 (55,6%), 50 (31,3%) имели группу инвалидности, 65 (40,6%) – продолжали работать. Высшее и среднее специальное образование имели 57 (33,6%) и 62 (38,8%) человек соответственно, остальные – среднее или начальное образование. Большинство пациентов имели артериальную гипертензию (АГ), примерно четверть пациентов продолжали курить, отмечена высокая частота сахарного диабета и ИБС до развития референсного ОИМ, примерно у 10% пациентов регистрировалась фибрилляция предсердий (табл. 1).

Согласно протоколу исследования на всех визитах оценивалась приверженность пациентов к приему лекарственной терапии при заполнении пациентом «Шкалы приверженности НОДФ» и при прямом опросе пациента на очередном визите (рис. 1). При личном опросе врача соотношение приверженных, частично приверженных и неприверженных терапии пациентов существенно не изменилось. При этом, доля пациентов, отвечающих, что «принимают все препараты», т.е. приверженных пациентов, составила 81-85%. При самостоятельном заполнении опросника «Шкала приверженности НОДФ» доля неприверженных пациентов была примерно в 10 раз выше на всех этапах наблюдения, чем при прямом опросе. Количество частично приверженных пациентов при разных подходах оценки

Table 1. Risk factors and cardiovascular disease in patients before reference acute myocardial infarction (n=160)

Таблица 1. Факторы риска и сердечно-сосудистые заболевания у пациентов до референсного острого инфаркта миокарда (n=160)

Фактор риска и ССЗ	n (%)
Курение:	
• да	38 (23,7)
• нет	75 (46,9)
• бросил	47 (29,4)
Избыточная масса тела	60 (37,0)
Ожирение	65 (41,0)
Гиперхолестеринемия	
• да	49 (30,6)
• нет	36 (22,5)
• неизвестно	75 (46,9)
Отягощенная наследственность по ССЗ	107 (66,8)
Артериальная гипертензия	118 (73,7)
Сахарный диабет 2 типа	45 (28,1)
Ишемическая болезнь сердца	47 (29,4)
Ранее перенесенный инфаркт миокарда*	28 (59,6)
Фибрилляция предсердий	15 (9,4)
Ранее перенесенный мозговой инсульт	12 (7,5)
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, *с учетом пациентов с ИБС	

приверженности существенно не отличалось за исключением визита включения: при заполнении опросника «Шкала приверженности НОДФ» доля частично приверженных пациентов была в два раза выше, чем при прямом ответе на вопросы врача в отношении приема ЛП ($p<0,01$). Соответственно, на 1-м визите количество пациентов, положительно отвечающих на прямой вопрос врача о приверженности терапии, было статистически значимо выше ($p<0,05$).

При анализе основных причин неприверженности пациентов лекарственной терапии на всех этапах наблюдения отмечено (рис. 2), что при длительном наблюдении уменьшалась значимость такого фактора как забывчивость и возрастало значение таких факторов, как боязнь побочного действия ЛП и сомнение в необходимости длительного приема. Важно, что через 6 и 12 мес наблюдения улучшение самочувствия, как причины неприверженности терапии, было отмечено у 35,7% и 24,1% пациентов соответственно. У 4-8% пациентов основной причиной неприверженности была высокая стоимость препаратов. При длительном наблюдении доля таких пациентов не изменилась.

Была выявлена прямая связь приверженности с мужским полом, наличием АГ в анамнезе, обратная связь – с употреблением алкоголя, статистически значимой связи приверженности с другими факторами

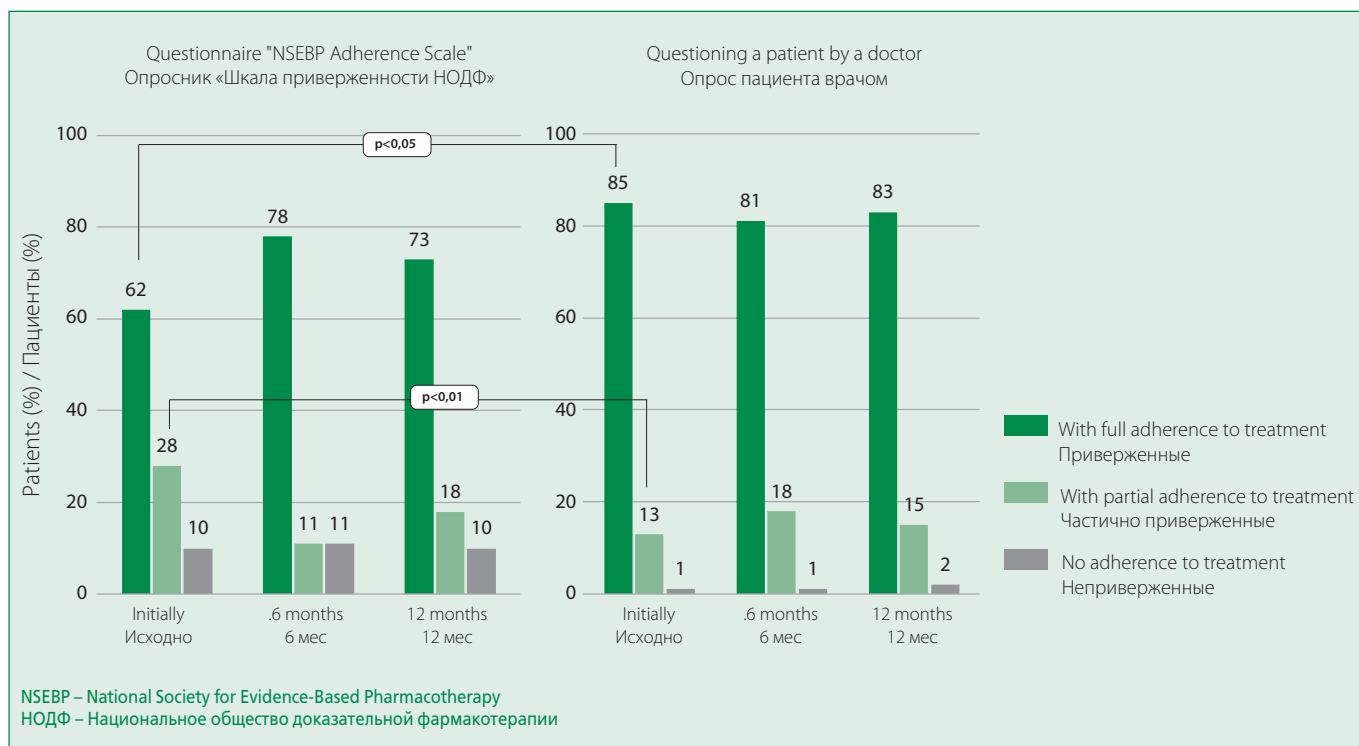


Figure 1. Comparison of patients' adherence to treatment using the NSEBP Adherence Scale (A) and patients' responses to doctor's questions (B)

Рисунок 1. Сравнение оценки приверженности пациентов лечению с помощью «Шкалы приверженности НОДФ» (A) и ответа пациентов на вопросы врача (B)

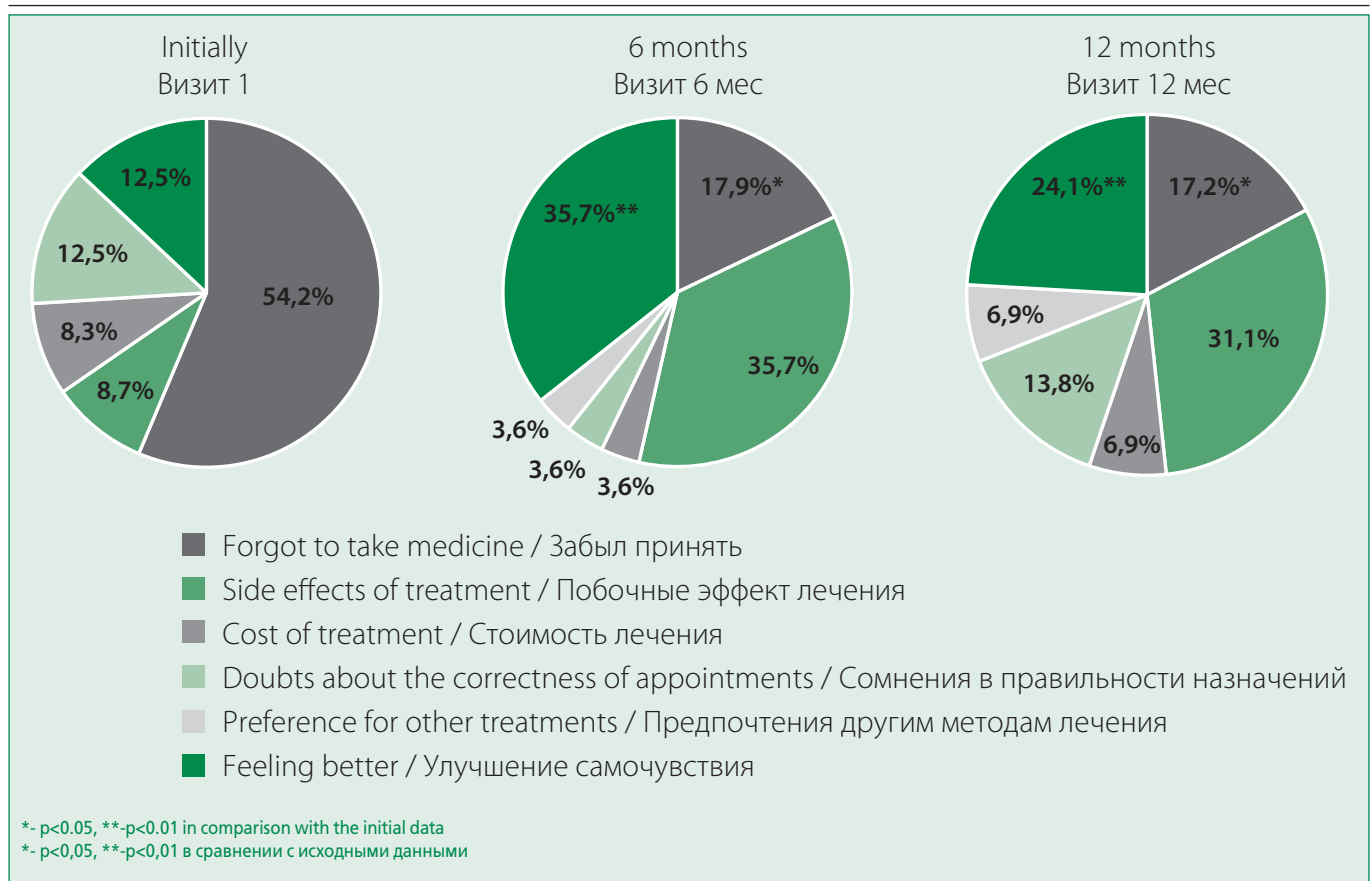


Figure 2. Causes of non-adherence of patients to treatment at various stages of observation
Рисунок 2. Причины неприверженности пациентов к лечению на различных этапах наблюдения

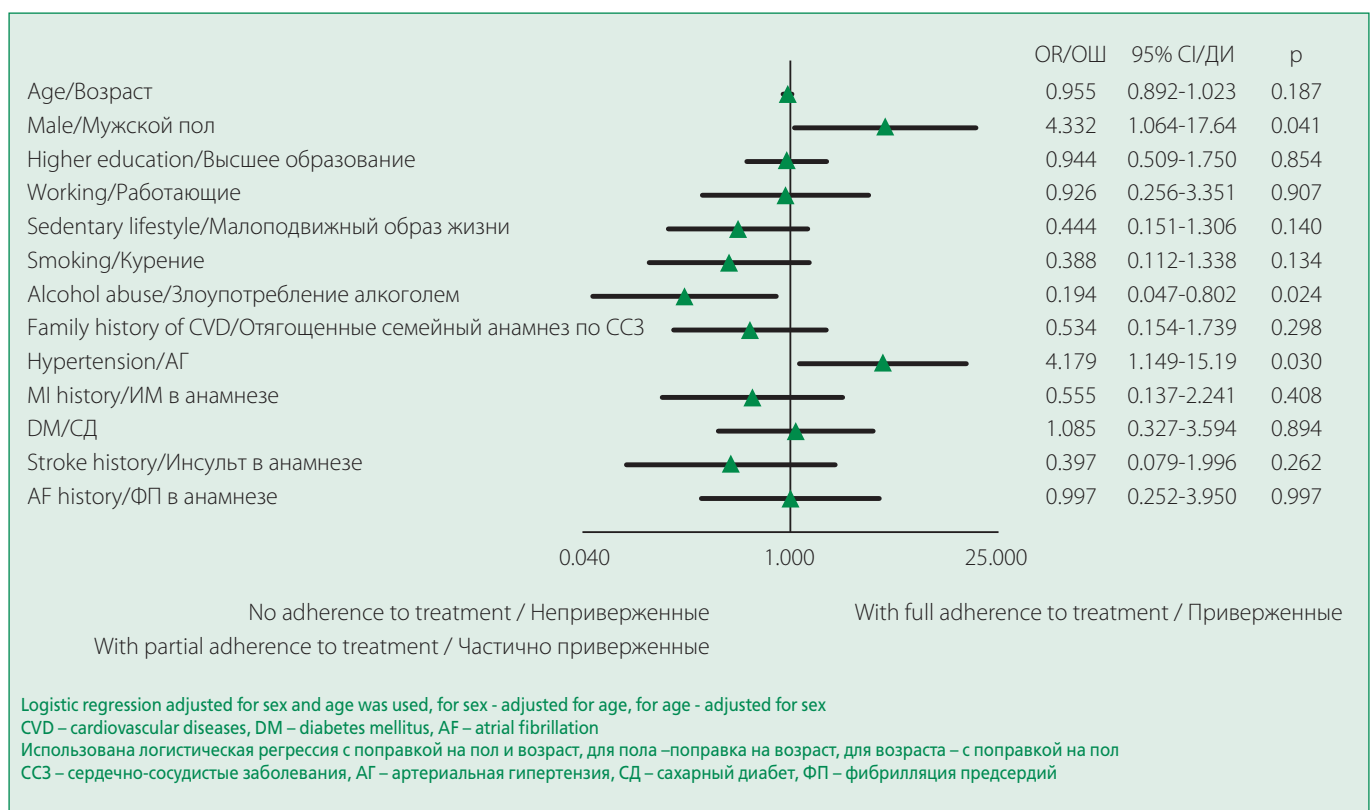


Figure 3. Factors associated with patient adherence to treatment
Рисунок 3. Факторы, ассоциированные с приверженностью пациентов лечению

Table 2. All cardiovascular events registered during the year of observation of patients after acute myocardial infarction (n=160)

Таблица 2. Все сердечно-сосудистые события, зарегистрированные в течение года наблюдения за пациентами после перенесенного острого инфаркта миокарда (n=160)

Параметр	n (%)
Смерть от любой причины	6 (3,8)
Повторный ОИМ	8 (5,0)
Мозговой инсульт	1 (0,01)
Новые случаи фибрилляции предсердий	9 (0,6)
Госпитализация в связи с нестабильной стенокардией	12 (7,5)
Госпитализация в связи с гипертоническим кризом	2 (1,3)
Госпитализация в связи с острой сердечной недостаточностью	4 (2,6)
Все события, включенные в комбинированную конечную точку	42 (26,3)

выявлено не было. Могут ухудшать показатели приверженности такие факторы как малоподвижный образ жизни, курение, наличие в анамнезе мозгового инсульта или ОИМ (рис. 3).

Данные о всех зарегистрированных в течение одного года наблюдения событиях, составляющих ККТ, независимо от того, были эти события у конкретного пациента единичными или повторными, представлены в табл. 2. Проведена оценка риска возникновения ККТ, у пациентов в зависимости от приверженности к терапии. Анализ проведен в зависимости от времени регистрации первого события, относящегося к компонентам ККТ. Согласно полученным данным, оцененным с помощью LogRank критерия, риск возникновения ККТ у неприверженных пациентов был выше в сравнении с группой приверженных и частично приверженных пациентов (ОР 0,73, 95% ДИ 0,63-0,85; рис. 4).

Обсуждение

Известно, что пациенты, перенесшие ОИМ, относятся к пациентам высокого риска смерти, повторного инфаркта миокарда, развития сердечной недостаточности, аритмии, стенокардии и инсульта [9]. Это подчеркивает особую важность вторичной профилактики у таких больных. Использование методов лечения, основанных на данных доказательной медицины и клинических рекомендациях, помогает не только улучшить прогноз заболевания, но и продлить жизнь пациентов. Несмотря на усилия системы здравоохранения по улучшению доступности медицинской помощи и повышение ее качества, становится все более очевидным недостаточное внимание вопросам приверженности пациентов

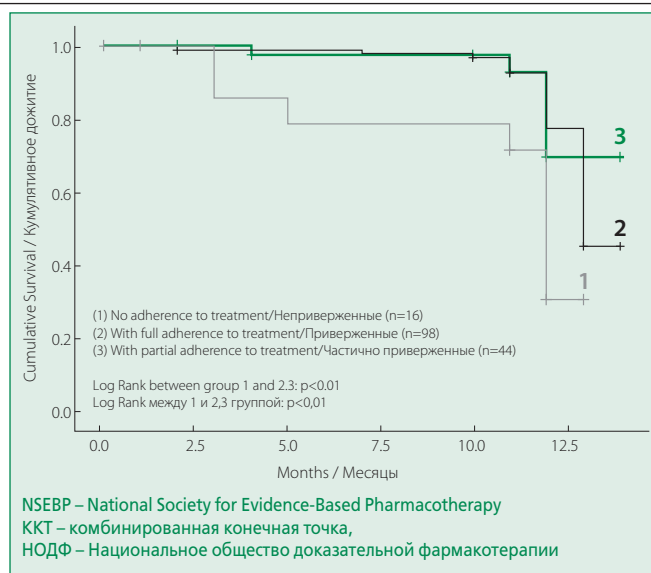


Figure 4. Risk of a composite endpoint depending on patient adherence to therapy (based on the results of the NSEBP Adherence Scale)

Рисунок 4. Риск возникновения ККТ в зависимости от приверженности пациента к терапии (на основании результатов опроса по «Шкале приверженности НОДФ»)

лекарственной терапии. Недостаточная приверженность лечению, улучшающему прогноз, является обычным явлением, и, как было ранее показано в зарубежных исследованиях, около половины пациентов прекращают прием ЛП четырех основных групп (статины, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина, антитромботические препараты) через 12 мес после ОИМ [10, 11].

В настоящем исследовании использовался валидированный опросник «Шкала приверженности НОДФ», который позволял врачу на приеме косвенным методом оценить приверженность пациента лечению. Оказалось, что при заполнении опросника было значительно больше ответов, характеризующих пациентов как неприверженных или частично приверженных терапии, чем при ответе пациентов на прямые вопросы врача по приему ЛП. Данный факт позволяет сделать заключение, что пациенты отвечали на вопросы анкеты более честно, а на ответы пациента при прямом врачебном опросе о соблюдении режима приема ЛП не следует полностью полагаться. Использование короткого анкетирования с целью выяснения соблюдения пациентом режима приема ЛП может служить дополнительным инструментом для определения приверженности и формирования подходов для ее коррекции. Среди факторов прекращения/нерегулярного приема ЛП, чаще всего обозначались субъективные причины, такие как забывчивость, боязнь побочных эффектов ЛП, нежелание принимать ЛП длительно и хорошее

самочувствие. Похожие причины нерегулярного приема ЛП отмечали Н.Ф. Пучиньян и соавт. в своей работе по оценке приверженности у пациентов, перенесших острый коронарный синдром [12]. За весь период наблюдения соотношение основных причин неприверженности медикаментозному лечению изменялось, при этом более весомое значение через 12 мес приобретали такие причины, как улучшение самочувствия и боязнь побочных эффектов (24,1% и 31,1% ответов, соответственно). Такой фактор как забывчивость, которую отметили >50% пациентов в начале исследования, в дальнейшем переместился на 3 место и составил всего 17,2% ответов, что свидетельствовало о формировании определенных навыков у пациентов в отношении приема ЛП.

Продолжаются исследования по изучению факторов, влияющих на приверженность лечению у пациентов после ОИМ. Было показано, что женщины менее привержены приему гиполипидемических препаратов, чем мужчины [13]. Большое внимание в отношении оценки приверженности терапии и ее коррекции требуют как пожилые, так и молодые пациенты, пациенты с сопутствующими заболеваниями, безработные, пациенты с низким социальным статусом или низким уровнем образования, одинокие пациенты и пациенты, продолжающие курить [14]. В проведенном исследовании также была отмечена связь ряда факторов с неприверженностью или частичной приверженностью терапии, но статистической значимости в отношении этих факторов не удалось выявить, возможно, из-за недостаточного количества включенных пациентов для проведения такого анализа. Однако, даже при таком количестве включенных пациентов удалось четко про-

демонстрировать влияние приверженности на риск возникновения ККТ: у неприверженных пациентов он был статистически значимо выше в сравнении с группой приверженных и частично приверженных пациентов.

Ограничения исследования. Исследование ПРО-ФИЛЬ-ИМ было выполнено на относительно небольшой группе больных, однако личный контакт с каждым больным позволил повысить точность получаемых результатов и компенсировать относительную малочисленность обследуемой когорты.

Заключение

Доля неприверженных и частично приверженных терапии пациентов, перенесших ОИМ, остается высокой на всех этапах наблюдения (соответственно 28% и 10% в начале исследования, 18% и 10% в конце исследования). Выявлена прямая связь приверженности терапии с мужским полом, наличием АГ в анамнезе, обратная связь приверженности терапии – с потреблением алкоголя. Низкая приверженность терапии значимо увеличивала риск развития сердечно-сосудистых событий.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины.

Funding. The study was performed with the support of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine.

References / Литература

1. Virani SS, Alonzo A, Aparicio HJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics — 2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(8):e254-e743. DOI:10.1161/CIR.0000000000000950.
2. Drapkina OM, Kontseva AV, Kalinina AM, et al. Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(4):3235 (In Russ.) [Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2022;21(4):3235]. DOI:10.15829/1728-8800-2022-3235.
3. Adherence to drug therapy in patients with chronic non-communicable diseases. Solving the problem in a number of clinical situations. Expert consensus of the National Society for Evidence-Based Pharmacotherapy and the Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases [cited 2022 Apr 21]. Available from: https://gnicpm.ru/wp-content/uploads/2020/07/profmed_2020_03_lekarst_terapiya.pdf (In Russ.) [Приверженность к лекарственной терапии у больных хроническими неинфекционными заболеваниями. Решение проблемы в ряде клинических ситуаций. Консенсус экспертов Национального общества доказательной фармакотерапии и Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний [цитировано 21.04.2022]. Доступно из: https://gnicpm.ru/wp-content/uploads/2020/07/profmed_2020_03_lekarst_terapiya.pdf].
4. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Geneva: WHO; 2003 [cited 2022 Apr 21]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42682>.
5. Zorina O, Fatkulina N, Saduyeva F, et al. Patient Adherence to Therapy After Myocardial Infarction: A Scoping Review. *Patient Prefer Adherence*. 2022;16:1613-22. DOI:10.2147/PPA.S356653.
6. Shchinova AM, Potekhina AV, Dolgusheva YuA. Adherence to therapy after myocardial infarction and methods for its improvement. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2022;3(48):5-13 (In Russ.) [Щинова А.М., Потехина А.В., Долгушева Ю.А., и др. Приверженность терапии после перенесенного инфаркта миокарда и методы ее улучшения. Атеросклероз и Дислипидемии. 2022;3(48):5-13]. DOI:10.34687/2219-8202.JAD.2022.03.0001.
7. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Sichinava DP, et al. Prospective outpatient registry of myocardial infarction patients (PROFILE-MI): study design and first results. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(1):81-6 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Сичинава Д.П., Калайджян Е.П., Евдаков В.А. Проспективный амбулаторный регистр больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ПРОФИЛЬ-ИМ): дизайн исследования и первые результаты. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2018;17(1):81-6. DOI:10.15829/1728-8800-2018-1-81-86.
8. Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich SYu, Drapkina OM. The Questionnaire Survey Method in Medicine on the Example of Treatment Adherence Scales. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(4):576-83 (In Russ.) [Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М. Разработка и валидизация новых опросников в медицине на примере шкалы приверженности лекарственной терапии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(4):576-83]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-02.
9. Yan AT, Tan M, Fitchett D, et al. One-year outcome of patients after acute coronary syndromes (from the Canadian Acute Coronary Syndromes Registry). *Am J Cardiol*. 2004;94(1):25-9. DOI:10.1016/j.amjcard.2004.03.024.
10. Ivers NM, Schwalm JD, Jackevicius CA, et al. Length of initial prescription at hospital discharge and long-term medication adherence for elderly patients with coronary artery disease: a population-level study. *Can J Cardiol*. 2013;29(11):1408-14. DOI:10.1016/j.cjca.2013.04.009.
11. Schwalm JD, Ivers NM, Natarajan MK, et al. Cluster randomized controlled trial of delayed educational reminders for long-term medication adherence in ST-elevation myocardial infarction (DERLA-STEMI). *Am Heart J*. 2015;170(5):903-13. DOI:10.1016/j.ahj.2015.08.014.
12. Puchinyan NF, Dovgalevsky YaP, Dolotovskaya PV, Furman NV. Adherence to the recommended therapy in patients with acute coronary syndrome and the risk of developing cardiovascular complications within a year after hospitalization. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2011;7(5):567-73 (In Russ.) [Пучиньян Н.Ф., Довгалецкий Я.П., Долотовская П.В., Фурман Н.В. Приверженность рекомендованной терапии больных, перенесших острый коронарный синдром, и риск развития сердечно-сосудистых осложнений в течение года после госпитализации. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2011;7(5):567-73]. DOI:10.20996/1819-6446-2011-7-5-57-61.
13. Bots SH, Inia JA, Peters SA. Medication adherence after acute coronary syndrome in women compared with men: a systematic review and meta-analysis. *Front Glob Womens Health*. 2021;2:637398. DOI:10.3389/fgwh.2021.637398.
14. Crowley MJ, Zullig LL, Shah BR, et al. Medication non-adherence after myocardial infarction: an exploration of modifying factors. *J Gen Intern Med*. 2015;30(1):83-90. DOI:10.1007/s11606-014-3072-x.

Сведения об Авторах/About the Authors

Калайджян Елена Петровна [Elena P. Kalaydzhyan]

ORCID 0000-0003-1337-6499

Кутишенко Наталья Петровна [Natalia P. Kutishenko]

eLibrary SPIN 7893-9865 ORCID 0000-0001-6395-2584

Лукина Юлия Владимировна [Yulia V. Lukina]

eLibrary SPIN 8949-4964 ORCID 0000-0001-8252-3099

Сичинава Давид Петрович [David P. Sichinava]

ORCID 0000-0002-7399-5315

Марцевич Сергей Юрьевич [Sergey Y. Martsevich]

eLibrary SPIN 7908-9554 ORCID 0000-0002-7717-4362

Драпкина Оксана Михайловна [Oxana M. Drapkina]

eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430

Кишечная микробиота и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы влияния и возможности коррекции

Горбенко А.В.*, Скирденко Ю.П., Андреев К.А., Федорин М.М.,
Николаев Н.А., Ливзан М.А.

Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

Термин «микробиота» используется для обозначения характерного микробного сообщества, занимающего определенную среду обитания с установленными физико-химическими свойствами и формированием специфических экологических ниш. Микробиота кишечника взрослого человека разнообразна и в основном состоит из бактерий филумов Bacteroidetes и Firmicutes. Связь между микробиотой кишечника и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) активно обсуждается. Быстрый прогресс в этой области объясняется развитием методов секвенирования нового поколения и использованием в экспериментах мышей со стерильным кишечником. Публикуется все больше данных, о влиянии микробиоты на развитие и течение гипертонической болезни, ишемической болезни сердца (ИБС), гипертрофии миокарда, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и фибрилляции предсердий (ФП). В качестве инструментов коррекции структуры микробиоты кишечника макроорганизма успешно применяются диетотерапия, антибактериальные препараты, про- и пребиотики. Появляются данные о положительном влиянии методов коррекции кишечной микробиоты на течение заболеваний сердечно-сосудистой системы. Коррекция микробиоты кишечника в эксперименте на крысах с окклюзией коронарного кровотока демонстрирует значимое уменьшение площади некротизированного участка. При исследовании с участием больных, страдающих ХСН, выявлено значимое снижение уровня мочевой кислоты, высокочувствительного С-реактивного белка и креатинина. Помимо структурных и лабораторных изменений у больных ССЗ при модификации микробиоты кишечника, выявлено также влияние на течение артериальной гипертензии. Коррекция микробиоты кишечника благотворно сказывается на течении ФП. Предполагаем, что дальнейшее активное изучение вопросов влияния и взаимодействия микробиоты кишечника и макроорганизма могут в обозримом будущем внести значительные коррективы в подходы к лечению таких больных.

Ключевые слова: микробиота, коррекция, диета, пробиотики, пребиотики, сердечно-сосудистые заболевания.

Для цитирования: Горбенко А.В., Скирденко Ю.П., Андреев К.А., Федорин М.М., Николаев Н.А., Ливзан М.А. Кишечная микробиота и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы влияния и возможности коррекции. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2023;19(1):58-64. DOI:10.20996/1819-6446-2023-01-03.

Microbiota and Cardiovascular Diseases: Mechanisms of Influence and Correction Possibilities

Gorbenko A.V.*, Skirdenko Y.P., Andreev K.A., Fedorin M.M., Nikolaev N.A., Livzan M.A.

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

The term "microbiota" refers to the microbial community occupying a specific habitat with defined physical and chemical properties and forming specific ecological niches. The adult intestinal microbiota is diverse. It mainly consists of bacteria of Bacteroidetes and Firmicutes types. The link between the gut microbiota and cardiovascular disease (CVD) is being actively discussed. Rapid progress in this field is explained by the development of new generation sequencing methods and the use of sterile gut mice in experiments. More and more data are being published about the influence of microbiota on the development and course of hypertension, coronary heart disease (IHD), myocardial hypertrophy, chronic heart failure (CHF) and atrial fibrillation (AF). Diet therapy, antibacterial drugs, pro- and prebiotics are successfully used as tools to correct the structure of the gut microbiota of the macroorganism. Correction of gut microbiota in an experiment on rats with coronary occlusion demonstrates a significant reduction in necrotic area. A study involving patients suffering from CHF reveals a significant reduction in the level of uric acid, highly sensitive C-reactive protein, and creatinine. In addition to structural and laboratory changes in patients with CVD when modifying the microbiota of the gut, also revealed the effect on the course of arterial hypertension. Correction of gut microbiota has a beneficial effect on the course of AF. We assume that further active study of issues of influence and interaction of gut microbiota and macroorganism may in the foreseeable future make significant adjustments in approaches to treatment of such patients.

Keywords: microbiota, correction, diet, probiotics, prebiotics, cardiovascular disease.

For citation: Gorbenko A.V., Skirdenko Y.P., Andreev K.A., Fedorin M.M., Nikolaev N.A., Livzan M.A. Microbiota and Cardiovascular Diseases: Mechanisms of Influence and Correction Possibilities. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2023;19(1):58-64. DOI:10.20996/1819-6446-2023-01-03.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): dr.alex@gmail.com

Введение

Связь между микробиотой кишечника и здоровьем человека является широко обсуждаемой. Быстрый прогресс в этой области объясняется появлением новых поколений методов секвенирования и исполь-

зованием в экспериментах мышей со стерильным кишечником [1,2].

Известно, что состав кишечной микробиоты меняется параллельно взрослению и может варьироваться в зависимости от достаточно большого количества факторов [3]. Внедрение в практику научных исследований методов полногеномного секвенирования позволило составить микробный профиль и исследовать роль

Received/Поступила: 07.05.2022

Accepted/Принята в печать: 28.11.2022

кишечной микробиоты в здоровье человека. Установлено, что микробиота взрослого человека включает в основном бактерии филумов Bacteroidetes и Firmicutes [4]. Проект Meta HIT (Metagenomics of the Human Intestinal Tract) показал, что в основное бактериальное ядро кишечника входит 57 наиболее распространенных видов, встречающихся у 90% индивидуумов исследованной когорты с охватом в геноме более 1% [5].

На сегодняшний день микробиоте кишечника вменяют непосредственное участие в развитии и прогрессировании таких заболеваний как синдром раздраженного кишечника, воспалительные заболевания кишечника, целиакия, неалкогольная жировая болезнь печени, новообразования желудочно-кишечного тракта [6], сахарный диабет, ожирение и другие [7, 8]. Однако в последние годы пристальное внимание стала привлекать роль микробиоты в развитии и течении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Несмотря на очевидные успехи в снижении бремени ССЗ за счет модификации классических факторов риска, на сегодняшний день распространенность этих заболеваний остается на очень высоком уровне, что свидетельствует о наличии других, недостаточно изученных факторов [9]. В медицинском сообществе имеется ряд научных трудов, демонстрирующих участие микробиоты кишечника в развитии сердечно-сосудистых патологий (табл. 1).

У больных ишемической болезнью сердца (ИБС) было выявлено значимое преобладание в составе микробиоты филума Firmicutes и недостаток Bacteroidetes по сравнению с группой контроля [10]. Микробиота пациентов с тяжелой формой хронической сердечной недостаточности (ХСН) характеризовалась

преобладанием таких патогенных родов бактерий как Campylobacter, Shigella и Salmonella [11]. При изучении микробного состава кишечника больных фибрилляцией предсердий (ФП), было выявлено значимое преобладание доли таких родов прокариот Streptococcus, Enterococcus, Blautia, Dorea, Veillonella и Eubacterium. Также обнаружено, что у пациентов с ФП снижено содержание 14 метаболитов, включая холевую, олеиновую, линолевую и α -линоленовую кислоты [12]. Показано, что длительность течения ФП также оказывает влияние на состав кишечной микробиоты. Так, пациенты, страдающие персистирующей формой ФП более года, характеризуются снижением представительства родов Butyrivibrio и Paraprevotella и повышением Blautia, Dorea и Coprococcus в составе кишечной микрофлоры. Тогда как между пациентами с персистирующей и пароксизмальной формами ФП значимых различий в составе микробиоты не выявлено [13].

В качестве одного из возможных механизмов негативной связи микробиоты с ССЗ рассматривается её влияние на деконъюгацию и экскрецию желчных кислот. Метаболизм желчных кислот микробиотой повышает разнообразие пула желчных кислот. Отличные от исходных, метаболизированные желчные кислоты обладают разным сродством с фарнезоидным X-рецептором (FXR) и рецептора желчных кислот, связанного с G-белком Takeda, принимающих непосредственное участие в регуляции метаболизма липидов хозяина [14,15]. Триметиламин, продуцируемый специфической микробиотой и триметиламиноксид (ТМАО – Trimethylamine N-oxide), синтезируемый в печени, могут способствовать повышению риска развития ате-

Table 1 Key clinical reports demonstrating the involvement of the gut microbiota in cardiovascular pathologies
Таблица 1. Основные клинические сообщения, демонстрирующие участие микробиоты кишечника в сердечно-сосудистых патологиях

Исследование	Результаты
K. Zuo и соавт. (2019) [12], Китай, 50 случаев ФП	Роды: Ruminococcus↑, Streptococcus↑, Enterococcus↑, Faecalibacterium↓, Alistipes↓, Oscillibacter↓, Bilophila↓
E.E. Ziganshina и соавт. (2016) [62], Россия, 28 больных атеросклерозом	Роды: Curvibacter↑, Burkholderiales↑, Propionibacterium↑, Ralstonia↑, Burkholderia↓, Corynebacterium↓, Sediminibacterium↓ Семейства: Comamonadaceae↓, Oxalobacteraceae↓, Rhodospirillaceae↓, Bradyrhizobiaceae↓, Burkholderiaceae↓
F. Liu и соавт. (2020) [63], Китай, 30 больных ИБС	Роды: Dialister↓, Blautia↑, Desulfovibrio↑, Succinivibrio↑
T. Тоуа и соавт. (2020) [64], США, 53 больных ИБС	Виды: Ruminococcus gnavus↑, Lachnospiraceae K4B4↓, Ruminococcus gauvreauii↓ Семейство: Lachnospiraceae↓
A.L. Beale и соавт. (2021) [65], Австралия, 26 больных ХСН	Род: Ruminococcus↓
W. Sun и соавт. (2022) [66], Китай, 29 больных ХСН	Семейство: Enterococcaceae↑ Филум: Firmicutes↓ Роды: Ruminococcaceae UCG-004↓, Ruminococcaceae UCG-002↓, Lachnospiraceae FCS020↓, Dialister↓, Enterococcus↑
P. Louca и соавт. (2021) [67], Великобритания, 397 больных АГ	Роды: Erysipelotrichaceae UCG-003↑, Ruminoclostridium 6↓
↑ – увеличение доли в составе микробиоты, ↓ – уменьшение доли в составе микробиоты, ФП – фибрилляция предсердий, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность	

росклероза и ССЗ посредством механизмов, включающих метаболизм липидов и системное воспаление [15], либо могут являться биомаркерами, отражающими уровень риска ССЗ поскольку известно, что ТМАО модулирует экспрессию микроРНК, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, и что такая модуляция влияет на их гены-мишени [16]. Так, например, выявлена значимая положительная корреляция между ТМАО и мозговым натрийуретическим пептидом, при этом высокие уровни ТМАО связаны с увеличением 5-летней смертности пациентов с ХСН [11].

Результаты этих и других исследований показывают взаимосвязь между кишечной микробиотой и рядом ССЗ, что логично должно быть продолжено в изучение возможных способов влияния на течение заболеваний ССЗ через модификацию состояния микробиоты.

Методы коррекции микробиоты кишечника

К основным методам модификации микробиоты кишечника можно отнести антибиотикотерапию, про-, пре- и синбиотическую терапию, коррекцию диеты и трансплантацию фекальной микробиоты. К наиболее разработанным подходам модулирования микробиоты в настоящее время относят про- и пребиотическую коррекцию и управление диетой.

Пробиотики и пребиотики

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, пробиотики — это «живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах приносят пользу здоровью хозяина» [17]. В состав пробиотиков чаще всего включают бактерии родов: *Bifidobacterium*, *Saccharomyces boulardii*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc* и *Pediococcus* [18].

К пребиотикам относятся кислотоустойчивые вещества, избирательно ферментируемые микробиотой, и способные таким образом влиять на структуру и активность микроорганизмов, связанных со здоровьем и благополучием макроорганизма [19-21].

В настоящее время пребиотиками, отвечающими всем этим критериям, являются фруктоолигосахариды, галактоолигосахариды, лактулоза и неперевариваемые углеводы. К последним относят большие полисахариды (инулин, резистентные крахмалы, целлюлоза, гемицеллюлоза, пектины и камеди), и некоторые неперевариваемые олигосахариды. Большинство пребиотиков, включая фруктоолигосахариды и инулин, метаболизируются бифидобактериями и стимулируют рост их колоний, что благотворно влияет на гомеостаз клеток кишечника и подавляет рост патогенных бактерий [22-24].

Имеется достаточное количество убедительных данных о положительном эффекте применения пробио-

тиков и пребиотиков при лечении заболеваний печени (неалкогольная жировая болезнь печени), желудочно-кишечного тракта (воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника), хронической болезни почек [25-29].

Несколько исследований показали, что в контексте лечения больных ССЗ пробиотики и пребиотики способны улучшать липидный профиль, приводя к снижению сывороточного уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛНП), общего холестерина и триглицеридов или увеличению холестерина липопротеинов высокой плотности. В исследованиях с использованием *Lactobacillus acidophilus*, было обнаружено более значительное снижение уровня холестерина ЛНП [30-32]. Введение некоторых пробиотиков может стимулировать образование короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), которые изменяют секрецию инкретиновых гормонов и ослабляют синтез холестерина [33]. Вышеописанные эффекты демонстрируют положительную роль и обосновывают возможность применения пробиотиков и пребиотиков в терапевтической и профилактической схемах при ССЗ.

Диета

Влияние составов диеты и микробиоты кишечника является взаимным. Исследования образцов фекалий кишечной микробиоты на животных и людях показали, что у здоровых субъектов сбалансированная диета может обеспечить формирование хорошей микробной флоры, где содержание всех видов бактерий живет в системе контроля и взаимного баланса [34]. Если баланс нарушается, кишечная микробиота может измениться по типу, качеству и структуре [35]. Так, когда наблюдается снижение соотношения между филумами *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, преобладает представители, продуцирующие ТМАО, а не КЦЖК. Это состояние типично для модели «западной» диеты [36]. В то время как средиземноморская диета характеризуется высоким содержанием пищевых волокон, а также полифенолов, которые могут оказывать пребиотическое действие на определенные штаммы [37]. КЦЖК представляют собой алифатические органические кислоты, наиболее распространенными из них являются ацетат, пропионат и бутират [38-41]. Высокий уровень КЦЖК ассоциирован со снижением частоты развития сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь посредством влияния на липидный спектр, снижая содержание холестерина ЛНП [42,43].

Использование в эксперименте с мышами грамположительных бактерий рода *Roseburia*, производящих в качестве КЦЖК преимущественно бутират, демонстрирует ассоциацию с меньшим размером атеросклеротических бляшек в аорте. Взаимосвязь именно с бутиратом была подтверждена на группе сравнения с применением перорального бутирата, без вмеша-

тельства в структуру микробиоты. Добавление *Roseburia intestinalis* в сочетании со средиземноморской диетой демонстрирует прирост содержания бутирата в 4 раза в просвете кишечника, но не в крови [44]. Вероятно, механизм обратной связи бутирата с атеросклерозом косвенный. Бутират, выступая в качестве самого предпочтительного источника энергии для колоноцитов, снижает проницаемость стенки толстой кишки, что ассоциировано со снижением циркулирующих липополисахаридов и провоспалительных цитокинов, а также положительным образом отражается на инсулинорезистентности макроорганизма [43].

За счет высокой продукции КЦЖК (в частности бутирата) микробиотой, характерной для лиц, придерживающихся средиземноморской диеты, по-видимому, реализуются защитные эффекты в отношении заболеваемости ССЗ [45].

Влияние коррекции микробиоты кишечника на течение ССЗ

В исследованиях на крысах с артериальной гипертензией была выявлена связь с изменением микробиоты кишечника. Помимо этого, было обнаружено значимое снижение среднего артериального давления при лечении данной группы антибиотиком широкого спектра действия (миноциклин) [46].

Применение мультиштаммового пробиотика в качестве дополнительной терапии у пациентов с ИБС в течение 28 дней не оказало значимого влияния на обмен липидов, уровень ТМАО и состав фекальной микрофлоры. Последовательное применение рифаксимина и пробиотика продемонстрировало благоприятное воздействие на такие факторы, как обмен липидов (снижение уровня общего холестерина, ЛНП, липопротеинов очень низкой плотности, триглицеридов), однако не повлияло на концентрацию ТМАО и состав кишечной микрофлоры [47].

Пионерами в области изучения влияния антибактериальной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) являются ученые из Лондона. В 2002 г. в своей работе они представили результаты сравнения частоты фатальных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОКС в течение 1 года [48]. В качестве групп сравнения исследователи выделили две группы пациентов, получающих эрадикационную терапию в отношении *Helicobacter pylori* и *Chlamydia pneumoniae*. Частота достижения конечной точки (смерть и повторная госпитализация с ОКС) в группах с антибактериальной терапией была ниже на 36% по сравнению с группой плацебо. При этом эффективность эрадикации целевых микроорганизмов не влияла на частоту достижения конечных точек [48].

В 2012 г. исследователи из США выявили существенную роль модификации кишечной микробиоты

в отношении объема некроза миокарда при экспериментальной окклюзии коронарного кровотока у крыс. Средняя площадь участка инфаркта миокарда в группе животных, получавших ванкомицин с питьевой водой, была меньше на 27% по сравнению с группой контроля. В группе крыс, с применением в качестве модификатора кишечной микробиоты пробиотика, средний размер некротизированного участка миокарда был на 29% меньше, чем в группе контроля. Применение в группах сравнения перорального ванкомицина и пробиотика также сопровождалось снижением концентрации циркулирующего лептина и лучшим восстановлением механической функции сердца у крыс. При этом кардиопротекторный эффект ванкомицина носит косвенный характер, так как данный препарат минимально всасывается в кровоток и при прямом введении в коронарный кровоток не влиял на тяжесть инфаркта миокарда [49].

Немногим позднее К. McCafferty и соавт., воспроизвели описанное выше исследование, однако на этот раз в фокусе внимания была функция почек. В результате было выявлено снижение уровня лептина в группе крыс. Постишемическая функция почек оценивалась при измерении сывороточного уровня: мочевины, креатинина, фосфатов и АСТ. Статистически значимых различий в уровне лабораторных показателей биохимического анализа между сравниваемыми группами выявлено не было. Исследователи пришли к выводу, что протективный эффект модификации микробиоты кишечника, опосредованный снижением уровня сывороточного лептина, имеет тканеспецифический характер, и в настоящее время ограничивается миокардом [50].

Исследование, проводимое Т. Tang и соавт. на мышцах, показало связь микробиоты кишечника с восстановлением функции миокарда после перевязки левой передней нисходящей коронарной артерии. В эксперименте доказано, что микробиота кишечника, измененная с помощью приема нескольких плохо всасывающихся антибиотиков, увеличила степень постинфарктного ремоделирования миокарда, частоту разрывов миокарда и смертельных исходов. При этом восстановление микробиоты кишечника с помощью трансплантации кала от доноров значительно улучшило показатели выживаемости, что позволило предположить вовлечение микробиоты кишечника в процесс управления ранним ремоделированием миокарда. Предположительно благоприятное влияние микробиоты кишечника опосредовано эффектами КЦЖК, ответственных за процесс привлечения миелоидных клеток к миокарду. Так, диетические добавки с включением КЦЖК, как и внутривенная инфузия моноцитарных клеток линии RAW264.7, используемая через 1 день после развития инфаркта миокарда, нивелирует

неблагоприятное влияние антибиотиков на смертность и частоту разрывов желудочка. Диета с включением КЦЖК была также связана с повышением уровня миелоидных клеток в сердце мышей, получавших антибиотики [51].

Ученые из Китая исследовали микробиоту кишечника и влияние ее модификации на течение гипертрофии миокарда у крыс. Формирование условий для развития гипертрофии миокарда и дисбиоза кишечника создавались путем помещения в гипобарические камеры, имитирующие условия высокогорья. Крысы, находящиеся в условиях высокогорья, характеризовались значительным увеличением размеров сердца и сердечного индекса. При этом модификация микробиоты кишечника (использовались пре-, про- или синбиотики) значимо снижала выраженность гипертрофии миокарда [52].

Bartolomaeus H. и соавт. в 2019 г., исследуя влияние КЦЖК (припионата) на гипертоническое повреждение сердца и атеросклероз в мышинных моделях дикого типа и с дефицитом аполипопротеина Е, показали уменьшение степени гипертрофии, фиброза, сосудистой дисфункции и гипертонии в обеих моделях. В мышинной модели с дефицитом аполипопротеина Е значительно уменьшилась область атеросклеротического поражения аорты [53]. Ученые из Бразилии провели пилотное рандомизированное плацебо контролируемое исследование, в котором изучалось влияние пробиотической терапии на течение ХСН [54]. В исследование было включено 20 пациентов с фракцией выброса <50%. В результате исследования группа пациентов с коррекцией микробиоты кишечника продемонстрировала значимое снижение уровня С-реактивного белка, общего холестерина и мочевого кислоты, объем левого предсердия значимо снизился, а фракция выброса улучшилась [54].

Помимо структурных и лабораторных изменений у больных ССЗ при модификации микробиоты кишечника, выявлено также влияние на уровень артериального давления (АД). Ученые из Китая выявили не только взаимосвязь между гипертонической болезнью и определенным составом микробиоты кишечника, а также в эксперименте выявили влияние микробиоты на АД. При трансплантации кала стерильным мышам от доноров с артериальной гипертензией у испытуемых наблюдалось повышение АД. Авторы исследования выдвинули предположение о том, что определенный состав микробиоты кишечника может являться не следствием повышенного АД, а одной из причин [55].

Ученые из Харбинского университета изучали взаимосвязь между колонизацией *Bacteroides fragilis* кишечника макроорганизма и развитием ФП, связанной со старческим кардиосклерозом на модели крыс [55].

Выяснилось, что пероральное введение добавок, содержащих *Bacteroides fragilis*, было ассоциировано со значимым увеличением содержания Т-супрессорных клеток и ослаблением системного воспаления. Это в свою очередь предотвращало структурное ремоделирование предсердий и развитие ФП, за счет ослабления процессов фиброза и апоптоза кардиоцитов предсердий [55]. Также на модели животных было показано, что ТМАО усугубляет вегетативную активность и способствует высвобождению воспалительных цитокинов у особей с ФП [56]. Эти эффекты могут подавляться пробиотиками. Тем не менее, на сегодняшний день недостаточно исследований, в которых оценивали эффект модуляции кишечной микробиоты на ФП.

Полифенолы, как потенциальные корректоры биомаркеров риска ССЗ

Как было описано выше, ТМАО представляет собой метаболит кишечной микробиоты, который, тесно связан с ССЗ, в основном увеличивая риск развития атеросклероза. В настоящее время не лицензированы никакие фармакологические подходы для снижения уровней ТМАО. Однако, определено [57], что уровень ТМАО в плазме у мышей значительно снижался после введения гераниина (полифенол эллагитаннин, впервые обнаруженный в герани). При этом, преобладающей кишечной микрофлорой у мышей, получавших гераниин, были представители филумов *Bacteroides* (65,3%) и *Firmicutes* (30,6%). После лечения гераниином уровни интерлейкинов (IL) 1 β и 6 и фактора некроза опухоли α в плазме у мышей были значительно снижены, а уровни IL-10 значительно повышены. Установленные факты позволяют предполагать, что полифенолы могут быть перспективным эффективным средством против сердечно-сосудистых заболеваний, а микробиота кишечника — потенциальной мишенью для снижения риска атеросклероза.

В доклинических условиях [58] и в клиническом исследовании [59] проверили способность нутрицевтического препарата на основе полифенолов виноградных выжимок снижать как уровни ТМАО в сыворотке, так и биомаркеры, связанные с окислительным стрессом (n=213). После длительного лечения препаратом на основе полифенолов виноградных выжимок наблюдали значительное снижение уровня ТМАО, окисленных ЛНП и активные формы кислорода. Столь многообещающие результаты позволяют рассматривать полифенолы как эффективную нутрицевтическую стратегию для профилактики атеросклероза.

Позитивное влияние полифенолов винограда установлено и в отношении сосудов головного мозга вследствие ишемически-реперфузионного повреждения [60]. Концентрат полифенолов винограда при употреблении в качестве нутрицевтика эффективно снижает

уровень ТМАО и индуцировал дилатацию артериол. Эти результаты расширяют нутрицевтический потенциал полифенолов.

Полифенолы ежевики, особенно антоцианы обладают способностью влиять на уровень ТМАО, липидный профиль сыворотки и маркеры воспаления у крыс, получавших рацион с высоким содержанием жиров и холина [61]. Сывороточные уровни ТМАО, общего холестерина и холестерина ЛНП и уровень триметиламина в слепой кишке были значительно ниже при использовании полифенолов. Экстракт ежевики снижал экспрессию мРНК провоспалительных генов, включая ядерный фактор-κВ (NF-κB), IL-1β, IL-6 и циклооксигеназу-2. Эти результаты свидетельствуют о том, что потребление полифенолов может уменьшить степень гиперхолестеринемии, вызванную чрезмерным содержанием холина в диете, за счет снижения повышенных уровней триметиламина слепой кишки и ТМАО в сыворотке у крыс.

Таким образом, растительные диеты с повышенным содержанием полифенолов, становятся все более перспективными, т.к. появляются клинические данные, свидетельствующие о том, что полифенолы могут использоваться для профилактики, а в некоторых случаях и для лечения ССЗ через посредство кишечного микробиома.

Заключение

Изучение роли микробиоты кишечника, как модифицируемого фактора риска развития и неблагоприятного течения ССЗ в настоящее время активно продвигается. Она становится одной из ключевых целей пациентоориентированной медицины, являясь как ос-

новой решений, корректирующих течение и улучшающих прогноз исходов различных заболеваний, так и представляя собой потенциальную мишень, воздействуя на которую с помощью лекарственных средств, диетических изменений, использования пре-, про- или синбиотиков, биотерапевтических и иных продуктов и способов, можно добиваться улучшения результатов лечения. На сегодняшний день наиболее активно обсуждаются механизмы влияния метаболитов микробиоты на макроорганизм. Выполнено достаточно большое количество исследований, демонстрирующих особенности структурного, количественного и качественного состава микробиоты у больных ССЗ, в том числе и ФП. Ряд исследований демонстрируют корреляцию между модификацией микробного состава кишечной флоры человека и течением ИБС, ХСН и гипертрофии миокарда. Однако вопросы выраженности влияния микробиоты кишечника на течения большинства ССЗ, как и проблема эффективности коррекции состава микробиоты, пока остаются открытыми и требующими обоснования.

Relationships and Activities. None.

Отношения и Деятельность. Нет.

Финансирование. Работа подготовлена в рамках гранта Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов и докторов наук (внутренний номер МК-1231.2022.3) (соглашение № 075-15-2022-502 от 4 мая 2022 года) «Разработка технологии здоровьесбережения на основе выявления и контроля факторов риска фибрилляции предсердий, ассоциированных с состоянием кишечной микробиоты».

References / Литература

- Mardis ER. Next-generation DNA sequencing methods. Annual review of genomics and human genetics. 2008;9:387-402. DOI:10.1146/ANNUREV.GENOM.9.081307.164359.
- Bhattarai Y, Kashyap PC. Germ-Free Mice Model for Studying Host-Microbial Interactions. Methods Mol Biol. 2016;1438:123-35. DOI:10.1007/978-1-4939-3661-8_8.
- Avershina E, Lundgård K, Sekelja M, et al. Transition from infant- to adult-like gut microbiota. Environ Microbiol. 2016;18(7):2226-36. DOI:10.1111/1462-2920.13248.
- Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Microbiology: Diversity of the human intestinal microbial flora. Science. 2005;308(5728):1635-8. DOI:10.1126/SCIENCE.1110591.
- Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature. 2010;464(7285):59-65. DOI:10.1038/nature08821.
- Nagao-Kitamoto H, Kitamoto S, Kuffa P, Kamada N. Pathogenic role of the gut microbiota in gastrointestinal diseases. Intest Res. 2016;14(2):127. DOI:10.5217/IR.2016.14.2.127.
- Everard A, Cani PD. Diabetes, obesity and gut microbiota. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 2013;27(1):73-83. DOI:10.1016/j.bpg.2013.03.007.
- Gurung M, Li Z, You H, et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. EBioMedicine. 2020;51:102590. DOI:10.1016/j.ebiom.2019.11.051.
- Tang WHW, Bäckhed F, Landmesser U, Hazen SL. Intestinal Microbiota in Cardiovascular Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2019;73(16):2089-105. DOI:10.1016/j.jacc.2019.03.024.
- Cui L, Zhao T, Hu H, Zhang W, Hua X. Association Study of Gut Flora in Coronary Heart Disease through High-Throughput Sequencing. Bio Med Res Int. 2017;2017:3796359. DOI:10.1155/2017/3796359.
- Pasini E, Aquilani R, Testa C, et al. Pathogenic Gut Flora in Patients With Chronic Heart Failure. JACC: Heart Failure. 2016;4(3):220-7. DOI:10.1016/j.jchf.2015.10.009.
- Zuo K, Li J, Li K, et al. Disordered gut microbiota and alterations in metabolic patterns are associated with atrial fibrillation. Giga Science. 2019;8(6):1-17. DOI:10.1093/GIGASCIENCE/GIZ058.
- Zuo K, Li J, Wang P, et al. Duration of Persistent Atrial Fibrillation Is Associated with Alterations in Human Gut Microbiota and Metabolic Phenotypes. mSystems. 2019;4(6). DOI:10.1128/MSYS-TEM5.00422-19.
- Sayin SI, Wahlström A, Felin J, et al. Gut Microbiota Regulates Bile Acid Metabolism by Reducing the Levels of Tauro-beta-muricholic Acid, a Naturally Occurring FXR Antagonist. Cell Metab. 2013;17(2):225-35. DOI:10.1016/j.cmet.2013.01.003.
- Schoeler M, Caesar R. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism. Rev Endocr Metab Disord. 2019;20(4):461-72. DOI:10.1007/s11154-019-09512-0.
- Díez-ricote L, Ruiz-Valderrey P, Micó V, et al. Trimethylamine n-Oxide (TMAO) Modulates the Expression of Cardiovascular Disease-Related microRNAs and Their Targets. Int J Mol Sci. 2021;22(20):11145. DOI:10.3390/IJMS22011145.
- Hill C, Guarner F, Reid G, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2014;11(8):506-14. DOI:10.1038/nrgastro.2014.66.
- Ivashkin VT, Mayev IV, Abdulganieva DI, et al. Practical Recommendations of Scientific Society for the Study of Human Microbiome and Russian Gastroenterological Association (RGA) for Probiotics in Treatment and Prevention of Gastroenterological Diseases in Adults. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(2):76-89 (In Russ.) [Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И., и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых. Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. 2020;30(2):76-89]. DOI:10.22416/1382-4376-2020-30-2-76-89.
- Gibson GR, Probert HM, Loo J Van, et al. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. Nutr Res Rev. 2004;17(2):259-75. DOI:10.1079/NRR200479.

20. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary Modulation of the Human Colonic Microbiota: Introducing the Concept of Prebiotics. *J Nutr.* 1995;125(6):1401-12. DOI:10.1093/JN/125.6.1401.
21. Roberfroid M. Prebiotics: The Concept Revisited. *J Nutr.* 2007;137(3):830S-7S. DOI:10.1093/JN/137.3.830S.
22. Niness KR. Inulin and Oligofructose: What Are They? *J Nutr.* 1999;129(7):1402S-6S. DOI:10.1093/JN/129.7.1402S.
23. Tomasik PJ, Tomasik P. Probiotics and Prebiotics. *Cereal Chemistry.* 2003;80(2):113-7. DOI:10.1094/CCEM.2003.80.2.113.
24. Gargari BP, Dehghan P, Aliasgharzadeh A, Jafar-Abadi MA. Effects of High Performance Inulin Supplementation on Glycemic Control and Antioxidant Status in Women with Type 2 Diabetes. *Diabetes Metab J.* 2013;37(2):140-8. DOI:10.4093/DMJ.2013.37.2.140.
25. Miller LE, Ouwehand AC, Ibarra A. Effects of probiotic-containing products on stool frequency and intestinal transit in constipated adults: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Gastroenterol.* 2017;30(6):629. DOI:10.20524/AOG.2017.0192.
26. Asha MZ, Khalil SFH. Efficacy and Safety of Probiotics, Prebiotics and Synbiotics in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2020;20(1):e13. DOI:10.18295/SQUUMJ.2020.20.01.003.
27. Derwa Y, Gracie DJ, Hamlin PJ, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(4):389-400. DOI:10.1111/apt.14203.
28. Ganji-Arjenaki M, Rafeian-Kopaei M. Probiotics are a good choice in remission of inflammatory bowel diseases: A meta analysis and systematic review. *J Cel Physiol.* 2018;233(3):2091-103. DOI:10.1002/JCP.25911.
29. Oka A, Sartor RB. Microbial-Based and Microbial-Targeted Therapies for Inflammatory Bowel Diseases. *Dig Dis Sci.* 2020;65(3):757-88. DOI:10.1007/S10620-020-06090-Z/FIGURES/1.
30. Naruszewicz M, Johansson ML, Zapolska-Downar D, Bukowska H. Effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on cardiovascular disease risk factors in smokers. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(6):1249-55. DOI:10.1093/AJCN/76.6.1249.
31. Sun J, Buys N. Effects of probiotics consumption on lowering lipids and CVD risk factors: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Med.* 2015;47(6):430-40. DOI:10.3109/07853890.2015.1071872.
32. Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature.* 2012;490(7418):55-60. DOI:10.1038/nature11450.
33. Ryan PM, Ross RP, Fitzgerald GF, et al. Functional food addressing heart health: Do we have to target the gut microbiota? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015;18(6):566-71. DOI:10.1097/MCO.0000000000000224.
34. Flint HJ, Scott KP, Louis P, Duncan SH. The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;9(10):577-89. DOI:10.1038/nrgastro.2012.156.
35. Zhu Y, Michelle Luo T, Jobin C, Young HA. Gut microbiota and probiotics in colon tumorigenesis. *Cancer Lett.* 2011;309(2):119-27. DOI:10.1016/J.CANLET.2011.06.004.
36. Merra G, Noce A, Marrone G, et al. Influence of Mediterranean Diet on Human Gut Microbiota. *Nutrients.* 2020;13(1):7. DOI:10.3390/NU13010007.
37. Di Renzo L, Cioccoloni G, Falco S, et al. Influence of FO rs9939609 and Mediterranean diet on body composition and weight loss: A randomized clinical trial NCT01890070 NCT. *J Transl Med.* 2018;16(1):1-12. DOI:10.1186/S12967-018-1680-7.
38. den Besten G, Van Eunen K, Groen AK, et al. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res.* 2013;54(9):2325-40. DOI:10.1194/JLR.R036012.
39. Galisteo M, Duarte J, Zarzuelo A. Effects of dietary fibers on disturbances clustered in the metabolic syndrome. *J Nutr Biochem.* 2008;19(2):71-84. DOI:10.1016/J.JNUTBIO.2007.02.009.
40. Furuta GT, Turner JR, Taylor CT, et al. Hypoxia-Inducible Factor 1-Dependent Induction of Intestinal Trefoil Factor Protects Barrier Function during Hypoxia. *J Exp Med.* 2001;193(9):1027-34. DOI:10.1084/JEM.193.9.1027.
41. Martin-Gallausiaux C, Marinelli L, Blottière HM, et al. SCFA: mechanisms and functional importance in the gut. *Proc Nutr Soc.* 2021;80(1):37-49. DOI:10.1017/S0029665120006916.
42. Slavin J. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. *Nutrients.* 2013;5(4):1417-35. DOI:10.3390/nu5041417.
43. Astudillo AA, Mayrovitz HN. The Gut Microbiome and Cardiovascular Disease. *Cureus.* 2021;13(4). DOI:10.7759/CUREUS.14519.
44. Kasahara K, Krautkramer KA, Org E, et al. Interactions between Roseburia intestinalis and diet modulate atherogenesis in a murine model. *Nat Microbiol.* 2018;3(12):1461-71. DOI:10.1038/s41564-018-0272-x.
45. Nogal A, Valdes AM, Menni C. The role of short-chain fatty acids in the interplay between gut microbiota and diet in cardio-metabolic health. *Gut Microbes.* 2021;13(1):1-24. DOI:10.1080/19490976.2021.1897212.
46. Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, et al. Gut microbiota dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension.* 2015;65(6):1331. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315.
47. Kashukh EA, Poluektova EA, Kudryavtseva AV, et al. Effect of Rifaximin and a Multi-Strain Probiotic on the Intestinal Microbiome and Cardiovascular Risk Indicators in Patients with Coronary Heart Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2019;29(4):38-49 (In Russ.) [Кашух Е.А., Полуктова Е.А., Кудрявцева А.В., и др. Влияние рифаксимина и мультиштаммового пробиотика на кишечный микробиом и показатели сердечно-сосудистого риска у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии.* 2019;29(4):38-49]. DOI:10.22416/1382-4376-2019-29-4-38-49.
48. Stone AFM, Mendall MA, Kaski JC, et al. Effect of Treatment for Chlamydia pneumoniae and Helicobacter pylori on Markers of Inflammation and Cardiac Events in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Circulation.* 2002;106(10):1219-23. DOI:10.1161/01.CIR.0000027820.66786.CF.
49. Lam V, Su J, Koprowski S, et al. Intestinal microbiota determine severity of myocardial infarction in rats. *The FASEB J.* 2012;26(4):1727-35. DOI:10.1096/FJ.11-197921.
50. McCafferty K, Byrne C, Yaqoob M, et al. Intestinal Microbiota Determine Severity of Myocardial Infarction in Rats. *FASEB J.* 2012;26(11):4388-88. DOI:10.1096/FJ.12-1102LTR.
51. Tang TWH, Chen HC, Chen CY, et al. Loss of Gut Microbiota Alters Immune System Composition and Cripples Postinfarction Cardiac Repair. *Circulation.* 2019;139(5):647-59. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035235.
52. Hu Y, Pan Z, Huang Z, et al. Gut Microbiome-Targeted Modulations Regulate Metabolic Profiles and Alleviate Altitude-Related Cardiac Hypertrophy in Rats. *Microbiol Spectr.* 2022;10(1):e0105321. DOI:10.1128/spectrum.01053-21.
53. Bartolomaeus H, Balogh A, Yakoub M, et al. Short-Chain Fatty Acid Propionate Protects From Hypertensive Cardiovascular Damage. *Circulation.* 2019;139(11):1407-21. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036652.
54. Costanza AC, Moscovitch SD, Faria Neto HCC, Mesquita ET. Probiotic therapy with *Saccharomyces boulardii* for heart failure patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Int J Cardiol.* 2015;179:348-50. DOI:10.1016/J.IJCARD.2014.11.034.
55. Tabata T, Yamashita T, Hosomi K, et al. Gut microbial composition in patients with atrial fibrillation: effects of diet and drugs. *Heart Vessels.* 2021;36(1):105-14. DOI:10.1007/S00380-020-01669-Y.
56. Yu L, Meng G, Huang B, et al. A potential relationship between gut microbes and atrial fibrillation: Trimethylamine N-oxide, a gut microbe-derived metabolite, facilitates the progression of atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2018;255:92-8. DOI:10.1016/J.IJCARD.2017.11.071.
57. Lin K, Wang X, Li J, et al. Anti-atherosclerotic effects of geraniin through the gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway in mice. *Phytomedicine.* 2022;101:154104. DOI:10.1016/J.PHYMED.2022.154104.
58. Lama S, Monda V, Rizzo MR, et al. Cardioprotective Effects of Taurisolo® in Cardiomyoblast H9c2 Cells under High-Glucose and Trimethylamine N-Oxide Treatment via de Novo Sphingolipid Synthesis. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:2961406. DOI:10.1155/2020/2961406.
59. Annunziata G, Ciampaglia R, Maisto M, et al. Taurisolo®, a grape pomace polyphenol nutraceutical reducing the levels of serum biomarkers associated with atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:732. DOI:10.3389/FCVM.2021.697272/BIBTEX.
60. Lapi D, Stornaiuolo M, Sabatino L, et al. The Pomace Extract Taurisolo Protects Rat Brain From Ischemia-Reperfusion Injury. *Front Cell Neurosci.* 2020;14:3. DOI:10.3389/FNCEL.2020.00003/BIBTEX.
61. Lim T, Ryu J, Lee K, et al. Protective Effects of Black Raspberry (*Rubus occidentalis*) Extract against Hypercholesterolemia and Hepatic Inflammation in Rats Fed High-Fat and High-Choline Diets. *Nutrients.* 2020;12(8):2448. DOI:10.3390/NU12082448.
62. Ziganshina EE, Sharifullina DM, Lozhkin AP, et al. Bacterial Communities Associated with Atherosclerotic Plaques from Russian Individuals with Atherosclerosis. *PLoS One.* 2016;11(10):e0164836. DOI:10.1371/journal.pone.0164836.
63. Liu F, Fan C, Zhang L, et al. Alterations of Gut Microbiome in Tibetan Patients With Coronary Heart Disease. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:373. DOI:10.3389/fcimb.2020.00373.
64. Toya T, Corban MT, Marrietta E, et al. Coronary artery disease is associated with an altered gut microbiome composition. *PLoS One.* 2020;15(1):e0227147. DOI:10.1371/journal.pone.0227147.
65. Beale AL, O'Donnell JA, Nakai ME, et al. The Gut Microbiome of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(13):e020654. DOI:10.1161/JAHA.120.020654.
66. Sun W, Du D, Fu T, et al. Alterations of the Gut Microbiota in Patients With Severe Chronic Heart Failure. *Front Microbiol.* 2021;12:813289. DOI:10.3389/FMICB.2021.813289.
67. Louca P, Nogal A, Wells PM, et al. Gut microbiome diversity and composition is associated with hypertension in women. *J Hypertens.* 2021;39(9):1810-6. DOI:10.1097/HJH.0000000000002878.
68. Zuo K, Li J, Li K, et al. Disordered gut microbiota and alterations in metabolic patterns are associated with atrial fibrillation. *Giga Science.* 2019;8(6):1-17. DOI:10.1093/GIGASCIENCE/GIZ058.
69. Zhang Y, Sun D, Zhao X, et al. *Bacteroides fragilis* prevents aging-related atrial fibrillation in rats via regulatory T cells-mediated regulation of inflammation. *Pharmacol Res.* 2022;177:106141. DOI:10.1016/J.PHRS.2022.106141.

Сведения об Авторах/About the Authors

Горбенко Александр Васильевич [Alexandr V. Gorbenko]
eLibrary SPIN 4224-5951, ORCID 0000-0001-9703-9371

Скирденко Юлия Петровна [Yuliya P. Skirdenko]
eLibrary SPIN 6719-2581, ORCID 0000-0002-6225-2444

Андреев Кирилл Андреевич [Kirill A. Andreev]
eLibrary SPIN6119-9945, ORCID 0000-0001-9976-573X

Федорин Максим Михайлович [Maxim M. Fedorin]
eLibrary SPIN4393-5095, ORCID 0000-0002-0238-4664

Николаев Николай Анатольевич [Nikolay A. Nikolaev]
eLibrary SPIN 8807-9519, ORCID 0000-0002-3758-4930

Ливзан Мария Анатольевна [Maria A. Livzan]
eLibrary SPIN 1961-4082, ORCID 0000-0002-6581-7017

Острый коронарный синдром в период пандемии новой коронавирусной инфекции

Драпкина О.М.¹, Кравченко А.Я.^{2*}, Будневский А.В.², Концевая А.В.¹, Овсянников Е.С.², Дробышева Е.С.²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

² Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

Опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) во всем мире показал, что при манифестации инфекции преобладают респираторные симптомы, однако, у многих пациентов может развиваться серьезное поражение сердечно-сосудистой системы. Вместе с тем, основной причиной смертности во всем мире по-прежнему остаётся ишемическая болезнь сердца (ИБС). Цель обзора – описать возможные патогенетические связи между COVID-19 и острым коронарным синдромом (ОКС), учет которых будет способствовать оптимизации ведения пациентов с коморбидной патологией. Обращено внимание на высокую частоту (от 7,2% до 12%) острого повреждения миокарда у больных COVID-19 с возрастанием в структуре острой коронарной патологии удельного веса инфаркта миокарда (ИМ) 2-го типа. Среди ответных реакций организма на инфицирование SARS-CoV-2, повышающих вероятность развития острого коронарного синдрома (ОКС), обсуждается роль системного воспаления, результатом которого является «цитокиновый шторм», способный дестабилизировать атеросклеротическую бляшку. Типичная для больных COVID-19 коагулопатия имеет своей основой иммунотромбоз, обусловленный сложным взаимодействием между нейтрофильными внеклеточными ловушками и фактором фон Виллебранда в условиях системного воспаления. Реализация современной стратегии ведения пациентов с ОКС, ориентированной на приоритет чрескожных вмешательств (ЧКВ), в период пандемии испытывает большие трудности в связи с формированием задержек времени до начала проведения инвазивных процедур, обусловленных эпидемиологической обстановкой. Несмотря на это, актуальные европейские, американские и российские рекомендации по ведению инфицированных пациентов с ОКС подтверждают неизбежность положения о ЧКВ как средстве первого выбора для лечения пациентов с ОКС.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, COVID-19, воспаление, тромбоз.

Для цитирования: Драпкина О.М., Кравченко А.Я., Будневский А.В., Концевая А.В., Овсянников Е.С., Дробышева Е.С. Острый коронарный синдром в период пандемии новой коронавирусной инфекции. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2023;19(1):65-70. DOI:10.20996/1819-6446-2023-01-04.

Acute Coronary Syndrome during the Pandemic New Coronavirus Infection

Drapkina O.M.¹, Kravchenko A.Ya.^{2*}, Budnevskiy A.V.², Kontsevaya A.V.¹, Ovsyannikov E.S.², Drobysheva E.S.²

¹ National Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

² Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

The experience of managing patients with COVID-19 around the world has shown that, although respiratory symptoms predominate during the manifestation of infection, then many patients can develop serious damage to the cardiovascular system. However, coronary artery disease (CHD) remains the leading cause of death worldwide. The purpose of the review is to clarify the possible pathogenetic links between COVID-19 and acute coronary syndrome (ACS), taking into account which will help to optimize the management of patients with comorbid pathology. Among the body's responses to SARS-CoV-2 infection, which increase the likelihood of developing ACS, the role of systemic inflammation, the quintessence of which is a "cytokine storm" that can destabilize an atherosclerotic plaque is discussed. Coagulopathy, typical for patients with Covid-19, is based on immunothrombosis, caused by a complex interaction between neutrophilic extracellular traps and von Willebrandt factor in conditions of systemic inflammation. The implementation of a modern strategy for managing patients with ACS, focused on the priority of percutaneous interventions (PCI), during a pandemic is experiencing great difficulties due to the formation of time delays before the start of invasive procedures due to the epidemiological situation. Despite this, the current European, American and Russian recommendations for the management of infected patients with ACS confirm the inviolability of the position of PCI as the first choice for treating patients with ACS and the undesirability of replacing invasive treatment with thrombolysis.

Key words: acute coronary syndrome; COVID-19; inflammation; thrombosis.

For citation: Drapkina O.M., Kravchenko A.Ya., Budnevskiy A.V., Kontsevaya A.V., Ovsyannikov E.S., Drobysheva E.S. Acute Coronary Syndrome during the Pandemic New Coronavirus Infection. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2023;19(1):65-70. DOI:10.20996/1819-6446-2023-01-04.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): drkay@yandex.ru

Введение

В декабре 2019 г. в городе Ухань провинции Хубэй (Китай) возникла вспышка атипичной пневмонии, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2 (Severe

acute respiratory syndrome coronavirus 2), которая быстро приобрела характер пандемии. Общее число зарегистрированных случаев постоянно растет и, согласно еженедельному Бюллетеню Всемирной организации здравоохранения от 5 января 2021 г., превышает 83 млн., а число случаев смерти во всем мире составляет более 1,8 млн. [1]. Хотя при манифестации

Received/Поступила: 04.02.2021

Accepted/Принята в печать: 05.03.2021

новой коронавирусной инфекции (COVID-19) респираторные симптомы преобладают, у многих пациентов может развиваться серьезное поражение сердечно-сосудистой системы, а у части пациентов с имеющимися заболеваниями системы кровообращения повышается риск смерти [2]. Несмотря на то, что в фокусе внимания систем здравоохранения во всем мире находится COVID-19, все же основной причиной смертности во всем мире остается ишемическая болезнь сердца (ИБС). Так, в России в 2019 г. на долю болезней системы кровообращения пришлось 46,7% общей смертности населения, а доля ИБС составила 25,6% [3]. Во время пандемии возникли вопросы о влиянии COVID-19 на частоту развития и течение острого коронарного синдрома (ОКС), которые в течение 1 года не были полностью разрешены. Как отмечают итальянские исследователи, перегрузка системы здравоохранения во время пандемии привела к тому, что острые формы ИБС стали регистрироваться реже, но течение их стало более тяжелым, сопряженным с развитием осложнений [4].

Цель данного обзора – описать возможные патогенетические связи между COVID-19 и ОКС, учет которых будет способствовать оптимизации ведения пациентов с такой непростой коморбидной патологией.

Гетерогенность механизмов некроза миокарда

ОКС отражает целый спектр патологических состояний, связанных с острой ишемизацией или инфарктом миокарда (ИМ). Следует подчеркнуть, что при любом повреждении миокарда повышается уровень сердечных тропонинов (сТн), однако не любое повышение их уровня отражает повреждение кардиомиоцитов ишемического генеза [5]. Нужно принимать во внимание, что несоответствие потребности миокарда в кислороде его доставке отличается при многих клинических состояниях, в том числе дыхательной недостаточности, инфекционных заболеваниях (прежде всего септических), которые могут спровоцировать развитие ИМ 2-го типа [6]. Уменьшение коронарной перфузии может быть обусловлено также микроваскулярной дисфункцией, эмболией, либо диссекцией коронарной артерии, гипотензией, брадикардией, респираторной гипоксемией, тяжелой анемией и т.д. [6]. Повышение потребности миокарда в кислороде может быть вызвано тахикардией, высокой артериальной гипертензией, а также экстракардиальными причинами (сепсис, легочная эмболия, хроническая болезнь почек, инсульт и т.д.). Известно, что острая дыхательная недостаточность, сопровождающаяся выраженной гипоксемией, уменьшает снабжение миокарда кислородом и приводит к активизации симпатической нервной системы с повышением частоты

сердечных сокращений (ЧСС) и сердечного выброса – факторов, повышающих потребность миокарда в кислороде [7].

Вирусные инфекции дыхательных путей: влияние воспаления на сердечно-сосудистую систему

Среди механизмов, связывающих ОКС и инфекции респираторного тракта, важная роль отводится воспалению. Системный воспалительный ответ, в том числе инфекционного происхождения, сопровождается повышением продукции циркулирующих цитокинов, таких, как интерлейкины (ИЛ) 1, 6, 8, фактор некроза опухолей альфа и ряда других, которые способны активировать воспалительные клетки в атеросклеротической бляшке [8]. Активированные клетки воспаления (макрофаги и Т-лимфоциты) способны увеличивать активность ферментов организма – металлопротеиназ и пептидаз, которые вызывают деградацию экстрацеллюлярного матрикса и инициируют оксидативный стресс; при этом оба эти процесса способны вызывать дестабилизацию бляшки [9]. Более того, воспаление тормозит фибринолиз путем ингибирования действия антитромбина III, протеина С и тканевого фактора [10]. В мета-анализе M. Barnes и соавт. было продемонстрировано, что недавняя вирусная инфекция дыхательных путей повышает риск развития ИМ в 2 раза [11]. Исследователи отмечали связь острого респираторного дистресс-синдрома с тромбофилией и ОКС во время эпидемии SARS (severe acute respiratory syndrome) в 2003 г. [12].

Воспаление и коагулопатия

Как известно, в основе большинства случаев ОКС лежит окклюзирующий, либо пристеночный коронарный тромбоз. В тяжелых случаях COVID-19 закономерно отмечается повышение частоты тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии, ишемического инсульта, ИМ и системной артериальной эмболии [13]. Изменения гемостатических биомаркеров, представленные увеличением D-димера и продуктов распада фибрина/фибриногена, указывают на то, что суть коагулопатии заключается в массивном образовании фибрина [14]. Механизмы коагулопатии при данной инфекции за столь короткий срок от начала пандемии полностью не выяснены. В рекомендациях Международного общества по изучению тромбозов и гемостаза (ISTH) (2020) рассматриваются механизмы иммунной гиперреактивности, провоцируемые гибелью лимфоцитов, массивной продукцией провоспалительных цитокинов, гипоксией и повреждением эндотелия [15].

Наиболее вероятным механизмом коагулопатии при COVID-19 представляется связь тромбообразо-

вания с воспалением. Имеются данные о том, что системное воспаление при COVID-19 может привести к имунотромбозу – механизму, сформированному для защиты макроорганизма от генерализации инфекции, который, однако, может стать нерегулируемым, что ведет к избыточному образованию тромбов, образующихся преимущественно в микрососудах [16]. В последние годы внимание исследователей привлекает способность организма создавать нейтрофильные внеклеточные ловушки (НВЛ), которые играют важную роль в развитии тромботических осложнений, приводящих к острой дыхательной недостаточности при COVID-19 [17]. Основными компонентами НВЛ являются гистоны, ферменты и пептиды гранул – нейтрофильная эластаза, миелопероксидаза, катепсин G, лактофerrин, лизоцим C, кальпротектин и другие. В разгар вирусной инфекции в сосудистой сети происходит сложная серия событий, включая активацию эндотелия, образование НВЛ, секрецию фактора фон Виллебранда и адгезию, агрегацию и активацию тромбоцитов. Все больше данных указывает на то, что взаимодействие между НВЛ и фактором фон Виллебранда способствует артериальному и венозному тромбозу, а также воспалению. Адгезионная активность молекул фактора фон Виллебранда регулируется специфической металлопротеиназой ADAMTS13, которая защищает организм от чрезмерной агрегации тромбоцитов в зоне микроциркуляции [18]. Внутриклеточное содержимое, высвобождаемое из активированных нейтрофилов либо НВЛ, вызывает снижение активности ADAMTS13, что способствует развитию тромботических ангиопатий. В связи с этим, лекарственное воздействие на ось «НВЛ-фактор фон Виллебранда» может быть новой терапевтической стратегией для связанных с воспалением тромботических осложнений COVID-19.

Исследователи из клиники Мейо отмечают, что, поначалу сосудистые поражения могут ограничиваться легочным микроциркуляторным руслом, однако, по мере прогрессирования заболевания, возникает системное поражение с тромбозом сосудов отдаленных органов и синдромом полиорганной дисфункции, в связи с чем COVID-19 является одновременно легочным и сосудистым заболеванием [19].

Повреждение миокарда и ОКС у пациентов с COVID-19

С началом пандемии COVID-19 китайские врачи стали сообщать о повышении у пациентов частоты острого повреждения миокарда – новом виде патологии сердца, которое не укладывалось в такие стереотипные понятия, как ИМ, миокардит, кардиомиопатия и т.д. Признаки некроза кардиомиоцитов у больных COVID-

19 выявлялись с частотой от 7,2% до 12% [20]. Эти данные дали основание считать, что острое повреждение миокарда вносит определенный вклад в ухудшение прогноза у больных COVID-19. Комиссия по национальному здравоохранению Китая сообщила, что среди умерших от COVID-19 у 11,8% пациентов, не имевших ранее ССЗ, обнаружено повышение сТн или остановка сердца во время госпитализации [21].

Среди механизмов острого повреждения миокарда обсуждаются: системное воспаление, «цитокиновый шторм», которые способны дестабилизировать атеросклеротическую бляшку, активация системы коагуляции, а также гипоксемия, вызванная дыхательной недостаточностью. Повышение сТн у больных с тяжелыми формами COVID-19 протекающее с одновременным повышением таких провоспалительных биомаркеров, как D-димер, ИЛ-6, лактатдегидрогеназы, скорее всего, отражает не столько изолированное повреждение миокарда, сколько состояние «цитокинового шторма» [4]. Среди пациентов с изменениями ЭКГ, нарушениями локальной сократимости миокарда могут также иметь место случаи не только ОКС, но и миокардита, либо стрессовой кардиомиопатии, а возможности дифференциальной диагностики ОКС и миокардита, требующей проведения коронарной ангиографии, ограничиваются самим фактором наличия вирусной инфекции.

Проблемы организации помощи больным ОКС и COVID-19

В разгар пандемии в европейских странах количество госпитализаций по поводу ОКС стало снижаться [4]. Это обусловлено, с одной стороны, перепрофилированием специализированных кардиологических коек в «COVID-стационары», как это произошло и в нашей стране, с другой – отношением пациентов к больницам как «опасным в плане заражения вирусом» местам. В США отмечено снижение активности лабораторий катетеризации сердца на 38% [22]. В Италии сообщалось об уменьшении госпитализации пациентов с ОКС с подъемом ST (ОКСпST) на 26,5%, а с ОКС без подъема ST – на 65,1% [23]. Еще одна проблема связана с тем, что службы скорой помощи оказались переориентированными на помощь пациентам с COVID-19, в связи с чем значительно меньше ресурсов стало выделяться на борьбу с острой коронарной патологией.

Специалисты Китая, первыми столкнувшиеся с COVID-19, оперативно внесли изменения в алгоритм оказания неотложной помощи больным с ОКС. При ОКСпST в качестве выбора реперфузионной стратегии была рекомендована тромболитическая терапия (ТЛТ) вместо первичного чрескожного вмешательства (ЧКВ), если COVID-19 был подтвержден или не мог быть исключен в течении короткого времени [24]. Для пациентов

с ОКС без подъема ST приоритетом было вначале исключить SARS-Cov-2, поскольку время «дверь – баллон» для таких пациентов менее важно, чем в случаях ОКСпST. С одной стороны, ТЛТ может быть лучшим компромиссом для сочетания быстрой реперфузии у пациентов с ОКСпST и минимизации и контроля распространения инфекции SARS-Cov-2. С другой стороны, необходимы были дополнительные данные, чтобы подтвердить, что отсрочка лечения и использование ТЛТ в качестве первичного лечения больных с ОКСпST не связаны с худшими результатами. В этом отношении серьезную проблему для расширения показаний для ТЛТ представляет трудность дифференциальной диагностики ОКСпST и миокардита. Так, Н. Ну и соавт. сообщили о 37-летнем пациенте с болью в груди, одышкой, элевацией сегмента ST в области нижней стенки левого желудочка и повышенным уровнем СТн [25]. Однако экстренно проведенная компьютерная коронарная томоангиография не выявила стеноза коронарной артерии, и в результате был поставлен диагноз фульминантного миокардита. Аналогичный случай миоперикардита под маской ОКС описан в публикации R. Inciardi и соавт. [26]. Таким образом, возникает риск неоправданного применения ТЛТ, повышающий опасность геморрагических осложнений без явной пользы в отношении прогноза.

Для преодоления проблем выбора метода реперфузионного лечения ряд национальных сообществ США (the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), American College of Cardiology (ACC), American College of Emergency Physicians (ACEP), American Heart Association (AHA)) опубликовали временные рекомендации по лечению ИМ во время пандемии COVID-19 [27,28]. В этих рекомендациях говорится, что после первой оценки инфекционных рисков в отделениях неотложной помощи пациенты с ИМ с подъемом ST (ИМпST), по возможности, должны пройти первичное ЧКВ, если это может быть осуществлено в течение адекватного периода времени с момента появления симптомов и диагностики ИМпST. Пациентов с ИМпST следует переводить в лабораторию катетеризации как можно быстрее, и хотя ожидается, что во время пандемии COVID-19 интервал времени «дверь-баллон» будет больше, стратегия первичного ЧКВ должна оставаться первым выбором в лечении. ТЛТ не должна быть стандартной стратегией лечения инфицированных пациентов с ОКС, а ограничиваться конкретными ситуациями, например, проводиться в больнице, не имеющей возможности провести ЧКВ, или когда ЧКВ не может быть выполнено в приемлемые сроки. Таким образом, протоколы ведения больных должны гарантировать возможность выполнения ЧКВ в учреждениях, предназначенных для лечения пациентов с COVID-19, из-

бегая нежелательного тромболизиса, с соблюдением адекватных мер безопасности для защиты медицинских работников, а первичное ЧКВ должно оставаться стратегией по умолчанию для пациентов с явным ИМпST, как четко указано в американских рекомендациях по ведению пациентов с ИМ во время пандемии COVID-19 [27].

В Российском руководстве по ведению больных кардиологического профиля с COVID-19 обращено внимание, что при госпитализации большого количества пациентов в условиях относительного дефицита ресурсов системы здравоохранения, возможно отложить ЧКВ пациентам невысокого риска с проведением в полном объеме консервативной терапии, но с сохранением доступа к экстренным ЧКВ пациентам высокого риска и с жизнеугрожающими осложнениями [29]. Ключевым положением Российских рекомендаций можно считать то, что наличие COVID-19 или необходимость проведения противоэпидемических мероприятий не должны приводить к ограничению проведения ЧКВ там, где это необходимо.

Некоторые вопросы организации работы центров ЧКВ в условиях пандемии

При приеме пациентов, инфицированных SARS-Cov-2, персоналу центров ЧКВ требуется время, чтобы надеть защитное снаряжение. Такая схема может способствовать созданию задержки времени «дверь-баллон». Важно отметить также, что большинство отделений катетеризации имеют системы нормальной или принудительной вентиляции и не предназначены для изоляции инфекции, а это означает, что рабочие зоны должны регулярно подвергаться дезинфекции, что может привести к дальнейшим задержкам проведения последующих процедур [30]. Кроме того, чтобы избежать распространения вирусной инфекции, пациенты в критическом состоянии должны быть интубированы, если это необходимо, до прибытия в лабораторию катетеризации.

Еще одну проблему составляет то, что, несмотря на использование защитных средств, все же отмечается заболеваемость COVID-19 и медицинского персонала, особенно врачей [31], что может повлечь за собой уменьшение объемов оказания высокотехнологической помощи ввиду отсутствия резервов специалистов такого уровня.

В нашей стране уже в марте 2020 г. были опубликовано Руководство по диагностике и лечению ССЗ при COVID-19 [29]. Предусмотрена необходимость изменения маршрутизации пациентов с ОКС. При наличии в городе нескольких центров ЧКВ один из них должен быть выделен для приема пациентов только с COVID-19 и ОКС. Если в населенном пункте имеется только один центр ЧКВ, то в нем должны быть выделены «изо-

лированная» и «чистая» зоны. Данные рекомендации призваны способствовать полному разобщению потоков инфицированных и неинфицированных больных, и в регионах Российской Федерации уже в апреле 2020 г. была начата реализация указанных положений [32].

Особенности медикаментозного лечения пациентов с ОКС и COVID-19

Среди препаратов, используемых для лечения пациентов с ОКС, следует соблюдать осторожность при назначении антиагрегантной терапии. Широко применявшиеся в начале пандемии лопинавир и ритонавир не следует использовать в комбинации с клопидогрелом или тикагрелором из-за их сильного ингибирования CYP3A4 [33], что приводит к ослаблению эффекта клопидогреля и усилению эффекта тикагрелора. Прасугрел следует использовать при отсутствии противопоказаний, или, если возможно, следует рассмотреть подход, основанный на тестировании функции тромбоцитов [34]. Несмотря на некоторые опасения, высказанные в начале пандемии, отсутствуют доказательства серьезных побочных эффектов, влияния на выживаемость, частоту обращения за неотложной медицинской помощью или на качества жизни пациентов с COVID-19, принимающих ацетилсалициловую кислоту и другие нестероидные препараты, как это следует из заявления Всемирной организации здравоохранения [35].

Бета-адреноблокаторы, особенно метопролол, следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим хлорохин или гидроксихлорохин, из-за ингибирования CYP2D6 и потенциальной роли гидроксихлорохина в снижении частоты сердечных сокращений [36].

Известно, что SARS-CoV-2 проникает в клетку путем связывания с рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа (АПФ-2) [37]. Поэтому в начале пандемии этот механизм инфицирования порождал сомнения в вопросе о безопасности назначения препаратов из группы ингибиторов АПФ (иАПФ). Однако эти опасения в дальнейшем не подтвердились. Более того, имеются доказательства протективной роли иАПФ при COVID-19. Так, по данным L. Semenzato и соавт., с 15 февраля 2020 г. по 7 июня 2020 г. по базе данных Национального медицинского страхования Франции отслеживались три когорты пациентов с артериальной гипертензией, получавших иАПФ, сартаны либо антагонисты кальция (АК) [38]. Первичной конечной точкой было время до госпитализации по поводу COVID-19, вторичной – время до интубации/смерти во время пребывания в больнице по поводу COVID-19. Из почти

2 млн. пациентов с артериальной гипертензией иАПФ получали 566 023 человека, сартаны – 958 227, антагонисты кальция – 358 306. Установлено, что прием иАПФ и сартанов был связан с более низким риском госпитализации по поводу COVID-19 в сравнении с АК [отношение рисков 0,74; 95% доверительный интервал 0,65-0,83) и 0,84 (0,76-0,93), соответственно] и более низким риском интубации/смерти. Риски для получавших иАПФ были немного ниже, чем для пациентов, принимавших сартаны.

Известно, что препараты, воздействующие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, такие, как ингибиторы АПФ, являются краеугольным камнем терапии после ИМ. Имеются обоснованные опасения, что отмена ингибиторов АПФ у пациентов высокого риска, особенно с сердечной недостаточностью и перенесенным ИМ, может повысить риск неблагоприятных исходов, связанных с сердечной недостаточностью [39].

Заключение

Несмотря на то, что вспышка COVID-19 оттеснила на второй план острые коронарные синдромы, они по-прежнему являются основной причиной смертности во всем мире. Учитывая ограничения и неоднородность данных, опубликованных в последние месяцы, потенциальное совпадение симптомов между ОКС и инфекцией SARS-CoV-2, а также недооценку частоты случаев ОКС во время вспышки COVID-19, необходимы более надежные данные для оценки реальной распространенности ОКС во время этой пандемии. Хотя имеющиеся на сегодняшний день отчеты предполагают, что повышение сTn у пациентов с COVID-19 может быть больше связано с воспалительным повреждением миокарда или ИМ 2 типа, чем с ИМ 1 типа, необходимы дополнительные исследования, чтобы полнее изучить механизмы, которые могут вызывать ОКС при SARS-CoV-2. Нельзя игнорировать все те усилия, которые были приняты в течение последних десятилетий для разработки стратегий госпитализации пациентов с ОКС непосредственно в больницы, располагающие возможностью круглосуточного проведения реперфузионного лечения с помощью ЧКВ. Следует внедрить специальные протоколы для балансирования инфекционных рисков, связанных с COVID-19, и оптимального ведения пациентов с ОКС (особенно с ИМпСТ) для устранения задержек времени и с преимущественным перед тромблизисом проведением ЧКВ, когда это возможно.

Relationships and Activities. None.

Отношения и Деятельность. Нет.

References / Литература

1. COVID-19 Weekly Epidemiological Update 5 January 2021 [cited 2021 Feb 3]. Available from: www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---5-january-2021.
2. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802-10. DOI:10.1001/jamacardio.2020.0950.
3. Information on the mortality of the population by causes of death in the Russian Federation for January - December 2019 [cited 2021 Feb 3]. Available from: rosstat.gov.ru/free_doc/2019/demo/t3_3.xlsx.
4. Schiavone M, Gobbi C, Biondi-Zoccai G, et al. Acute Coronary Syndromes and Covid-19: Exploring the Uncertainties. *J Clin Med.* 2020;9(6):1683. DOI:10.3390/jcm9061683.
5. Thygesen K, Mair J, Katus H, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J.* 2010;31(18):2197-204. DOI:10.1093/eurheartj/ehq251.
6. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Russian Journal of Cardiology.* 2019;(3):107-38 (In Russ.) [Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда (2018). *Российский кардиологический журнал.* 2019;24(3):107-38]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-3-107-138.
7. Sandoval Y, Jaffe AS. Type 2 Myocardial Infarction: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(14):1846-60. DOI:10.1016/j.jacc.2019.02.018.
8. Madjid M, Vela D, Khalili-Tabrizi H, et al. Systemic infections cause exaggerated local inflammation in atherosclerotic coronary arteries: Clues to the triggering effect of acute infections on acute coronary syndromes. *Tex Heart Inst J.* 2007;34(1):11-8.
9. Crea F, Liuzzo G. Pathogenesis of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(1):1-11. DOI:10.1016/j.jacc.2012.07.064.
10. Levi M, Van Der Poll T, Buller HR. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation* 2004;109(22):2698-704. DOI:10.1161/01.CIR.0000131660.51520.9A.
11. Barnes M, Heywood AE, Mahimbo A, et al. Acute myocardial infarction and influenza: A meta-analysis of case-control studies. *Heart.* 2015;101(21):1738-47. DOI:10.1136/heartjnl-2015-307691.
12. Chong PY, Chui P, Ling AE, et al. Analysis of deaths during the Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) epidemic in Singapore: Challenges in determining a SARS diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2004;128(2):195-204. DOI: 10.5858/2004-128-195-AODDT.
13. Castro RA, Frishman WH. Thrombotic Complications of COVID-19 Infection: A Review. *Cardiol Rev.* 2021;29(1):43-7. DOI:10.1097/CRD.0000000000000347.
14. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020;135(23):2033-40. DOI:10.1182/blood.202006000.
15. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023-6. DOI:10.1111/jth.14810.
16. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;63(3):390-1. DOI:10.1016/j.pcad.2020.03.001.
17. Kassina DV, Vasilenko IA, Gur'ev AS, et al. Neutrophil extracellular traps: diagnostic and prognostic value in COVID-19. *Almanac of Clinical Medicine.* 2020;48:43-50 (In Russ.) [Кассина Д.В., Василенко И.А., Гурьев А.С., и др. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: значение для диагностики и прогноза COVID-19. *Альманах клинической медицины.* 2020;48:43-50]. DOI:10.18786/2072-0505-2020-48-029.
18. Tsai HM. ADAMTS13 and microvascular thrombosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2006;4(6):813-25. DOI:10.1586/14779072.4.6.813.
19. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Favaloro EJ, et al. Coronavirus Disease 2019-Associated Coagulopathy. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(1):203-17. DOI:10.1016/j.mayocp.2020.10.031.
20. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 2020; 323:1061-1069. DOI:10.1001/jama.2020.1585.
21. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, et al. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(5):259-60. DOI:10.1038/s41569-020-0360-5.
22. Garcia S, Albaghdadi MS, Meraj PM, et al. Reduction in ST-Segment Elevation Cardiac Catheterization Laboratory Activations in the United States during COVID-19 Pandemic. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;75(22):2871-2. DOI:10.1016/j.jacc.2020.04.011.
23. De Rosa S, Spaccarotella C, Basso C, et al. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. *Eur Heart J.* 2020;41(22):2083-8. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa409.
24. Jing ZC, Zhu HD, Yan XW, et al. Recommendations from the Peking Union Medical College Hospital for the management of acute myocardial infarction during the COVID-19 outbreak. *Eur. Heart J.* 2020;42(19):1791-4. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa258.
25. Hu H, Ma F, Wei X, et al. Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J.* 2021;42(2):206. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa190.
26. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):819-24. DOI:10.1001/jamacardio.2020.1096.
27. Mahmud E, Dauerman HL, Welt FG, et al. Management of acute myocardial infarction during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(11):1375-84. DOI:10.1016/j.jacc.2020.04.039.
28. American Heart Association's Mission: Lifeline and Get With The Guidelines Coronary Artery Disease Advisory Work Group and the Council on Clinical Cardiology's Committees on Acute Cardiac Care and General Cardiology and Interventional Cardiovascular Care. Temporary Emergency Guidance to STEMI Systems of Care During the COVID-19 Pandemic: AHA's Mission: Lifeline. *Circulation.* 2020;142(3):199-202. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048180.
29. Shlyakho EV, Konradi AO, Arutyunov GP, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3801 (In Russ.) [Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П., и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. *Российский Кардиологический Журнал.* 2020;25(3):3801]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3801.
30. Welt FG, Shah PB, Aronow HD, et al. Catheterization laboratory considerations during the coronavirus (COVID-19) pandemic: From the ACC's interventional council and SCAC. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(18):2372-5. DOI:10.1016/j.jacc.2020.03.021.
31. Schiavone M, Forleo GB, Mitacchione G, et al. Quis Custodiet Ipsos Custodes: Are we taking care of healthcare workers in the Italian Covid-19 outbreak? *J Hosp Infect.* 2020;105(3):580-1. DOI:10.1016/j.jhin.2020.04.045.
32. Namitokov AM, Ishevskaya OP, Fetisova VI, et al. Diagnosis and treatment of acute coronary syndrome during the novel coronavirus infection COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(4):3854 (In Russ.) [Намитокоев А.М., Ишевская О.П., Фетисова В.И., и др. Основные подходы к диагностике и лечению острого коронарного синдрома во время пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Российский Кардиологический Журнал.* 2020;25(4):3854. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3854.
33. Duangchaemkarn K, Reisfeld B, Lohitnavy MA. Pharmacokinetic model of lopinavir in combination with ritonavir in human. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2014;2014:5699-5702. DOI:10.1109/EMBC.2014.6944921.
34. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(18):2352-71. DOI:10.1016/j.jacc.2020.03.031.
35. The Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) in Patients with COVID-19. [cited 2020 May 18]. Available from: [https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-\(nsaids\)-in-patients-with-covid-19](https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-(nsaids)-in-patients-with-covid-19).
36. Somer M, Kallio J, Pesonen U, et al. Influence of hydroxychloroquine on the bioavailability of oral metoprolol. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;49(6):549-54. DOI:10.1046/j.1365-2125.2000.00197.x.
37. Zhang H, Penninger JM, Li Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):586-90. DOI:10.1007/s00134-020-05985-9.
38. Semenzato L, Botton J, Drouin J, et al. Antihypertensive Drugs and COVID-19 Risk: A Cohort Study of 2 Million Hypertensive Patients. *Hypertension.* 2021;77(3):833-42. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16314.
39. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1653-9. DOI:10.1056/NEJMs2005760.

Сведения об Авторах / About the Authors:

Драпкина Оксана Михайловна [Oxana M. Drapkina]
eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430

Кравченко Андрей Яковлевич [Andrey Ya. Kravchenko]
ORCID 0000-0003-0297-1735

Будневский Андрей Валериевич [Andrey V. Budnevskiy]
ORCID 0000-0002-1171-2746

Концевая Анна Васильевна [Anna V. Kontsevaya]
ORCID 0000-0003-2062-1536

Овсянников Евгений Сергеевич [Evgeniy S. Ovsyannikov]
ORCID 0000-0002-8545-6255

Дробышева Елена Сергеевна [Elena S. Drobysheva]
ORCID 0000-0003-2132-8374

Хроническая сердечная недостаточность и легочная гипертензия: трудности оценки прогноза и возможные решения

Мареева В.А.^{1*}, Клименко А.А.^{1,2,3}, Шостак Н.А.^{1,2,3}

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

² Городская клиническая больница № 1 имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

³ Московский городской ревматологический центр, Москва, Россия

Легочная гипертензия и дисфункция правых отделов сердца нередко осложняют течение хронической сердечной недостаточности. В свою очередь, присоединение данных патологических состояний, значительно увеличивает частоту госпитализаций и ухудшает прогнозы выживаемости. Следовательно, оценка риска неблагоприятных исходов в группе таких пациентов чрезвычайно важна. Поиск и детальное изучение наиболее удобного, доступного и малоинвазивного маркера прогноза, является актуальной задачей в настоящее время. В обзорной статье, основанной на анализе литературы за последние 20 лет, посвященной проблеме легочной гипертензии и хронической сердечной недостаточности, в качестве одного из таких маркеров, рассматривается относительно «молодой», полученный с помощью эхокардиографического исследования, параметр – правожелудочково-артериальное сопряжение, отражающее работу и взаимодействие в системе «правый желудочек-легочная артерия». В статье описывается несколько вариантов оценки этой системы, особое внимание уделяя наиболее распространенной и значимой форме подсчета правожелудочково-артериального сопряжения – соотношению амплитуды систолического движения кольца трикуспидального клапана к систолическому давлению в легочной артерии (TAPSE/сДЛА).

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, легочная гипертензия, правожелудочково-артериальное сопряжение, эхокардиография, легочная артерия, правый желудочек.

Для цитирования: Мареева В.А., Клименко А.А., Шостак Н.А. Хроническая сердечная недостаточность и легочная гипертензия: трудности оценки прогноза и возможные решения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2023;19(1):71-76. DOI:10.20996/1819-6446-2023-01-01.

Chronic Heart Failure and Pulmonary Hypertension: Difficulties in Assessment of Prognosis and Potential Solutions

Mareyeva V.A.^{1*}, Klimenko A.A.^{1,2,3}, Shostak N.A.^{1,2,3}

¹ Pirogov Russian national medical research university, Moscow, Russia

² Public clinical hospital No. 1 named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

³ Moscow public rheumatology center, Moscow, Russia

Pulmonary hypertension and right heart dysfunction often complicate the course of chronic heart failure. At the same time, the addition of these pathological conditions significantly increases the frequency of hospitalizations and worsens survival prognosis. That is why the assessment of the unfavorable outcome's risk in the group of such patients is extremely important. This problem draws an interest for a more detailed study, considering the fact that the most convenient, accessible and minimally invasive prognosis marker has still being searched for nowadays. In this review article, which is based on the analysis of literature over the past 20 years dedicated to the problem of pulmonary hypertension and chronic heart failure, right ventricular-arterial coupling, has been considered as a relatively new parameter and as an example of one of these prognostic markers. This parameter can be assessed by echocardiography examination and our article describes several options of calculating it, including one of the most popular and valuable ratio of tricuspidal annular plane systolic excursion to the systolic pulmonary artery pressure (TAPSE/sPAP).

Key-words: heart failure, pulmonary hypertension, right ventricular dysfunction, pulmonary artery, echocardiography.

For citation: Mareyeva V.A., Klimenko A.A., Shostak N.A. Chronic Heart Failure and Pulmonary Hypertension: Difficulties in Assessment of Prognosis and Potential Solutions. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2023;19(1):71-76. DOI:10.20996/1819-6446-2023-01-01.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): m.varvara07@yandex.ru

Введение

Легочная гипертензия (ЛГ) – это распространенное заболевание сердечно-сосудистой системы, охватывающее около 1% населения [1].

В общепризнанной классификации форм ЛГ выделены 5 групп причин, лежащих в основе этого патофизиологического состояния [1], вызывающие повышение среднего давления в легочной артерии

(сДЛА) и приводящие к нарастающим гемодинамическим нарушениям. К одной из наиболее частых причин возникновения ЛГ, наблюдающихся у 75% таких больных, относится группа заболеваний, связанных с патологией левых отделов сердца. Известно, что признаки ЛГ выявляются у 60% пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН) вследствие систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ). При изолированной диастолической дисфункции ЛЖ, встречаемость ЛГ возрастает до 70% пациентов [2].

Received/Поступила: 22.08.2022

Accepted/Принята в печать: 03.10.2022

Проблема ЛГ, ассоциированной с ХСН (ЛГ-ХСН), изучается на протяжении длительного времени и является актуальной в настоящий момент. В исследовании 2018 г., была установлена корреляция между прогрессированием сердечной недостаточности и нарастанием показателей легочной гемодинамики. Показано, что частота госпитализаций у пациентов с ЛГ-ХСН значительно выше, чем у пациентов с прекапиллярной ЛГ, причем, смертность была выше в группе пациентов с ХСН и сниженной фракцией выброса ЛЖ (СНнФВ) [3].

В клинической практике, повышение давления в легочной артерии (ЛА) на начальных этапах чаще всего протекает бессимптомно. Как правило, ЛГ и сопутствующее нарастание дисфункции правых отделов сердца, регистрируются уже на более поздних стадиях, когда наблюдается ярко выраженная клиническая симптоматика, а прогнозы становятся менее благоприятными. Поэтому важно как можно раньше начинать прогностическую оценку таких пациентов.

Цель данной обзорной статьи – проанализировать по данным литературных источников (Табл. П1 Приложения), сравнительно новый, неиспользуемый в рутинной практике прогностический маркер неблагоприятного исхода в группе пациентов с ЛГ-ХСН.

Диагностика ЛГ-ХСН

С целью верификации и определения гемодинамического варианта ЛГ, в качестве «золотого стандарта» диагностики, проводится катетеризация правых отделов сердца (КПОС) [4], с определением таких актуальных и наиболее информативных параметров как СрДЛА, давление заклинивания легочной артерии и легочное сосудистое сопротивление [5]. Помимо этого, КПОС позволяет оценить давление в правом предсердии (ПП), которое в настоящее время, наряду с сердечным индексом и сатурацией кислорода в смешанной венозной крови, обладает наиболее сильной прогностической значимостью у пациентов с ЛГ [1]. И все же, несмотря на высокую информативность, КПОС – исследование дорогостоящее, требует специализированного оборудования и специально обученный медицинский персонал, что обуславливает его труднодоступность.

Одним из наиболее простых, менее затратных методов оценки сердечных параметров при ЛГ-ХСН, является трансторакальная доплеровская эхокардиография, которая по некоторым данным, позволяет оценивать параметры легочной гемодинамики, коррелирующие с данными КПОС [6].

На протяжении длительного времени проводятся работы, посвященные поиску наиболее информативных и перспективных прогностических маркеров структурно-функционального состояния сердца, у пациентов с ХСН.

К одному из таких показателей относится фракция выброса (ФВ) ЛЖ, которая считается важным и независимым предиктором неблагоприятного исхода у пациентов с ХСН. В отношении пациентов с ЛГ-ХСН, была обнаружена прямая корреляция между уровнем ФВ и давлением в ЛА. Исследование пожилых пациентов с ХСН, показало, что у больных с установленной ЛГ, ФВ ниже, чем у пациентов без ЛГ [43,9 (95% [ДИ] доверительный интервал 30-55) против 50% (95% ДИ 43-59)]. Более того, прогнозы в первой группе были менее благоприятными [7]. При оценке больных в терминальной стадии хронической болезни почек, осложненной ХСН, в группе пациентов с СНнФВ отмечалась тяжелая степень ЛГ [8].

Показано, что сниженная ФВ, как правило, ассоциируется с худшими прогнозами по сравнению с пациентами с сохраненной ФВ (СНсФВ). Тем не менее, еще в 2003 г., некоторые авторы подчеркивали, что даже при нормальной систолической функции, показатели смертности остаются высокими [9]. Позже, М.М. Redfield и соавт. продемонстрировали, что разница в показателях смертности между пациентами с СНсФВ и СНнФВ небольшая – 29% против 32% в течение 1 года наблюдения и 65% против 68% за 5 лет [10]. По данным P.P. Liu и соавт. эта разница в течение 1 года составила 22% против 26% соответственно [11]. В случаях резистентного или выраженного течения заболевания, параметр ФВ также теряет свою прогностическую ценность [12].

Таким образом, возникает необходимость поиска иных прогностических маркеров для раннего выявления пациентов с ХСН высокого риска. Многие такие изученные в дальнейшем параметры (функциональная оценка коронарных артерий, характеристики деформации миокарда, отношение конечного диастолического давления к объему левого желудочка), не имели достаточных доказательств их прогностической ценности [13].

Желудочково-артериальное сопряжение

Одним из перспективных направлений стало изучение желудочково-артериального сопряжения (ЖАС), рассчитываемого как отношение артериального эластанса (E_a – arterial elastance) к желудочковому эластансу (E_{es} – end-systolic elastance), впоследствии показавшим себя как многообещающий диагностический маркер. В статье 2008 г. B.A. Borlaug и соавт. была подробно описана патофизиология желудочково-артериальной регидности [14]. Само же понятие ЖАС подразумевает рассмотреть работу желудочков и отходящих от них крупных сосудов как единую систему. В норме такое взаимодействие обеспечивается за счет податливости и эффективной механической работы желудочка (серд-

це – как «насос»), создающего колебания АД, которые компенсируются эластическими свойствами крупных сосудов (сосуды – как постнагрузка/буферная система) [15]. В некоторых исследованиях, показатели ЖАС у пациентов с ХСН коррелировали с функциональным классом по классификации New York Heart Association (NYHA), увеличением уровня натрийуретического пептида и неблагоприятным клиническим исходом [16].

Изучение ЖАС возможно как у левых отделов сердца – оценка системы «ЛЖ-аорта», так и у правых отделов – «правый желудочек-легочная артерия» (ПЖ-ЛА). Работы с пациентами с ХСН преимущественно были посвящены изучению взаимодействия левых отделов сердца с подсчетом левожелудочково-артериального сопряжения. В исследовании 2017 г., этот параметр показал себя как независимый предиктор постинфарктного неблагоприятного ремоделирования ЛЖ [13]. Другая работа продемонстрировала, что риск развития и тяжесть ЛГ возрастает по мере нарушения левожелудочково-артериального сопряжения у пациентов с ишемической кардиомиопатией и постинфарктным кардиосклерозом с сохраненной ФВ [17].

Однако, в случае формирования ЛГ у пациентов с сердечной недостаточностью, больший интерес вызывает изучение дисфункции ПЖ и взаимодействие его с ЛА. Исследования показывают, что изучение состояния правых отделов сердца при ХСН является значимым. Так, например, стало известно, что повышение систолического давления в ПЖ на 5 мм рт.ст. у пациентов с ЛГ-ХСН, увеличивает риск смертности на 9%. Отмечено также, что прирост летальных исходов ассоциировался с повышением систолического давления в ПЖ, как у пациентов с СНсФВ так и с СНнФВ [18]. По результатам систематического обзора литературы в 2016 г., авторы пришли к выводу, что дисфункция ПЖ присутствовала у 20-25% пациентов с СНсФВ, а ЛГ регистрировалась у двух третей этих пациентов [19]. Tavazzi L. и соавт. продемонстрировали низкий уровень выживаемости в группе пациентов с ХСН со сниженной ФВ ПЖ и высоким СрДЛА. При этом не было выявлено существенной разницы в прогнозе у пациентов с высоким СрДЛА, но сохраненной ФВ ПЖ и у пациентов с нормальным СрДЛА [20].

В пользу выбора оценки состояния правых отделов сердца, в группе пациентов с ЛГ-ХСН, также свидетельствуют множественные сложные механизмы связи между правым и левым желудочками, что обуславливает одновременное и параллельное развитие их дисфункций [21]. Так, например, в одном из экспериментов была показана роль сокращения свободной стенки левого желудочка, а также межжелудочковой перегородки в приросте систолического давления и увеличении объема оттока крови из ПЖ, после его хирургической изоляции [22].

Тем не менее, анатомические особенности ПЖ, могут вызвать некоторые сложности при его визуализации и анализе, а оценка ЖАС в виде соотношения Ees и Ea может быть трудновыполнимой, при использовании неинвазивных методов исследования. Хотя, одна из таких попыток была осуществлена в 2019 г., когда с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) после КПОС, были получены результаты, демонстрирующие связь ПЖАС с параметрами, отражающими дисфункцию ПЖ у пациентов с ЛГ [23].

В настоящий момент, в качестве более простого, удобного и воспроизводимого эхокардиографического (ЭхоКГ) показателя, отражающего работу правых отделов сердца, используется амплитуда систолического движения кольца трикуспидального клапана (TAPSE – Tricuspidal Annular Plane Systolic Excursion), которая показывает продольную экскурсию латерального кольца трехстворчатого клапана к верхушке сердца. Изолированный подсчет TAPSE также использовался в прогнозировании исходов. Продemonстрировано, что чем ниже уровень TAPSE у пациентов с СНсФВ, тем выше показатели сердечно-сосудистой смертности [24].

В то же время, ЛГ, напрямую связанная с ПЖ, отражает постнагрузку на него и может быть легко оценена при помощи определения систолического давления в легочной артерии (СДЛА) [25]. Такое отношение TAPSE/СДЛА характеризует взаимодействие в системе «ПЖ-ЛА» и в литературе часто обозначается как правожелудочково-артериальное сопряжение (ПЖАС, в англ. Right Ventricular-Pulmonary Arterial Coupling). Подсчёт ПЖАС, с помощью такой формулы, показывал высокую корреляцию результатов, полученных неинвазивным (ЭхоКГ) и инвазивным (КПОС) методами [26]. Более того, в исследовании K. Tello и соавт., среди различных ЭхоКГ и МРТ параметров, TAPSE/СДЛА был единственным независимым предиктором смертности и частоты госпитализаций, достоверно коррелирующий с показателем Ees/Ea, полученным при КПОС, в группе пациентов с разными формами ЛГ [27].

Диагностическая ценность ПЖАС (TAPSE/СДЛА) у пациентов с ЛГ-ХСН

По различным данным, при исследовании пациентов с СНсФВ, низкие показатели ПЖАС характеризовались худшими прогнозами и клинико-лабораторными результатами [26]. При сравнении групп пациентов страдающих ХСН с разными ФВ, отмечено, что более неблагоприятному прогнозу подвержены пациенты с СНнФВ. Однако при сопоставлении показателей отмечено, что вне зависимости от показателей ФВ, вероятность выживаемости была ниже у тех пациентов, чей уровень ПЖАС был меньше [28]. При сравнении групп СНсФВ и СНнФВ, у впоследствии скончавшихся пациентов, наблюдались более высокие

СДЛА и более низкий TAPSE, причем функция ЛЖ не влияла на показатели TAPSE [29]. В группах пациентов с разными типами ЛГ, низкий уровень ПЖАС, сопровождался значительным ухудшением гемодинамического, функционального и эхокардиографического статуса по сравнению с пациентами со средним и высоким уровнем ПЖАС; при этом пятилетняя общая выживаемость составила 58,1%, 73,0% и 70,0% при низких, средних и высоких значениях TAPSE/СДЛА соответственно [30]. У пациентов со вторичной трикуспидальной регургитацией, ПЖАС был единственным ЭхоКГ параметром, независимо связанным со смертностью от всех причин. Пациенты со сниженным уровнем ПЖАС в этом исследовании, чаще проявляли симптомы сердечной недостаточности, имели большие размеры обоих желудочков и объем левого предсердия; меньшую ФВЛЖ, более тяжелую трикуспидальную регургитацию и чаще имели значительную митральную регургитацию [31]. Оценивая ПЖАС у пациентов с СННФВ, проходящих терапию сердечной ресинхронизации, TAPSE/СДЛА имел клиническое значение: более низкое соотношение TAPSE/СДЛА было связано с меньшей вероятностью ответа на сердечную ресинхронизацию, а также более высокой частотой неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [32]. В статьях Т.Н. Magwick и соавт. [33], а также ряде работ, представленных в обзоре Ж.Д. Кобалава и соавт. [34], ПЖАС предстает как убедительный и независимый предиктор плохого прогноза у пациентов с ХСН.

Потенциальные сложности

Несмотря на простоту выполнения и доступность трансторакальной доплеровской ЭхоКГ, полностью заменить ею КПОС не предоставляется возможным, а подсчет ПЖАС, как соотношение TAPSE/СДЛА, хоть и кажется привлекательным, имеет свои ограничения.

Так, трудности и погрешности могут возникнуть на начальном этапе определения TAPSE. В связи с тем, что этот параметр не учитывает движение всего сердца при его сокращении, результаты напрямую зависят от угла расположения ультразвукового датчика к точке движения кольца трикуспидального клапана. Значит отсутствие поправки на данный угол, может привести к неточному определению TAPSE. Также известно, что трикуспидальная регургитация тяжелой степени, нарушает корреляционную связь между TAPSE и систолической функцией ПЖ. Соответственно, снижается и диагностическая ценность определяемого параметра [35]. Кроме того, некоторые исследования показывают, что на значения TAPSE, может оказывать влияние, в том числе, и сниженная систолическая функция ЛЖ, даже при сохраненной работе ПЖ [36].

К сожалению, ультразвуковая оценка СДЛА тоже не всегда может быть удовлетворительной.

J.D. Rich и соавт. в исследовании 2011 г., сравнивая показатели СДЛА, полученных методом доплеровской ЭхоКГ и КПОС, продемонстрировали, что неинвазивное измерение СДЛА было неточным в 50,6% (81 из 160) случаев. Показатели давления в ПП были завышены на 2,5 мм рт.ст. в 64,1% (41 из 64) случаев и занижены на 2,5 мм рт.ст. в 35,9% (23 из 64) случаев [37].

Неточность неинвазивного метода, отмечалась и в более ранней работе М. Fisher и соавт., где ошибки определялись в 48% случаев, в виде завышения и занижения СДЛА с одинаковой частотой (16 против 15 случаев соответственно) [38].

Ошибки могут быть обусловлены, например, неадекватной визуализацией доплеровского сигнала скорости трикуспидальной регургитации (TRV – Tricuspid Regurgitation Velocity). При этом, не у каждого пациента есть трикуспидальная регургитация и, соответственно, измерение градиента давления между ПП и ПЖ может быть не всегда осуществимо.

Помимо этого, эхокардиографическое определение давления в ПП – второго компонента, из которого складывается показатель СДЛА, также может быть неудовлетворительным. С одной стороны, из-за возможной неадекватной визуализации нижней полой вены (НПВ), а с другой – из-за неоднозначной классификации давления в ПП по данным коллабирования и размерам НПВ. Во-первых, оно дает лишь диапазон возможного давления в ПП, а не точный показатель. Во-вторых, существуют и такие пациенты, чьи полученные параметры не укладываются в эту классическую классификацию и, соответственно, не имеют четких референсных значений давления в ПП: (1) нерасширенная НПВ, но с коллабированием менее 50% на вдохе и (2) расширенная НПВ, но с нормальным или выраженным коллабированием на вдохе [39].

Таким образом, определение ПЖАС в виде отношения TAPSE/СДЛА имеет потенциальные сложности. В связи с этим, активно ведутся поиски суррогатных ЭхоКГ «индексов» системы ПЖ-ЛА.

«Суррогатные индексы ПЖАС»

Одним из таких, предложено рассматривать соотношение TAPSE к трикуспидальной регургитации (TAPSE/TRV), показавшее себя не менее значимым и простым в определении, прогностическим маркером. Оно не требует подсчета давления в ПП, что сокращает риск возникновения неточностей. Ретроспективное исследование продемонстрировало, что суррогатный индекс TAPSE/TRV наравне с TAPSE/СДЛА позволил дополнительно стратифицировать пациентов среднего риска на средне-низкий и средне-высокий, что имело отражение на их прогнозы [40].

В исследовании G. Pestelli и соавт. с целью прогностической стратификации пациентов с ХСН сравнили

3 альтернативных варианта определения ПЖАС: TAPSE/СДЛА, TAPSE/TRV, а также произведение TAPSE×pACT, где pACT (pulmonary artery Acceleration Time) – время ускорения в ЛА. Показатели TAPSE/СДЛА имели высокую корреляцию со значениями TAPSE×pACT и очень высокую корреляцию с TAPSE/TRV. При этом, TAPSE×pACT имел более высокую прогностическую ценность, чем TAPSE/TRV [41].

В отношении pACT был проведен метаанализ и систематический разбор 21го исследования, который показал, что время ускорения в ЛА обладает высокой чувствительностью и специфичностью при диагностике ЛГ различной этиологии [42]. Более того, не было обнаружено влияния ЧСС на прогностическую способность pACT, что позволяет оценивать этот параметр в условиях аритмий [40, 42]. И несмотря на то, что параметр TAPSE/СДЛА остается наиболее значимым предиктором неблагоприятного исхода, при невозможности или трудностях его оценки, в качестве альтернативных показателей стоит рассмотреть другие суррогатные «индексы» связи ПЖ-ЛА.

Заключение

Таким образом, вышеприведенные наблюдения подчеркивают необходимость и важность дальнейшего изучения структурно-функционального состояния правых отделов сердца и ПЖАС у пациентов с ЛГ-ХСН. Результаты исследований могут обеспечить дальнейшее внедрение изучаемого параметра в рутинные алгоритмы диагностики, что позволит как можно раньше стратифицировать риски у пациентов с СНсФВ, а также в случае резистентного течения заболевания. На данный момент, накоплено мало данных о наличии зависимости динамики показателей ПЖАС от физической нагрузки и от приема различных лекарственных препаратов, что позволяет продолжить изучение данного параметра. Вместе с тем, «суррогатные индексы ПЖАС», также требуют дальнейшего и более углубленного исследования, для отбора наиболее точного и легко воспроизводимого параметра для наилучшей стратификации прогноза у пациентов с ЛГ-ХСН

Relationships and Activities. None.

Отношения и Деятельность. Нет.

References / Литература

1. Avdeev SN, Barbarash OL, Bautin AE, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(12):4683. (In Russ.) [Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Баутин А.Е., и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(12):4683]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4683.
2. Chazova IE, Martynyuk TV, Valieva ZS, et al. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eurasian Heart Journal. 2020;(1):78-122 (In Russ.) [Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Евразийский Кардиологический Журнал. 2020;(1):78-122]. DOI:10.38109/2225-1685-2020-1-78-122.
3. Vanderpool RR, Saul M, Nouraie M, et al. Association Between Hemodynamic Markers of Pulmonary Hypertension and Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. JAMA Cardiol. 2018;3(4):298-306. DOI:10.1001/jamacardio.2018.0128.
4. Volkov A.V. Diagnosis of pulmonary hypertension in scleroderma systematica. Sovremennaya Revmatologiya. 2008;(4):22-6 (In Russ.) [Волков А.В. Диагностика легочной гипертензии при системной склеродермии. Современная Ревматология. 2008;(4):22-6].
5. Galie N, McLaughlin VV, Rubin LJ, et al. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. Eur Respir J. 2018;53(1):180248. DOI:10.1183/13993003.02148-2018.
6. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, et al. Accuracy and precision of echocardiography versus right heart catheterization for the assessment of pulmonary hypertension. Int J Cardiol. 2013;168(4):4058-62. DOI:10.1016/j.ijcard.2013.07.005.
7. Ushakova NS, Ershov ES, Shherbakova SD, et al. Pulmonary hypertension in elderly patients with chronic heart failure. Medicinskij Alfavit. Modern Poliklinika. 2020;(2):60 (In Russ.) [Ушакова Н.С., Ершов Е.С., Шербакова С.Д., и др. Легочная гипертензия у пожилых пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Медицинский Алфавит. Современная Поликлиника. 2020;(2):60].
8. Shokirov TM, Muradov AA. Pulmonary hypertension in patients in the terminal stage of chronic kidney disease complicated by heart failure. Vestnik Poslediplomnogo Obrazovaniya v Sfere Zdravooohraneniya. 2019;(3):89-93 (In Russ.) [Шокиров Т.М., Мурадов А.А. Легочная гипертензия у больных в терминальной стадии хронической болезни почек, осложненной сердечной недостаточностью. Вестник Последипломного Образования в Сфере Здравоохранения. 2019;(3):89-93].
9. Gustafsson F, Torp-Pedersen B, Brendorp B. Long-term survival in patients hospitalized with congestive heart failure: relation to preserved and reduced left ventricular systolic function. Eur Heart J. 2003;24(9):863-70. DOI:10.1016/s0195-668x(02)00845-x.
10. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. New Engl J Med. 2006;(355):251-9. DOI:10.1056/nejmoa052256.
11. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. New Engl J Med. 2006;(355):260-9. DOI:10.1056/nejmoa051530.
12. Islamova MR, Lazarev PV, Safarova AF, et al. Echocardiographic capabilities for the assessment of right ventricular function and right ventricular-pulmonary artery coupling in patients with chronic heart failure. Cardiology: News, Opinions, Training. 2018;6(3):51-8. (In Russ.) [Исламова М.Р., Лазарев П.В., Сафарова А.Ф., и др. Эхокардиографические возможности оценки функции правого желудочка и правожелудочково-артериального сопряжения при хронической сердечной недостаточности. Кардиология: Новости, Мнения, Обучение. 2018;6(3):51-8]. DOI:10.24411/2309-1908-2018-13004.
13. Zharikova ES, Villeval'de SV, Kobalava ZhD. Left ventricular-arterial coupling as an early marker of unfavorable remodeling of the heart in patients who have suffered from myocardial infarction. Clinical Pharmacology and Therapy. 2017;26(3):26-30 (In Russ.) [Жарикова Е.С., Виллевальде С.В., Кобалава Ж.Д. Левожелудочково-артериальное сопряжение как ранний маркер неблагоприятного ремоделирования сердца у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Клиническая Фармакология и Терапия. 2017;26(3):26-30].
14. Borlaug BA, Kass DA. Ventricular-vascular interaction in heart failure. Heart Fail Clin. 2008;4(1):23-36. DOI:10.1016/j.hfc.2007.10.001.
15. Dikur ON, Poltavskaya IYU, Giverts AA, et al. Ventricular-arterial coupling in case of chronic heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction. Cardiology and Cardiovascular Surgery. 2014;7(4):59-68 (In Russ.) [Дикур О.Н., Полтавская И.Г., Гиверц И.Ю., и др. Желудочково-артериальное сопряжение при хронической сердечной недостаточности с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка. Кардиология и Сердечно-сосудистая Хирургия. 2014;7(4):59-68].
16. Nikolayeva OA, Jirov IV, Uskach TM, et al. Cardiovascular pairing: modern methods of estimation, prognostic significance and possible clinical use in acute decompensation of chronic heart failure. Medical News of North Caucasus. 2015;10(4):443-51 (In Russ.) [Николаева О.А., Жиров И.В., Ускач Т.М., и др. Сердечно-сосудистое сопряжение: современные методы оценки, прогностическая значимость и возможности клинического применения при острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности. Медицинский Вестник Северного Кавказа. 2015;10(4):443-51].
17. Polunina OS, Myasoedova EI, Sevostyanova IV, et al. Pulmonary hypertension in patients with different forms of coronary heart disease: characteristics of left ventricular-arterial interactions. Kubanskiy Nauchnyy Medicinskiy Vestnik. 2017;162(1):115-9 (In Russ.) [Полунина О.С., Мясоедова Е.И., Севостьянова И.В., и др. Легочная гипертензия у пациентов с различными формами ишемической болезни сердца: связь с особенностями левожелудочково-артериального взаимодействия. Кубанский Научный Медицинский Вестник. 2017;162(1):115-119].
18. Kjaergaard J, Akkan D, Iversen KK, et al. Prognostic Importance of Pulmonary Hypertension in Patients With Heart Failure. Am J Cardiol. 2007;99(8):1146-50. DOI:10.1016/j.amjcard.2006.11.052.
19. Gorter TM, Hoendermis ES, J van Veldhuisen D, et al. Right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2016;18(12):1472-87. DOI:10.1002/ehf.630.

20. Ghio S, Gavazz A, Campana C, et al. Independent and Additive Prognostic Value of Right Ventricular Systolic Function and Pulmonary Artery Pressure in Patients With Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(1):183-8. DOI:10.1016/s0735-1097(00)01102-5.
21. Pinsky MR. The right ventricle: interaction with the pulmonary circulation. *Crit Care*. 2016;20(1):266. DOI:10.1186/s13054-016-1440-0.
22. Damiano RJ, P la Follette, Cox JL, et al. Significant left ventricular contribution to right ventricular systolic function. *Am J Physiol*. 1991;261(5 Pt 2):H1514-24. DOI:10.1152/ajpheart.1991.261.5.H1514.
23. Tello K, Dalmer A, Axmann J, et al. Reserve of Right Ventricular-Arterial Coupling in the Setting of Chronic Overload. *Circ Heart Fail*. 2019;12(1):e005512. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005512.
24. Mohammed SF, Hussain I, Abou Ezzeddine OF, et al. Right Ventricular Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2014;130(25):2310-20. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008461.
25. Zakeri R, Mohammed SF. Epidemiology of Right Ventricular Dysfunction in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Current Heart Failure Reports*. 2015;5(12):295-301. DOI:10.1007/s11897-015-0267-3.
26. Guazzi M, Dixon D, Labate V, et al. RV Contractile Function and its Coupling to Pulmonary Circulation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Stratification of Clinical Phenotypes and Outcomes. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(10):1211-21. DOI:10.1016/j.jcmg.2016.12.024.
27. Tello K, Wan J, Dalmer A, et al. Validation of the Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion/Systolic Pulmonary Artery Pressure Ratio for the Assessment of Right Ventricular-Arterial Coupling in Severe Pulmonary Hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12(9):e009047. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.119.009047.
28. Ghio S, Guazzi M, Scardovi AB, et al. Different correlates but similar prognostic implications for right ventricular dysfunction in heart failure patients with reduced or preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2016;19(7):873-9. DOI:10.1002/ehf.664.
29. Guazzi M, Bandera F, Pelissero G, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: an index of right ventricular contractile function and prognosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;305(9):1373-81. DOI:10.1152/ajpheart.00157.2013.
30. Tello K, Axmann J, Ghofrani HA, et al. Relevance of the TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol*. 2018;266:229-35. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.01.053.
31. Fortuni F, Butcher SC, Dietz MF, et al. Right Ventricular-Pulmonary Arterial Coupling in Secondary Tricuspid Regurgitation. *Valvular Heart Disease/RVPA Coupling in Secondary TR*. 2021;148:138-45. DOI:10.1016/j.amjcard.2021.02.037.
32. Deaconu S, Deaconu A, Scarlatescu A, et al. Right ventricular-arterial coupling – A new perspective for right ventricle evaluation in heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Echocardiography*. 2021;38(7):1157-64. DOI:10.1111/echo.15096.
33. Wright LM, Dwyer N, Celermajer D, et al. Follow-Up of Pulmonary Hypertension With Echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(6):733-46. DOI:10.1016/j.jcmg.2016.02.022.
34. Islamova MR, Lazarev PV, Safarova AF, et al. The Value of Right Ventricular Dysfunction and Right Ventricular-Pulmonary Artery Coupling in Chronic Heart Failure: The Role of Echocardiography. *Kardiologiya*. 2018;58(5):82-90 (In Russ.) [Исламова М.Р., Лазарев П.В., Сафарова А.Ф., и др. Значение дисфункции правого желудочка, правожелудочково-артериального сопряжения при хронической сердечной недостаточности: роль эхокардиографии. *Кардиология*. 2018;58(5):82-90]. DOI:10.18087/cardio.2018.5.10124.
35. Hsiao SH, Lin SK, Wang WC, et al. Severe tricuspid regurgitation shows significant impact in the relationship among peak systolic tricuspid annular velocity, tricuspid annular plane systolic excursion, and right ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19(7):902-10. DOI:10.1016/j.echo.2006.01.014.
36. Lopez-Candales A, Rajagopalan N, Saxena N, et al. Right ventricular systolic function is not the sole determinant of tricuspid annular motion. *Am J Cardiol*. 2006;98(7):973-7. DOI:10.1016/j.amjcard.2006.04.041.
37. Rich JD, Shah SJ, Swamy RS, et al. Inaccuracy of Doppler echocardiographic estimates of pulmonary artery pressures in patients with pulmonary hypertension: implications for clinical practice. *Chest*. 2011;139(5):988-93. DOI:10.1378/chest.10-1269.
38. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(7):615-21. DOI:10.1164/rccm.200811-1691OC.
39. Brennan JM, Blair JE, Goonewardena S, et al. Reappraisal of the use of inferior vena cava for estimating right atrial pressure. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20(7):857-61. DOI:10.1016/j.echo.2007.01.005.
40. Vicenzi M, Caravita S, Rota I, et al. The added value of right ventricular function normalized for afterload to improve risk stratification of patients with pulmonary arterial hypertension. *PLOS ONE*. 2022;17(5):e0265059. DOI:10.1371/journal.pone.0265059.
41. Pestelli G, Fiorencis A, Trevisan F, et al. New measures of right ventricle-pulmonary artery coupling in heart failure: An all-cause mortality echocardiographic study. *Int J Cardiol*. 2021;329:234-41. DOI:10.1016/j.ijcard.2020.12.057.
42. Wang YC, Huang CH, Tu YK. Pulmonary hypertension and pulmonary artery acceleration time: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018;31(2):201-10. DOI:10.1016/j.echo.2017.10.016.

Сведения об Авторах/About the Authors:

Мареева Варвара Андреевна [Varvara A. Mareyeva]
eLibrary SPIN1 145-1636, ORCID 0000-0001-8302-6916
Клименко Аlesia Александровна [Alesya A. Klimenko]
eLibrary SPIN8396-9251, ORCID 0000-0002-7410-9784

Шостак Надежда Александровна [Nadezhda A. Shostak]
eLibrary SPIN1950-6838, ORCID 0000-0003-4669-1006

Аритмогенный пролапс митрального клапана: новые угрозы известного заболевания

Кужель Д.А.^{1,2*}, Матюшин Г.В.¹, Савченко Е.А.¹

¹ Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

² Красноярская краевая больница №2, Красноярск, Россия

Пролапс митрального клапана (ПМК) в течение длительного времени остается предметом интенсивных дискуссий относительно прогноза и дальнейшей тактики ведения. В подавляющем большинстве случаев это состояние имеет доброкачественный прогноз. Однако результаты недавних секционных исследований и наблюдения показывают риски развития внезапной сердечной смерти (ВСС) в некоторых подгруппах пациентов, имеющих этот клинический феномен. Представленный обзор литературы описывает популяцию пациентов с ПМК в наибольшей степени подверженных развитию жизнеугрожающих желудочковых тахикардий. Пациенты с наличием комплекса изменений, включающих, двустворчатый ПМК, отрицательные зубцы Т в нижних и боковых отведениях на стандартной электрокардиограмме (ЭКГ) в 12 отведениях и особый анатомический феномен, называемый митрально-аннулярное разъединение (mitral annular disjunction – MAD), имеют высокий риск развития желудочковых эктопий и ВСС. Отражением высокого риска ВСС у таких пациентов является нарастание желудочковой эктопии по данным холтеровского мониторирования. Наличие двухстворчатого ПМК и феномена MAD, заключающегося в отделении линии прикрепления задней створки митрального клапана от базального сегмента нижней стенки левого желудочка далее в полость левого предсердия, определяет наличие особой формы ПМК, так называемого аритмогенного ПМК. Таким образом, ПМК в подавляющем большинстве случаев имеет доброкачественный прогноз. Однако пациенты, имеющие перечисленные признаки аритмогенного ПМК, требуют особенно тщательного, ежегодного наблюдения с контролем ЭКГ, холтеровского мониторирования и эхокардиографического исследования сердца для уменьшения рисков желудочковых тахикардий и ВСС.

Ключевые слова: пролапс митрального клапана, митрально-аннулярное разъединение, внезапная сердечная смерть.

Для цитирования: Кужель Д.А., Матюшин Г.В., Савченко Е.А. Аритмогенный пролапс митрального клапана: новые угрозы известного заболевания. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2023;19(1):77-82. DOI:10.20996/1819-6446-2023-01-05.

Arrhythmic Mitral Valve Prolapse: New Menaces of the Known Disease

Kuzhel D.A.^{1,2*}, Matyushin G.V.¹, Savchenko E.A.¹

¹ Professor V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

² Regional state hospital №2. Krasnoyarsk, Russia

Mitral valve prolapse (MVP) has long been the subject of intense discussions regarding the prognosis and follow-up tactics. In most cases, this condition has a benign prognosis. However, recent autopsy and follow-up studies have shown risks of developing sudden cardiac death (SCD) in some subgroups of patients who have this clinical phenomenon. The proposed literature review uses the population of patients with MVP with the highest probability of developing life-threatening ventricular tachyarrhythmias. Patients with the presence of a complex of changes, including bicuspid MVP, negative T waves in the inferior and lateral leads on a standard 12-lead electrocardiogram (ECG), and a special anatomical phenomenon called mitral annular disjunction (MAD), are at high risk of developing ventricular ectopias and VSS. A reflection of the high risk of SCD in such patients is the increase of ventricular ectopy according to Holter monitoring. The presence of a bicuspid MVP and the MAD phenomenon, which is a separation of the line of attachment of the posterior mitral leaflet from the basal inferior wall segment towards the atrial wall, determines the presence of a special form of MVP, the so-called arrhythmogenic MVP. Hence, in most cases MVP has a benign prognosis. However, patients with the aforementioned arrhythmic MVP signs must be given particular attention and annual follow-up including ECG control, Holter monitoring and echocardiographic examination of the heart to reduce the risk of ventricular tachyarrhythmias and SCD development.

Key words: mitral valve prolapse, mitral annular disjunction, sudden cardiac death.

For citation: Kuzhel D.A., Matyushin G.V., Savchenko E.A. Arrhythmic Mitral Valve Prolapse: New Menaces of the Known Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2023;19(1):77-82. DOI:10.20996/1819-6446-2023-01-05.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): dakushel@yandex.ru

Введение

Аускультативный феномен среднесистолического щелчка и позднесистолического шума был известен начиная с XIX века. Однако только в 1963 году южно-африканский кардиолог J. B. Barlow дал объяснение этому феномену, а позднее J. M. Criley определил это состояние как пролапс митрального клапана [1,2]. С этой поры пролапс митрального клапана (ПМК) яв-

ляется предметом оживленных дискуссий в кардиологическом сообществе, подтверждая определение как «одного из наиболее важных и наиболее запутанных приложений» [3] не только с точки зрения ультразвуковой диагностики, но и оценки кардиологических рисков и тактики ведения.

История и современное состояние вопроса

ПМК, как известно, определяется как систолический прогиб одной или обеих створок митрального клапана

Received/Поступила: 27.04.2022

Accepted/Принята в печать: 23.05.2022

в полость левого предсердия. Первые популяционные исследования, проводимые в 80-е годы прошлого столетия, давали результаты распространенности этого состояния до 15% в общей популяции, а среди молодых лиц и женщин – до 20-40% [4]. Более жёсткие критерии диагностики ПМК, требующие прогиба створок на 2 мм выше плоскости митрального кольца, определяемого прежде всего в парастернальном доступе длинной оси, согласно Фрамингемскому исследованию, практически на порядок уменьшили распространённость этого состояния и свели к цифрам 2-2,5% в общей популяции, без возрастных и половых различий [5,6]. В этом же исследовании ни один из пациентов с ПМК не имел в анамнезе эпизодов внезапной смерти, а частота встречаемости фибрилляции предсердий, цереброваскулярных событий, синкопальных эпизодов, одышки, боли в груди и изменений на электрокардиограмме (ЭКГ) была схожей с частотой встречаемости среди лиц, не имеющих ПМК [7]. Несмотря на то, что нередко среди лиц с ПМК на ЭКГ наблюдались нарушения реполяризации, было принято относить эти изменения к неспецифическим, выявленные нарушения ритма – к не угрожающим жизни, а случаи внезапной смерти – к наличию сопутствующей кардиомио- или каналопатии [8].

Казалось бы, вопрос с отношением к ПМК был закрыт, и в отсутствие прогрессирующей миксоматозной дегенерации створок и деструкции клапанного аппарата, вызывающего развитие сопутствующей выраженной митральной недостаточности, эти пациенты имеют благоприятный прогноз. Однако секционные исследования лиц, умерших в результате внезапной сердечной смерти (ВСС), и лиц, перенесших внезапную смерть, показали несколько другие данные. Так, проведенный метаанализ 23 исследований ВСС, включавший 38 054 события, выявил неустраненные причины летального исхода в 22,1% случаев, из них у 11,7% лиц наблюдался ПМК. У подавляющего числа лиц с ПМК, перенесших ВСС, имелись комплексные желудочковые нарушения ритма, включавшие частые, парные и групповые желудочковые экстрасистолы по типу пароксизмов неустойчивой желудочковой тахикардии, также было отмечено преобладание женщин молодого и среднего возраста [9-11].

Не все пролапсы одинаковы

Итак, почему же разные исследования дали столь противоречивые результаты? Еще в 1876 году J. Henle описал анатомический феномен смещения линии прикрепления задней створки митрального клапана от стенки левого желудочка далее в полость левого предсердия [12]. Позднее феномен так называемого митрально-аннулярного разъединения (mitral annular disjunction – MAD) был подтверждён другими авторами

[13,14] и первоначально расценивался как вариант нормального развития сердца. Так, небольшое, в пределах 3,0 мм смещение основания задней створки в полость левого предсердия, описывалось у 96% здоровых лиц [15]. Однако уже в 1981 г. S. Bharati с соавторами впервые описал случай ВСС у пациента с MAD и ПМК, а в 1986 г. G.M. Hutchins с соавторами указал на частое сосуществование этих состояний (рис. 1) [16,17]. Более поздние исследования показали взаимосвязь MAD с ПМК, дилатацией кольца митрального клапана, нарушениями реполяризации при выполнении ЭКГ в 12 отведениях в нижних и боковых отведениях и частыми, комплексными желудочковыми аритмиями, причём пациенты с ПМК и аритмиями были значительно моложе с преобладанием женщин (рис. 2) [18-21]. Общая частота аритмических событий и ВСС в популяции лиц с ПМК в настоящее время оценивается как 0,14-0,2% ежегодно [9,10,22]. Имеющиеся ассоциации между ПМК, MAD, нарушениями реполяризации на ЭКГ, желудочковыми аритмиями и ВСС позволили некоторым авторам выделить особую аритмическую форму ПМК [23,24]. Интересно, что по данным некоторых исследований тяжесть желудочковых аритмий была связана с наличием MAD, тяжестью ПМК, наличием нарушений реполяризации, но не с тяжестью митральной регургитации или фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ) [11,21,24]. По данным других исследований тяжесть желудочковых

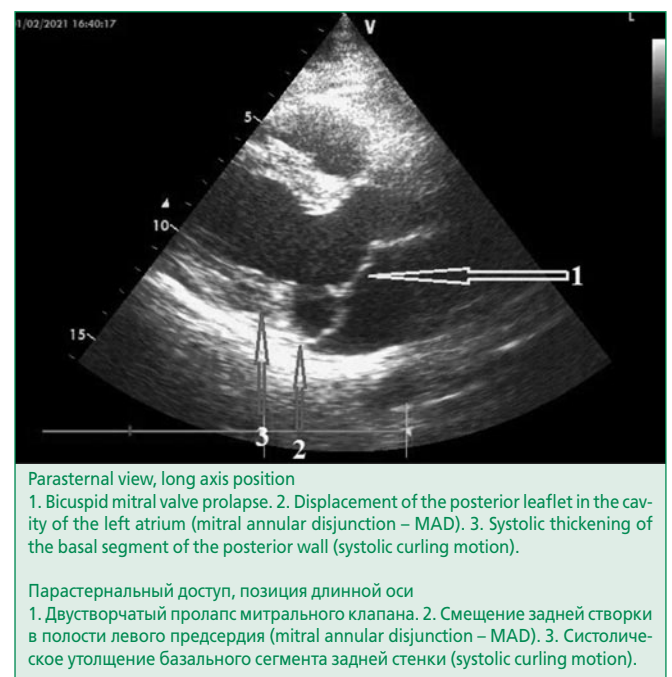


Figure 1. Echocardiogram of patient X. with complaints of discomfort in the chest as cardialgia.

Рисунок 1. Эхокардиограмма пациентки X. с жалобами на ощущение дискомфорта в грудной клетке по типу кардиалгии.

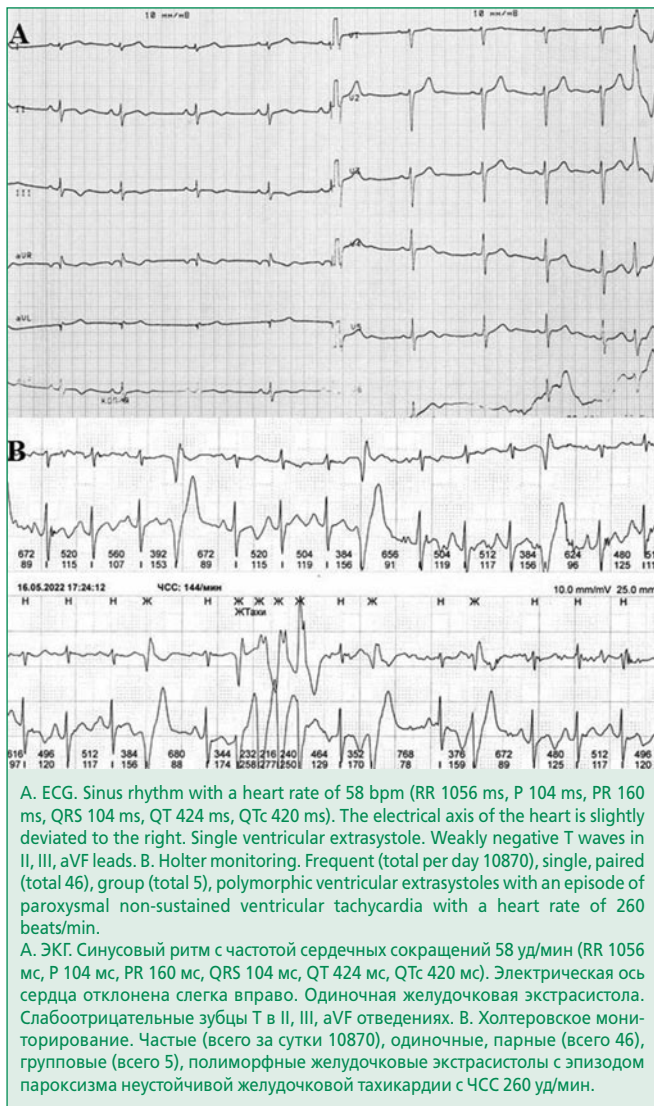


Figure 2. Electrocardiogram and a fragment of Holter monitoring of a 14-year-old patient with complaints of non-rhythmic heartbeat. Echocardiography revealed bicuspid mitral valve prolapse and mitral annular disjunction.

Рисунок 2. Электрокардиограмма и фрагмент холтеровского мониторирования пациентки 14 лет с жалобами на неритмичное сердцебиение. По данным эхокардиографии выявлен двухстворчатый пролапс митрального клапана и mitral annular disjunction.

аритмий также коррелировала со степенью смещения задней створки при MAD, при этом нарушения ритма наблюдались независимо от наличия или отсутствия ПМК [19].

Патогенез желудочковых нарушений ритма и внезапной смерти при ПМК и MAD

В нормальном сердце кольцо митрального клапана во время систолы ЛЖ осуществляет сфинктерную функ-

цию, сокращаясь вместе со стенкой ЛЖ. У пациентов с MAD в результате смещения задней створки в полость левого предсердия происходит расширение кольца и развитие аномальной тяги, спроецированной на митральный клапан. В результате этого происходит систолическое напряжение прилежащей к задней створке митрального клапана задней/нижней стенки ЛЖ и заднемедиальной папиллярной мышцы с последующим развитием гипертрофии и очагов фиброза в этих сегментах миокарда. Появившиеся очаги фиброза в свою очередь будут являться источниками фокальной эктопической активности. Пусковым механизмом, вызывающим развитие тяжёлых форм желудочковых аритмий, может быть нарастание тяжести митральной регургитации и/или физическая нагрузка, приводящие к симпатoadреналовой активации, дающей в свою очередь проаритмический эффект [18,23,25]. Предрасположенность к двухстворчатому, аритмогенному ПМК имеет генетическую основу и связана с мутацией белка филамина С саркомеров сердца, которая также наблюдается при дилатационной и гипертрофической кардиомиопатиях [26].

Диагностика аритмогенного ПМК

Наличие в анамнезе у пациента с ПМК жалоб на эпизоды пресинкопе или синкопе должно служить побудительным мотивом к поиску других характерных признаков аритмогенного ПМК. Особое внимание необходимо уделять молодым женщинам [21,27,28]. При объективном осмотре может наблюдаться характерная для классического ПМК аускультативная картина – среднесистолический щелчок и позднесистолический шум. При проведении ЭКГ-исследования необходимо искать нарушения реполяризации в нижних и боковых отведениях, такие как депрессия сегмента ST, отрицательные зубцы Т в отведениях II, III, aVF, V5-V6. Во время холтеровского мониторирования могут быть выявлены частые, одиночные и групповые, полиморфные желудочковые экстрасистолы, часто с комплексами QRS по типу полной блокады правой ножки пучка Гиса (см. рис. 2) [9,18,28].

Наконец эхокардиография (ЭХОКГ) покажет двухстворчатый ПМК, расширенное кольцо митрального клапана и MAD. MAD может определяться практически во всех позициях как смещение точки прикрепления задней створки от задней стенки ЛЖ (см. рис. 1). Несмотря на то, что была показана зависимость тяжести желудочковых аритмий от степени смещения задней створки [19,24], в настоящее время нет утвержденных референтных значений для определения клинически значимого MAD. Наиболее диагностически точными показателями предложены значения 6 мм для трансторакальной ЭХОКГ и 4 мм – для чреспищеводной ЭХОКГ [5].

Другим признаком злокачественного ПМК и MAD может быть наличие так называемого «систолического завитка» (systolic curling motion), определяемого как утолщение базального сегмента нижней стенки (см. рис. 1) более 15 мм по сравнению с толщиной остальной части задней стенки [10,28,29]. Следствием напряжения базального сегмента нижней стенки будет являться увеличение пиковой скорости систолической волны импульсно-волнового тканевого Допплера при исследовании базального сегмента нижней стенки, так называемый признак Pickelhaube (рис. 3). Названный по причине схожести с наконечником прусского военного шлема признак представляет собой увеличение пика S тканевого Допплера ≥ 16 см/сек [27,30].

Оценка глобальной продольной деформации у лиц с аритмогенным ПМК может выявить снижение показателей при наличии симптоматической желудочковой эктопии. Также с риском желудочковых эктопий может быть связан индекс механической дисперсии, определяемый как стандартное отклонение времени от начала комплекса QRS к пиковой продольной деформации каждого сегмента ЛЖ, который указывает на разнородность сокращения различных сегментов ЛЖ [21]. Снижение глобальной продольной деформации и увеличение индекса механической дисперсии указывает на тонкое ухудшение систолической функции ЛЖ и

увеличение риска желудочковых эктопий. Является ли это следствием длительного механического стресса, вызываемого ПМК, или результатом развития сопутствующей кардиомиопатии, неизвестно. Также неизвестно, может ли раннее хирургическое вмешательство у таких лиц с ПМК,отягощенных угрозой развития нарушений ритма, предотвратить подобного рода неблагоприятный сценарий развития заболевания [21,28].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет выявлять MAD уже при смещении задней створки митрального клапана на 2 мм от задней стенки ЛЖ. Распространённость MAD среди пациентов с ПМК, по данным МРТ, может достигать 42% [5]. Другим важным преимуществом МРТ является определение очагов фиброза в заднемедиальной папиллярной мышце и базальном сегменте нижней/задней стенки [5,18]. Дилатация ЛЖ и выявляемые очаги фиброза у лиц с аритмогенным ПМК и минимальной митральной регургитацией вызывают вопрос о возможном развитии у таких пациентов сопутствующей кардиомиопатии [31].

Тактика ведения лиц с аритмогенным ПМК

К факторам риска аритмогенного ПМК относят следующие признаки:

- молодой возраст,
- женский пол,
- наличие в анамнезе пресинкопе или синкопе,
- среднесистолический щелчок при аускультации,
- отрицательные зубцы Т в нижне-боковых отведениях на ЭКГ, подъем сегмента ST, удлинение интервала QT,
- полиморфные, частые желудочковые экстрасистолы с морфологией блокады правой ножки пучка Гиса,
- двустворчатый ПМК, MAD, систолический «завиток» (curling) при ультразвуковом исследовании сердца,
- задержка гадолиния в нижне-базальном сегменте и папиллярных мышцах на МРТ [10].

Клинические рекомендации по профилактике ВСС не рассматривают ПМК как фактор риска. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора лицам с ПМК показана только в качестве вторичной профилактики при наличии документированного эпизода фибрилляции желудочков [32,33]. В то же время, согласно рекомендациям Американского колледжа кардиологии, наличие синкопе, предположительно связанного с желудочковой аритмией, может быть причиной для рассмотрения вопроса об имплантации кардиовертера-дефибриллятора или проведения электрофизиологического исследования для стратификации риска ВСС [34].

Клинические рекомендации по физической активности и занятиям спортом оценивают риски лиц с ПМК в отсутствие выраженной митральной регургии-

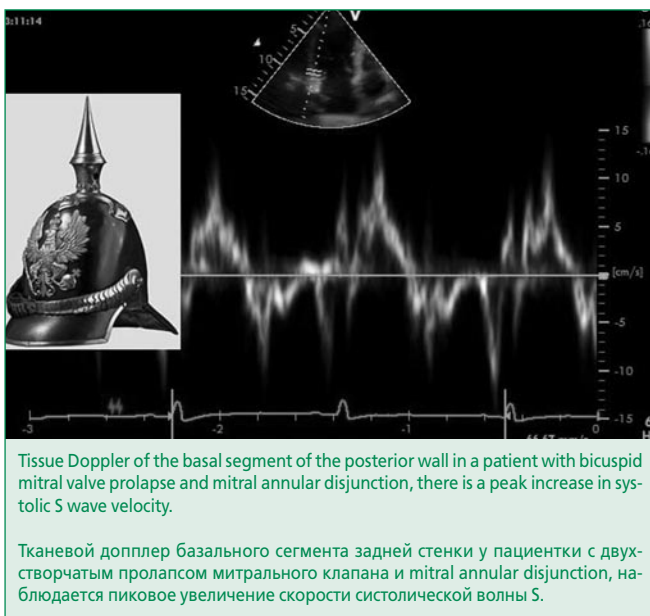


Figure 3. Left. Pickelhaube, a pointed metal helmet worn in the 19th and 20th centuries, mainly by members of the German armed forces. Right. Sign of Pickelhaube.

Рисунок 3. Слева. Pickelhaube, остроконечный металлический шлем, носившийся в XIX в XX веках, преимущественно военнослужащими германских вооруженных сил. Справа. Признак Pickelhaube.

тации как очень низкие [36]. Однако уже в этих рекомендациях имеются требования к проведению ЭКГ, холтеровскому мониторингованию и нагрузочной пробе, а у лиц с отрицательными зубцами Т в нижних отведениях и доказательством желудочковых аритмий – и МРТ для исключения фокального фиброза. Наличие двустворчатого ПМК, отрицательных зубцов Т в нижних отведениях, фиброза в нижней/боковой стенке, присутствие комплексных желудочковых аритмий и семейного анамнеза ВСС считаются достаточным для отстранения от конкурентных спортивных занятий [10,35].

Всё же, несмотря на относительно невысокие риски развития аритмогенного ПМК, наличие огромного числа пациентов с этим диагнозом определяет достаточно большое число лиц, находящихся в опасности по развитию ВСС. Поэтому у всех пациентов с установленным диагнозом ПМК требуется стратификация риска [5,10,11,36].

1. Лица с установленным диагнозом ПМК требуют оценки ЭКГ для выявления нарушений реполяризации и тщательной оценки наличия MAD.

2. Пациентам с ПМК и нарушениями реполяризации на ЭКГ в нижних/боковых отведениях необходимо проведение холтеровского мониторингования.

3. При наличии сомнительных данных относительно MAD на трансторакальной ЭХОКГ необходимо проведение чреспищеводной ЭХОКГ.

4. Лицам с ПМК с симптоматикой аритмии и характерными признаками на ЭКГ и холтеровском мониторинговании необходимо проведение МРТ для более точной оценки MAD и очагов фокального фиброза.

5. Присутствие маркеров аритмогенного ПМК, таких как MAD, нарушений реполяризации в нижней стенке и фиброза на МРТ требует тщательного наблюдения за состоянием ритма и профилактике ВСС. Лицам с ПМК и фокальным фиброзом по данным МРТ при подозрении на синкопе аритмического генеза для дальнейшей стратификации риска возможно проведение электрофизиологического исследования для последующего решения вопроса о целесообразности имплантации кардиовертера-дефибриллятора.

6. Кровным родственникам лиц с ПМК, перенесших эпизод или умерших в результате ВСС, необходимо провести генетический скрининг [5,10,11,36].

Остаётся до конца неясным, какую тактику ведения использовать у лиц с ПМК и умеренной регургитацией при наличии частых желудочковых экстрасистол? Нужно ли рассмотреть вариант оперативной коррекции ПМК для уменьшения аритмического бремени или предпочесть антиаритмическую терапию и/или радиочастотную абляцию аритмогенных очагов, либо даже имплантацию кардиовертера-дефибриллятора? Доказательная база по терапии и тактике ведения лиц с аритмогенным ПМК в настоящее время отсутствует. Лекарственная терапия пациентов с ПМК обычно подразумевает эмпирическое назначение бета-адреноблокаторов. Радиочастотная абляция аритмогенного субстрата может уменьшить аритмическую нагрузку, но не устраняет риски ВСС. Пластика или замена митрального клапана способны уменьшить перегрузку ЛЖ, но также не имеют доказательной базы относительно профилактики ВСС [20,27].

Закключение

Итак, ПМК в подавляющем большинстве числе случаев остаётся состоянием, имеющим доброкачественный прогноз с продолжительностью жизни, не отличающейся от здоровой популяции. Однако внутри общей популяции пациентов с ПМК необходимо выделять группы лиц, имеющих высокие риски развития сердечно-сосудистых осложнений. В первую очередь это лица с прогрессирующей миксоматозной дегенерацией створок и угрозой развития тяжёлых форм митральной регургитации. Другой группой пациентов с ПМК, требующих особого внимания, являются лица с MAD, нарушениями реполяризации и желудочковыми эктопиями на ЭКГ. Тщательное изучение анамнеза, проведение холтеровского мониторингования, нагрузочной пробы и МРТ необходимо для решения вопроса о тактике ведения таких пациентов. Для более точной стратификации рисков необходимо проведение рандомизированных исследований, которые позволят повысить эффективность проводимой терапии и улучшить прогноз в этой особой группе пациентов с ПМК.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

References / Литература

1. Barlow JB, Pocock WA. The significance of late systolic murmurs and mid-late systolic clicks. *Med State J.* 1963;12:76-7.
2. Criley JM, Lewis KB, Humphries JO, et al. Prolapse of the mitral valve: clinical and cine-angiographic findings. *Br Heart J.* 1966;28(4):488-96. DOI:10.1136/hrt.28.4.488.
3. Feigenbaum H. Acquired valvular heart disease. In: Feigenbaum H. *Echocardiography*. 5th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1995.
4. Levy D, Savage D. Prevalence and clinical features of mitral valve prolapse. *Am Heart J.* 1987;113(5):1281-90. DOI:10.1016/0002-8703(87)90956-2.
5. Mantegazza V, Volpato V, Gripari P, et al. Multimodality imaging assessment of mitral annular disjunction in mitral valve prolapse. *Heart.* 2020;107(1):25-32. DOI:10.1136/heartjnl-2020-317330.
6. Savage DD, Garrison RJ, Devereux RB, et al. Mitral valve prolapse in the general population. 1. epidemiologic features: the Framingham study. *Am Heart J.* 1983;106(3):571-6. DOI:10.1016/0002-8703(83)90704-4.
7. Freed LA, Levy D, Levine RA, et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med.* 1999;341(1):1-7. DOI:10.1056/NEJM199907013410101.
8. Martini B, Basso C, Thiene G. Sudden death in mitral valve prolapse with Holter monitoring-documented ventricular fibrillation: evidence of coexisting arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 1995;49(3):274-8. DOI:10.1016/0167-5273(95)02294-7.
9. Nalliah CJ, Mahajan R, Elliott AD, et al. Mitral valve prolapse and sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2019;105(2):144-51. DOI:10.1136/heartjnl-2017-312932.
10. Coutsoombas GV, Di Pasquale G. Mitral valve prolapse with ventricular arrhythmias: does it carry a worse prognosis? *Eur Heart J Suppl.* 2021;23(Suppl):E77-E82. DOI:10.1093/eurheartj/ehab096.
11. Siriam CS, Syed FF, Ferguson ME, et al. Malignant bileaflet mitral valve prolapse syndrome in patients with otherwise idiopathic out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(3):222-30. DOI:10.1016/j.jacc.2013.02.060.
12. Henle J. *Handbuch der systematischen Anatomie des Menschen*. v. 3 pt. 1. Germany: Vieweg; 1876.
13. Zimmerman J. The functional and surgical anatomy of the heart. *Ann R Coll Surg.* 1966;39(6):348-66.
14. McAlpine WA. *Heart and Coronary Arteries: An Anatomical Atlas for Clinical Diagnosis, Radiological Investigation, and Surgical Treatment*. New York, NY: Springer-Verlag; 1975.
15. Toh H, Mori S, Izawa Y, et al. Prevalence and extent of mitral annular disjunction in structurally normal hearts: comprehensive 3D analysis using cardiac computed tomography. *Eur Heart J Cardiovasc Imag.* 2021;22(6):614-22. DOI:10.1093/ehjci/jeab022.
16. Bharati S, Granston AS, Liebson PR, et al. The conduction system in mitral valve prolapse syndrome with sudden death. *Am Heart J.* 1981;101(5):667-70. DOI:10.1016/0002-8703(81)90235-0.
17. Hutchins GM, Moore GW, Skoog DK. The association of floppy mitral valve with disjunction of the mitral annulus fibrosis. *N Engl J Med.* 1986;314(9):535-40. DOI:10.1056/NEJM198602273140902.
18. Basso C, Marra MP, Rizzo S, et al. Arrhythmic Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Death. *Circulation.* 2015;132(7):556-66. DOI:10.1161/circulationaha.115.016291.
19. Deigaard LA, Skjølsvik ET, Lie ØH, et al. The mitral annulus disjunction arrhythmic syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(14):1600-9. DOI:10.1016/j.jacc.2018.07.070.
20. Bennett S, Thamman R, Griffiths T, et al. Mitral annular disjunction: a systematic review of the literature. *Echocardiography.* 2019;36(8):1549-58. DOI:10.1111/echo.14437.
21. van Wijngaarden AL, de Riva M, Hiemstra YL, et al. Parameters associated with ventricular arrhythmias in mitral valve prolapse with significant regurgitation. *Heart.* 2021;107(5):411-8. DOI:10.1136/heartjnl-2020-317451.
22. Han HC, Ha FJ, Teh AW, et al. Mitral valve prolapse and sudden cardiac death: a systematic review. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(23):e010584. DOI:10.1161/JAHA.118.010584.
23. Chivulescu M, Aabel E, Dejgaard L, et al. Cardiac Arrest in a Patient With Arrhythmic Mitral Valve Prolapse Syndrome. Multiple Possible Etiologies. *J Am Coll Cardiol Case Rep.* 2021;3(16):1769-73. DOI:10.1016/j.jaccas.2021.08.019.
24. Essayagh B, Iacuzio L, Civaia F, et al. Usefulness of 3-tesla cardiac magnetic resonance to detect mitral annular disjunction in patients with mitral valve prolapse. *Am J Cardiol.* 2019;124(11):1725-30. DOI:10.1016/j.amjcard.2019.08.047.
25. Shirobokikh OE, Bylova NA. Mitral valve prolapse and sudden cardiac death: who is in the risk group. *Russ Arch Inter Med.* 2016;3(29):25-9 (In Russ.) [Широбоких О. Е., Былова Н. А. Проллапс митрального клапана и внезапная сердечная смерть: кто в группе риска? Архив Внутренней Медицины. 2016;3(29):25-9]. DOI:10.20514/2226-6704-2016-6-3-25-29.
26. Bains S, Tester DJ, Asirvatham SJ, et al. A novel truncating variant in FLNC-encoded filamin C may serve as a proarrhythmic genetic substrate for arrhythmogenic bileaflet mitral valve prolapse syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(5):906-13. DOI:10.1016/j.mayocp.2018.11.028.
27. Muthukumar L, Rahman F, Jan M.F, et al. The Pickelhaube Sign: Novel Echocardiographic Risk Marker for Malignant Mitral Valve Prolapse Syndrome. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10(9):1078-80. DOI:10.1016/j.jcmg.2016.09.016.
28. Cipriani A, Baucé B. Ventricular arrhythmias in mitral valve prolapse: new explanations for an old problem. *Heart.* 2021;107(5):353-4. DOI:10.1136/heartjnl-2020-318086.
29. Haugaa K. Improving the imaging diagnosis of mitral annular disjunction. *Heart.* 2021;107(1):4-5. DOI:10.1136/heartjnl-2020-317667.
30. Villatore A, Sala S, Stella S, et al. Autoimmune Myocarditis and Arrhythmogenic Mitral Valve Prolapse: An Unexpected Overlap Syndrome. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2021;8(11):151. DOI:10.3390/jcdd8110151.
31. Constant D, Beaufils AL, Huttin O, Jobbe-Duval A, et al. Replacement myocardial fibrosis in patients with mitral valve prolapse: relation to mitral regurgitation, ventricular remodeling and arrhythmia. *Circulation.* 2021;143(18):1763-74. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050214.
32. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 2015;36(41):2793-867. DOI:10.1093/eurheartj/ehv316.
33. Lebedev DS, Mikhailov EN, Neminschiy NM, et al. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardias and sudden cardiac death. 2020 Clinical guidelines. *Russ J Cardiol.* 2021;26(7):4600 (In Russ.) [Лебедев Д. С., Михайлов Е. Н., Неминущий Н. М., и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020. Российский Кардиологический Журнал. 2021;26(7):4600]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4600.
34. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(14):e91-e220. DOI:10.1016/j.jacc.2017.10.054.
35. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2021;42(1):17-96. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa605.
36. Higuchi K, Bhargava M. Management of premature ventricular complexes. *Heart.* 2022;108(7):565-72. DOI:10.1136/heartjnl-2020-318628.

Сведения об Авторах / About the Authors

Кужель Дмитрий Анатольевич [Dmitriy A. Kuzhel]
eLibrary SPIN 1554-0903, ORCID 0000-0002-0264-2686
Матюшин Геннадий Васильевич [Gennadiy V. Matyushin]
eLibrary SPIN 2398-1156, ORCID 0000-0002-0150-6092

Савченко Елена Александровна [Elena A. Savchenko]
eLibrary SPIN 2742-2621, ORCID 0000-0003-4438-1434

Фибрилляция предсердий: маркер или фактор риска развития инсульта

Татарский Б.А.^{1*}, Напалков Д.А.²

¹ Научный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

Фибрилляция предсердий (ФП) тесно связана с риском инсульта, но сама обязательно ли данная ассоциация означает наличие причинно-следственной связи? Остается дискуссионным вопрос: является ли ФП ключевым фактором риска инсульта (то есть является ли он преимущественно кардиоэмболическим). С другой стороны, возможно, ФП является маркером риска, ассоциированным с предсердной недостаточностью, при которой сосуществует структурное и электрическое ремоделирование предсердий, что приводит как к клиническим проявлениям ФП, так и риску инсульта одновременно. Фибрилляция предсердий и инсульт неразрывно связаны с классической триадой Вирхова, объясняющей тромбоэмболические осложнения застоем крови в фибриллирующем левом предсердии. Эта концепция была подкреплена доказанной эффективностью пероральных антикоагулянтов с целью профилактики инсульта при ФП. Растущее признание роли предсердной кардиомиопатии и предсердного субстрата при развитии инсульта, связанном с ФП, а также инсульт, развивающийся в отсутствие ФП, привели к переосмыслению патогенетической модели кардиоэмболического инсульта. В ряде недавних исследований показано, что ФП является непосредственной причиной инсульта. Исследования, в которых сердечные имплантируемые устройства использовались для сбора данных о ФП, предшествующих инсульту, не показывали четкой временной взаимосвязи. Наличие ФП не является ни необходимым, ни достаточным для инсульта, что ставит под сомнение ранее не вызывавшую сомнения этиологическую роль ФП при сосудистом повреждении головного мозга. Известные факторы риска возникновения инсульта при наличии ФП также являются признанными факторами риска ишемического инсульта независимо от наличия ФП. Риск инсульта у пациентов с ФП в отсутствие факторов риска мало отличается от такового у пациентов без ФП. Данная работа посвящена попытке ответить на вопрос является ФП маркером или фактором риска развития ишемического инсульта.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, кардиоэмболический инсульт, предсердная кардиомиопатия.

Для цитирования: Татарский Б.А., Напалков Д.А. Фибрилляция предсердий: маркер или фактор риска развития инсульта. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2023;19(1):83-88. DOI:10.20996/1819-6446-2023-01-06.

Atrial Fibrillation: a Marker or Risk Factor for Stroke

Tatarsky B.A.^{1*}, Napalkov D.A.²

¹ Scientific Medical Research Center named after V.A. Almazova, St. Petersburg, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Atrial fibrillation (AF) is strongly associated with stroke risk, but an association by itself does not necessarily imply causation. The question remains whether AF is a risk factor for stroke and whether treatment that reduces the severity of AF will also reduce the burden of stroke. On the other hand, it is possible that AF is a risk marker associated with atrial insufficiency, in which structural and electrical atrial remodeling coexist, leading to the clinical manifestations of AF and the risk of stroke simultaneously. Atrial fibrillation and stroke are inextricably linked to the classic Virchow pathophysiology, which explains thromboembolism as blood stasis in a fibrillating left atrium. This concept has been reinforced by the proven efficacy of oral anticoagulants for the prevention of stroke in AF. However, a number of observations showing that the presence of AF is neither necessary nor sufficient for stroke cast doubt on the causal role of AF in vascular brain injury. The growing recognition of the role of atrial cardiomyopathy and the atrial substrate in the development of stroke associated with AF, as well as stroke without AF, has led to a rethinking of the pathogenetic model of cardioembolic stroke. A number of recent studies have shown that AF is a direct cause of stroke. Studies in which cardiac implantable devices have been used to collect data on pre-stroke AF do not appear to show a direct time relationship. The presence of AF is neither necessary nor sufficient for stroke, which casts doubt on the causal role of AF in cerebrovascular injury. Known risk factors for stroke in the presence of AF are also recognized risk factors for ischemic stroke, regardless of the presence of AF. The risk of stroke in patients with AF in the absence of risk factors differs little from that in patients without AF. This work is devoted to an attempt to answer the question whether AF is a marker or a risk factor for ischemic stroke.

Key words: atrial fibrillation, cardioembolic stroke, atrial cardiomyopathy.

For citation: Tatarsky B.A., Napalkov D.A. Atrial Fibrillation: a Marker or Risk Factor for Stroke. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2023;19(1):83-88. DOI:10.20996/1819-6446-2023-01-06.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): btat@mail.ru

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенная сердечная аритмия, возникающая у пациентов с целым рядом сердечно-сосудистых и некардиальных состояний и затрагивающая почти четверть

взрослой популяции на протяжении всей жизни. В следующие десятилетия прогнозируется значительный рост распространенности ФП во всем мире. С постарением населения риск ФП в течение жизни увеличивается до 1:3 для европейцев и 1:5 для афроамериканцев [1]. В Европе около 9 млн. человек в возрасте старше 55 лет страдают этой аритмией и предполагается, что в будущем это число возрастет к 2060 г. до 18

Received/Поступила: 11.05.2022

Accepted/Принята в печать: 19.05.2022

млн. [2]. На популяционном уровне ФП и инсульт неразрывно связаны между собой. Известно, что наличие ФП ассоциировано с увеличением риска инсульта, с двукратным увеличением смертности и высокими медицинскими затратами [3].

Связь ФП и инсульта

ФП и инсульт неразрывно связаны с классической триадой Вирхова, объясняющей тромбоэмболические осложнения застоем крови в фибриллирующем левом предсердии (ЛП). Основные предикторы инсульта используются для принятия решения о необходимости назначения пациентам с ФП пероральных антикоагулянтов: антагонистов витамина К или прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК). Эти предикторы используются в главных шкалах стратификации риска, таких как CHA₂DS₂-VASc (застойная сердечная недостаточность, гипертензия, возраст ≥ 75 лет, сахарный диабет, наличие в анамнезе инсульта/транзиторной ишемической атаки или тромбоэмболических осложнений, сосудистые заболевания, возраст 65-74 года и пол) [4]. Поскольку число баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc является важным прогностическим фактором риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП, в основных согласительных документах рекомендуется использовать данную шкалу для оценки риска инсульта у пациентов с ФП и начала лечения ПОАК у мужчин с 1 баллом и выше и у женщин при 2 баллах и выше. Это положение было подкреплено результатами рядом высококачественных рандомизированных исследований, многочисленных наблюдательных исследований, мета-анализов и регистров, продемонстрировавших высокую эффективность ПОАК для профилактики инсульта при ФП [5]. Следует отметить, что, на сегодняшний день только назначение оральных антикоагулянтов для предупреждения тромбоэмболических осложнений, ассоциированных с ФП, продемонстрировало улучшение исходов и снижение смертности [6,7].

Долгое время считалось, что выраженная связь между наличием ФП и поражением сосудов головного мозга напрямую вызвана застоем крови в фибриллирующем ЛП, что приводит к образованию тромба и последующей эмболии в мозг [8,9]. Важно отметить, что представленные факторы риска возникновения инсульта при наличии ФП также являются признанными факторами риска ишемического инсульта независимо от наличия ФП. Риск инсульта у пациентов с ФП в отсутствие факторов риска мало отличается от такового у пациентов без ФП. Следовательно, патогенетические механизмы, связывающие ФП с инсультом, нельзя свести только к нарушению сократительной функции ЛП, приводящей к возникновению и дальнейшего смещения тромбов в ушке ЛП, обусловленных стазом крови и эмболизацией мозга. Установлено, что иные

механизмы, помимо исключительно стаза, способствуют развитию тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП, включая эндотелиальную дисфункцию, патологический характер тока крови в ушке ЛП, прокоагулянтные свойства крови, воспаление, нейрогормональные факторы и структурную патологию миокарда предсердий [10,11].

Вполне вероятно, что ФП является фактором риска ишемического инсульта, но не обязательно его прямой причиной. Четкая причинно-следственная взаимосвязь между наличием ФП и ишемическим инсультом ставится под сомнение в связи с сообщениями об временной диссоциации между церебральными тромбоэмболическими событиями и пароксизмами ФП или высокочастотной предсердной тахикардией, обнаруживаемой с помощью имплантируемых устройств (петлевого регистратора или кардиостимулятора). Так в исследовании ASSERT (Asymptomatic Atrial Fibrillation and Stroke Evaluation in Pacemaker Patients and the Atrial Fibrillation Reduction Atrial Pacing Trial) изучали временную связь между субклиническими эпизодами ФП и инсультами у пациентов при постоянном мониторинге ритма с помощью имплантированных устройств [12]. Авторы отметили, что эпизоды ФП выявлялись в течение 30 дней до инсульта только у 8% пациентов, а у 16% пациентов, перенесших инсульт, первый эпизод ФП возникал после инсульта. Похожее отсутствие временной связи между возникновением ФП и инсультом было отмечено исследователями в исследовании IMPACT (IMPACT of BIOTRONIK Home Monitoring Guided Anticoagulation on Stroke Risk in Patients with ICD and CRT-D Devices) [13], где одним из возможных объяснений отсутствия явной временной связи между ФП и инсультом сводилось к наличию дополнительных факторов, связанных с предсердной кардиомиопатией, таких как нарушенная сократимость предсердий и нарушенная функция эндотелия предсердий. Все перечисленное является важнейшими факторами, способствующими возникновению инсульта, при которых наличие ФП необязательно. По сравнению к результатам исследования ASSERT и IMPACT, в другом исследовании отмечалось развитие инсульта в течение 30 дней после пароксизма ФП, продолжительностью несколько часов [14].

Считается, что антикоагулянтную терапию можно начинать независимо от зарегистрированной ФП при наличии высокого показателя CHA₂DS₂-VASc [15]. Кроме того, в этой публикации было высказано мнение, что при наличии более 6 баллов по данной шкале частота инсульта была высокой независимо от наличия ФП, а риск инсульта у пациентов с ФП в отсутствие других факторов риска мало отличается от такового у пациентов без ФП. В другой работе вновь звучит предположение, что иные механизмы, помимо исключи-

тельно стаза, способствуют развитию тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП [16].

Полученные данные показывают, что не представляется возможным полностью объяснить взаимосвязь наличия ФП и развития инсульта. В исследованиях, демонстрирующих взаимосвязь между субклинической ФП и инсультом, приблизительно у одной трети пациентов с ФП и инсультом отсутствовали признаки ФП до инсульта и только после инсульта впервые регистрировалась ФП [17-19]. Лишь небольшая часть пациентов с инсультом имела ФП в течение 30 дней до инсульта [19].

Есть два возможных объяснения временной диссоциации между ФП и инсультом. Во-первых, связь между ФП и инсультом может отражать остаточное смешение общих факторов сосудистого риска (хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, старение, сахарный диабет, сосудистые заболевания и некоторые другие), которые более распространены при ФП. Таким образом, некоторые инсульты до дебюта ФП могут быть результатом атеросклероза крупных артерий и артериальной эмболизации или окклюзии мелких сосудов головного мозга, вызванной артериальной гипертензией. Во-вторых, ФП *de-novo* после инсульта может быть «запаздывающим» маркером тромбогенного субстрата ЛП [20]. Предварительный вывод из результатов этих исследований позволяет предположить, что ФП – это всего лишь симптом предсердной кардиомиопатии, которая даже при синусовом ритме увеличивает риск тромбоэмболии.

Предсердная миопатия

Маркеры предсердной миопатии, такие как увеличение ЛП, нарушение механической функции, повреждение миоцитов и фиброз, были связаны с риском инсульта независимо от ФП. Эти два объяснения не исключают друг друга. Требуется дальнейшие исследования для определения их относительной роли, но сильную связь между ФП и инсультом нельзя объяснить только аритмией. Шкала CHA₂DS₂-VASc обычно используется для стратификации риска инсульта у пациентов с ФП, но эта же шкала отражает риски пациентов без ФП [21]. Авторы делают вывод о том, что настоящим триггером инсульта может быть патологический субстрат предсердий, а не сам предсердный ритм. Можно заключить, что общие факторы, представленные в шкале CHA₂DS₂-VASc, либо патологические состояния предсердий могут предрасполагать к церебральной эмболии.

Если ФП является прямой причиной инсульта вследствие электрической нестабильности предсердий, что приводит к стазу крови, эндотелиальной дисфункции и гиперкоагуляции и, как следствие, тромбозу, то вос-

становление синусового ритма может приводить к реверсии риска. А поддержание синусового ритма будет снижать частоту инсульта, что не нашло подтверждения, например, после проведения катетерной абляции: даже успешная ликвидация ФП путем абляции не останавливает прогрессирование фиброза, что свидетельствует о том, что патологический субстрат в предсердиях не является исключительно следствием аритмии [22].

Однако если ФП является маркером состояния соматической тяжести заболевания, то предсердные изменения (электрические и структурные), отражают основную процесс болезни [23]. Субстрат предсердия приводит к соответствующему усилению стаза и гиперкоагуляции, что влияет на образование сгустков в левом предсердии, в частности, в его ушке, и в других местах. Таким образом, понимание патофизиологии ФП эволюционировало от предположения о ФП как о статичном заболевании до признания ФП как прогрессирующей фибровоспалительной атриомиопатии, обусловленной непрерывной положительной обратной связью между электрической и структурной реконструкцией.

Если бы одной ФП было достаточно для развития тромбоэмболических осложнений, то они бы возникали вне зависимости от других известных факторов риска. Однако пациенты с клинической формой ФП, но без сосудистых факторов риска не имеют более высокого риска ишемического инсульта, чем пациенты без ФП [24], в то время как в группе пациентов с клинической ФП и другими сосудистыми факторами риска увеличивается риск инсульта. Имеются данные о значительном взаимодействии системного субстрата и ФП в риске инсульта. Шкала CHA₂DS₂-VASc, суммирующая бремя системных сосудистых факторов риска, изменяет связь между ФП и инсультом [25]. Наличие такой модификации эффекта предполагает, что одной ФП недостаточно для тромбоэмболических осложнений и что для их развития необходимо своего рода взаимодействие между ФП, системным субстратом и гиперкоагуляцией.

Фундаментальной характеристикой анатомических нарушений, связанных с ФП, является фиброз, который рассматривается как патологический субстрат для ФП и других предсердных нарушений возбудимости и проводимости (синдром слабости синусового узла, предсердные тахикардии и атриовентрикулярные блокады). Фиброз является следствием нарушения равновесия между распадом и накоплением сердечного внеклеточного матрикса, что представляет собой неспецифический ответ на некроз или апоптоз кардиомиоцитов [15].

Аномальный субстрат может приводить к нарушениям потенциала действия/свойств ионных каналов,

внутриклеточного обмена Ca^{2+} , свойств межклеточного взаимодействия и вегетативной регуляции через соседние ганглии. Электрофизиологические изменения, многие из которых обнаруживаются на поверхностной ЭКГ, могут быть более специфичными: симптом Байеса, удлинение зубца Р или интервала PR или чрезмерная наджелудочковая эктопическая активность. Функция левого предсердия и бустерной помпы может быть нарушена, микрососудистая функция нарушена, а сложная трехмерная структура может измениться даже при «одиночной ФП». Было высказано предположение, что специфическая «фиброзная кардиомиопатия предсердий» является общим патологическим знаменателем всех форм ФП и является следствием первичного процесса кардиомиопатии, независимого от аритмии [26].

Хотя вклад кардиомиопатии предсердий в развитие тромбоэмболии, связанной с ФП, хорошо известен [27], в настоящее время выясняется, что кардиомиопатия предсердий может быть вовлечена в тромбоэмболию из левого предсердия в отсутствие ФП. Гипотеза предсердной миопатии предполагает, что наличие фиброза предсердий повышает риск тромбоэмболических осложнений независимо от предсердного ритма [28,15]. Фиброз предсердий может быть визуализирован и количественно измерен при МРТ сердца с поздним усилением гадолинием, но может также проявляться в виде дилатации предсердий, снижения систолической функции предсердий [29]. Сходным образом, было доказано, что уровень натрийуретических пептидов и тропонинов в сыворотке (маркеров стресса и повреждения миоцитов, соответственно) является хорошим предиктором развития тромбоэмболического инсульта при ФП [30].

Термин «предсердная кардиомиопатия» служит для описания особой формы первичного заболевания обоих предсердий, характеризующихся распространенным фиброзом как субстратом, лежащим в основе предсердных аритмий и тромбоэмболических осложнений. С развитием методов выявления предсердного фиброза термин стал применяться при описании фиброзных изменений в предсердиях, развивающихся у пациентов с различной сопутствующей патологией, связанной с ФП и старением. Развитие методов неинвазивных визуализирующих методов исследования сердца позволило проводить диагностику, установление местонахождения и количественную оценку фиброза предсердий, что коррелирует с частотой наличия и общей тяжестью аритмии на протяжении времени и с соответствующими исходами, такими как инсульт [31].

Предсердная кардиомиопатия возникает в результате прогрессирующего ремоделирования предсердий из-за старения и растяжения. Растяжение предсердий является следствием перегрузки давлением и/или объемом из-за факторов риска и сопутствующих за-

болеваний, что в конечном итоге вызывает дилатацию, дисфункцию и фиброз предсердий, то есть кардиомиопатию предсердий [32]. При развитии ФП кардиомиопатия предсердий еще в большей степени ухудшается. Из-за основных факторов риска и сопутствующих заболеваний развивается общая кардиомиопатия, включая поражение желудочков [33]. Таким образом, углубленный поиск факторов риска и сопутствующих заболеваний является ключевым не только для предотвращения госпитализаций, но и для предотвращения серьезных церебральных и сердечно-сосудистых событий, возникающие в результате кардиомиопатии.

Потенциально важным средством для практического применения концепции предсердной кардиомиопатии была бы клинически применимая система классификации. В 2016 году European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) и Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiacay Electrofisiologia (SOLAECE) в сотрудничестве с American College of Cardiology и American Heart Association [26] представили консенсус, отражающий солидарное мнение экспертов для определения понятия предсердная кардиомиопатия и рассмотрения влияния предсердных кардиомиопатий на ведение аритмий и инсульт. По мнению экспертов под термином предсердная кардиомиопатия понимается любое сочетание структурных, архитектурных, сократительных или электрофизиологических изменений, повреждающих предсердия, с возможностью для возникновения клинически значимых проявлений. Отличие от термина «аритмогенная кардиомиопатия» заключается в том, что он предполагает наличие негативных проявлений, которые могут быть независимыми от предсердных аритмий. Представляется, что риск инсульта, вследствие предсердной кардиомиопатии, не всегда связан с наличием ФП. Вторым отличием является то, что идея ремоделирования предсердий включает понятие о том, что предсердия были нормальными до того, как они были подвергнуты ремоделированию в ходе некоего активного, предположительно внешнего процесса.

В настоящем документе предложена рабочая схема гистологической/патофизиологической классификации предсердных кардиомиопатий. Данная система относит предсердные кардиомиопатии в 4 "EHRA" группы (E: EHRA, HR: HRS, A: APHRS и S: SOLAECE): (а) кардиомиоцит-зависимые; (б) фибробласт-зависимые; (в) смешанные; (г) не связанные с отложениями коллагена в соответствии с их гистопатологическими характеристиками на основании преобладающих патологических проявлений. Такая простая классификация может позволить выявить первичную патологию при разнообразных клинических состояниях. Ряд проблем ограничи-

вает практическое клиническое применение этой классификации: (а) поскольку эта система основана на гистологических данных, технически необходимо иметь образцы ткани предсердий для точного отнесения каждого конкретного пациента к одной из групп, что достаточно проблематично; (б) имеется значительное взаимное перекрытие между различными классами по классификации EHRA внутри каждой этиологической группы предсердной кардиомиопатии. Так, у большинства предсердных кардиомиопатий имеются признаки нескольких классов: только одна из них (амилоидоз) относится к единственному классу. Таким образом, для большинства типов предсердной кардиомиопатии невозможно однозначно отнести пациента к определенному классу по классификации EHRA без наличия данных гистологического исследования. Наконец, отсутствуют четкие позиции плана действий, исходящих из классификации, даже если пациент однозначно отнесен к одному из 4 классов; неясно, что следует делать в этой информации. Подводя итог вышеизложенному, следует заключить, что разработка полноценной практической классификации потребует многочисленных консультаций, солидарных мнений и дальнейших исследований.

Тромбогенная кардиомиопатия (предсердная миоопатия предсердий), приводящая к развитию инсульта независимо от ФП, имеет важные последствия для лечения ишемического инсульта, который выглядит эмболическими, но не имеют идентифицируемого источника эмболии [34]. Миопатией предсердий может объяснить значительную часть инсультов, которые в настоящее время классифицируются как ESUS (эмболический инсульт из неуточненного источника). Накопление доказательств связи предсердной миоопатии и системных эмболий позволяет предположить, что многие случаи ESUS, на самом деле, могут быть кардиоэмболическими инсультами. Этиологической гетерогенностью ESUS может объясняться отсутствие преимуществ прямых оральных антикоагулянтов в исследованиях у пациентов с ESUS. Два крупных рандомизированных клинических исследования показали, что терапия ПОАК не снижает рецидивов инсульта после ESUS [35,36].

Все чаще признается, что эти испытания дали нейтральные результаты, потому что ПОАК не принесли пользы в большой группе пациентов с нестенозирующими атеросклеротическими бляшками. Учитывая тесную связь между миоопатией предсердий и ФП и доказанную пользу антикоагулянтов для профилактики инсульта при ФП, вероятно, что антикоагулянты также могут снизить риск инсульта при миоопатии предсердий

без ФП. Так, постфактуальные (post hoc) подгрупповые анализы двух рандомизированных клинических испытаний, не выявивших общей пользы, позволяют предположить, что ПОАК уменьшают рецидив инсульта у пациентов с маркерами предсердной миоопатии [37,38]. Эта гипотеза проспективно проверяется в продолжающемся исследовании ARCADIA, в котором участвует только пациенты с ESUS и доказанной предсердной миоопатией [39].

Представленные данные позволяют предположить, что ФП является как независимым фактором риска тромбоземболии из ЛП, так и маркером основного тромбогенного субстрата, приводящего к эмболическим осложнениям независимо от ФП. Не исключено, что потребуются изменения концептуальной модели с меньшим акцентом на аритмию и с большим – на предсердный субстрат/кардиомиопатию, вызывающую сосудистое повреждение головного мозга как при наличии, так и в отсутствии ФП. В зависимости от клинического профиля предсердной кардиомиопатии на первый план могут выходить ее тромботические или аритмические проявления.

Заключение

В заключение следует отметить, что атриопатии — достаточно часто встречающаяся, но клинически все еще недооцениваемая патология, для которой характерны механическая и электрическая дисфункции предсердий, структурная перестройка (фиброз), прокоагуляционный статус и предсердная эндотелиальная дисфункция. Достижения в области электрофизиологии сердца и его визуализации улучшили понимание очень сложной анатомии и функции предсердий, выявив первостепенное значение предсердий в оптимальной работе сердца. Остается неясным, может ли какая-либо комбинация электрических, структурных и клинических свойств обуславливать целесообразность антикоагулянтной терапии до того, как выявлена ФП. В настоящее время отсутствуют данные в пользу проведения антикоагулянтной терапии на основании структурных или функциональных нарушений в предсердиях без наличия выявленной ФП. Использование атриопатических признаков для оценки высокого риска ТЭО и необходимости проведения антикоагулянтной терапии у пациентов с предсердной кардиомиопатией должны быть изучены в рамках в проспективных рандомизированных многоцентровых исследованиях.

Relationships and Activities. None.

Отношения и Деятельность. Нет.

References / Литература

1. Di Carlo Bellino L, Zaninelli F, Baldereschi A, et al. Fibrillazione Atriale in Italia. Prevalence of atrial fibrillation in the Italian elderly population and projections from 2020 to 2060 for Italy and the European Union: the FAI Project. *Europace*. 2019;21(10):1468-75. DOI:10.1093/eurheartj/ehz411
2. Sumeet S, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837-47. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
3. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJW, et al. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century *Int J Cardiol*. 2013;167(5):1807-24. DOI:10.1016/j.ijcard.2012.12.093.
4. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612.
5. Cowan J, Wu J, Hall M, et al. A 10 year study of hospitalized atrial fibrillation-related stroke in England and its association with uptake of oral anticoagulation. *Eur Heart J*. 2018;39(32):2975-83. DOI:10.1093/eurheartj/ehy411
6. Freedman B. Major progress in anticoagulant uptake for atrial fibrillation at last: does it translate into stroke prevention? *Eur Heart J*. 2018;39(32):2984-86. DOI:10.1093/eurheartj/ehy487.
7. Chamberlain AM, Gersh BJ, Alonso A, et al. Decade-long trends in atrial fibrillation incidence and survival: a community study. *Am J Med*. 2015;128(3):260-7.e1. DOI:10.1016/j.amjmed.2014.10.030.
8. Marucci M, Lip GYH, Nieuwlaar R, et al. Stroke and bleeding risk co-distribution in real-world patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Am J Med*. 2014;127(10):979-86.e2. DOI:10.1016/j.amjmed.2014.05.003.
9. Olesen JB, Lip GYH, Lindhardsen J, et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: a net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2011;106(4):739-49. DOI:10.1160/TH11-05-0364
10. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;129(8):837-47. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
11. Singer DE, Chang Y, Borowsky LH, et al. A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(3):e000250. DOI:10.1161/JAHA.113.000250.
12. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, et al., ASSERT Investigators. Temporal relationship between sub-clinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation* 2014;129(21):2094-9. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007825.
13. Martin DT, Bersohn MM, Waldo AL, et al. IMPACT Investigators. Randomized trial of atrial arrhythmia monitoring to guide anticoagulation in patients with implanted defibrillator and cardiac resynchronization devices. *Eur Heart J*. 2015;36(26):1660-8. DOI:10.1093/eurheartj/ehv115.
14. Turakhia MP, Ziegler PD, Schmitt SK, et al. Atrial fibrillation burden and short-term risk of stroke: case-crossover analysis of continuously recorded heart rhythm from cardiac electronic implanted devices. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(5):1040-7. DOI:10.1161/CIRCEP.114.003057.
15. Kottkamp H. Fibrotic atrial cardiomyopathy: a specific disease/syndrome supplying substrates for atrial fibrillation, atrial tachycardia, sinus node disease, AV node disease, and thromboembolic complications. *J Cardiovasc. Electrophysiol*. 2012;23(7):797-9. DOI:10.1111/j.1540-8167.2012.02341.x.
16. Alkhouli M, Alqahtani F, Aljohani S, et al. Burden of atrial fibrillation-associated ischemic stroke in the United States. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4:618-625. DOI:10.1016/j.jacep.2018.02.021.
17. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GYH. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation*. 2012;125:2298-2307. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055079.
18. Glotzer TV, Daoud EG, Wyse GD, et al. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol*. 2009;2:474-480. DOI:10.1161/CIRCEP.109.849638.
19. Suzuki T, Yamazaki T, Ogawa S, et al. Echocardiographic predictors of frequency of paroxysmal atrial fibrillation (AF) and its progression to persistent AF in hypertensive patients with paroxysmal AF: results from the Japanese Rhythm Management Trial II for Atrial Fibrillation (J-RHYTHM II Study). *HeartRhythm*. 2011;8(12):1831-6. DOI:10.1016/j.hrthm.2011.07.035.
20. Ganesan AN, Chew DP, Hartshorne T, et al. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Heart J* 2016;37;20:1591-1602. DOI:10.1093/eurheartj/ehw007.
21. Darlington A, McCauley MD. Atrial Cardiomyopathy: An Unexplored Limb of Virchow's Triad for AF. *Stroke Prophylaxis*. 2020;7:Art11 DOI:org/10.3389/fcvm.2020.00011.
22. Teh AW, Kistler PM, Lee G, et al. Long-term effects of catheter ablation for lone atrial fibrillation: Progressive atrial electroanatomic substrate remodeling despite successful ablation. *Heart Rhythm*. 2012;9:473-80. DOI:10.1016/j.hrthm.2011.11.013.
23. Tandon K, Tirschwell D, Longstreth WT, et al. Embolic stroke of undetermined source correlates to atrial fibrosis without atrial fibrillation. *Neurology*. 2019;93:e381-e387. DOI:10.1212/WNL.0000000000000782.
24. Chao TF, Liu CE, Chen SY, et al. Atrial fibrillation and the risk of ischemic stroke: does it still matter in patients with a CHA2DS2-VASc score of 0 or 1? *Stroke*. 2012;43:2551-2555 DOI:10.1161/STROKEAHA.112.667865.
25. Ganesan AN, Chew DP, Hartshorne T, et al. The impact of atrial fibrillation A type on the risk of thromboembolism, mortality and bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Heart J*. 2016;37;20:1591-1602. DOI:10.1093/eurheartj/ehw007.
26. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al. EHRA/HRS/APHS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Heart Rhythm*. 2017;14(1):e3-e40. DOI:10.1016/j.hrthm.2016.05.028.
27. Goldberger J, Arora R, Green D, et al. Evaluating the atrial myopathy underlying atrial fibrillation: identifying the arrhythmogenic and thrombotic substrate. *Circulation*. 2015;132:278-291. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016795.
28. Kottkamp H. Human atrial fibrillation substrate: towards a specific fibrotic atrial cardiomyopathy. *Eur. Heart J*. 2013;34:2731-2738 DOI:10.1093/eurheartj/ehz194.
29. Nattel S, Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2335-45. DOI:10.1016/j.jacc.2014.02.555.
30. Santulli G, Iaccarino C, De Luca N, et al. Atrial fibrillation and microRNAs. *Front Physiol*. 2014;5:15. DOI:10.3389/fphys.2014.00015.
31. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA*. 2014;311:498-506. DOI:10.1001/jama.2014.3.
32. Kloosterman M, Oldgren J, Conen D, et al. Characteristics and outcomes of atrial fibrillation in patients without traditional risk factors: a RE-LY AF registry analysis. *Europace*. 2020;22:870-877. DOI:10.1093/eurheartj/ehz360.
33. Wijesurendra RS, Liu A, Eichhorn C, et al. Lone atrial fibrillation is associated with impaired left ventricular energetics that persists despite successful catheter ablation. *Circulation*. 2016;134:1068-1081. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022931.
34. Ntaios G. Embolic stroke of undetermined source: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:333-340. DOI:10.1016/j.jacc.2019.11.024.
35. Hart RG, Sharma M, Mundt H, et al. NAVIGATE ESUS Investigators. Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med*. 2018;378(23):2191-201. DOI:10.1056/NEJMoa1802686.
36. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, et al. Committee R-SES and Investigators. Dabigatran for prevention of stroke after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1906-17. DOI:10.1056/NEJMoa1813959.
37. Healey JS, Gladstone DJ, Swaminathan B, et al. Recurrent stroke with rivaroxaban compared with aspirin according to predictors of atrial fibrillation: secondary analysis of the NAVIGATE ESUS randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2019;76(7):764-73. DOI:10.1001/jamaneurol.2019.0617.
38. Longstreth WT, Kronmal RA, Thompson JLP, et al. Amino terminal pro-B-type natriuretic peptide, secondary stroke prevention, and choice of antithrombotic therapy. *Stroke*. 2013;44(3):714-9. DOI:10.1161/STROKEAHA.112.675942.
39. Kamel H, Longstreth W, Tirschwell D, et al. The Atrial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke randomized trial: rationale and methods. *Int J Stroke*. 2019;14(2):207-14. DOI:10.1177/1747493018799981.

Сведения об Авторах / About the Authors

Татарский Борис Алексеевич [Boris A. Tatarsky]

eLibrary SPIN 1406-8149, ORCID 0000-0001-7303-9756

Напалков Дмитрий Александрович [Dmitry A. Napalkov]

eLibrary SPIN 2894-5010, ORCID 0000-0001-6241-2711

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Случай успешного медикаментозного лечения желудочковой тахикардии у пациента с ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью

Рыньгач Е.А.¹, Татаринова А.А.¹, Жабина Е.С.^{1*}, Жданова О.Н.², Трешкур Т.В.¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

У пациентов с ишемической болезнью сердца патогенетические механизмы возникновения нарушений ритма, в том числе желудочковых аритмий высоких градаций (вплоть до неустойчивой желудочковой тахикардии), могут существенно различаться. Поэтому характеристики желудочковых нарушений ритма необходимо рассматривать по совокупности данных с учетом всех имеющихся особенностей. В настоящей работе отражена важность персонализированного подхода к тактике ведения пациента с ишемической болезнью сердца, перенесенным 18,5 лет тому назад обширным инфарктом миокарда с последующими маммаро-коронарным шунтированием, аневризмэктомией и формированием сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса, у которого желудочковые аритмии возникли на фоне стабильного течения ишемической болезни, но после эмоционального стресса. Расширенное обследование, а также детальное изучение характера желудочковых нарушений ритма, позволило определить главный провоцирующий их фактор, и подобрать индивидуализированное патогенетическое лечение с хорошим антиаритмическим результатом, сохраняющимся в течение нескольких лет наблюдения. Пациентам с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью после исключения ишемического и симпатозависимого характера желудочковой эктопии в качестве дополнительного обследования может быть рекомендовано проведение ментальных проб и психологического анкетирования с целью оценки вклада психоэмоционального фактора в аритмогенез. Считать, что все желудочковые аритмии у больных ишемической болезнью сердца носят ишемический характер некорректно, а в некоторых клинических ситуациях даже ошибочно.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, желудочковая аритмия, неустойчивая желудочковая тахикардия, вегетативная нервная система, центральная нервная система, сердечная недостаточность.

Для цитирования: Рыньгач Е.А., Татаринова А.А., Жабина Е.С., Жданова О.Н., Трешкур Т.В. Случай успешного медикаментозного лечения желудочковой тахикардии у пациента с ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2023;19(1):89-95. DOI:10.20996/1819-6446-2023-02-05.

A Case of Successful Medical Treatment of Ventricular Tachycardia in a Patient With Ischemic Heart Disease and Heart Failure

Ryngach E.A.¹, Tatarinova A.A.¹, Zhabina E.S.^{1*}, Zhdanova O.N.², Treshkur T.V.¹

¹ Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia

² Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

The pathogenetic mechanisms of arrhythmias, including high-grade ventricular arrhythmias (including non-sustained ventricular tachycardia), in patients with coronary heart disease may be different. Therefore, the characteristics of ventricular arrhythmias must be considered based on the totality of data, taking into account all the available features. The importance of a personalized approach to the management of a patient with coronary heart disease who had extensive myocardial infarction 18.5 years ago, followed by mammary coronary artery bypass grafting, aneurysmectomy and the development of heart failure with a low ejection fraction, in whom ventricular arrhythmias occurred against the background of a stable course of coronary disease, but after emotional stress, is reflected in this work. An extended examination, as well as a detailed study of the nature of ventricular arrhythmias, made it possible to determine the main provoking factor and select an individualized pathogenetic treatment with a good antiarrhythmic result that persists for several years of observation. Conducting mental tests and psychological questioning can be recommended for patients with coronary heart disease and chronic heart failure as an additional examination to assess the contribution of the psycho-emotional factor to arrhythmogenesis after excluding the ischemic and sympathetic nature of ventricular ectopia. It is incorrect to consider that all ventricular arrhythmias in patients with coronary heart disease are ischemic in nature, and in some clinical situations this statement is even erroneous.

Keywords: ischemic heart disease, ventricular arrhythmia, unstable ventricular tachycardia, autonomic nervous system, central nervous system, heart failure.

For citation: Ryngach E.A., Tatarinova A.A., Zhabina E.S., Zhdanova O.N., Treshkur T.V. A Case of Successful Medical Treatment of Ventricular Tachycardia in a Patient With Ischemic Heart Disease and Heart Failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2023;19(1):89-95. DOI:10.20996/1819-6446-2023-02-05.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): zhabina-ekaterina@mail.ru

Received/Поступила: 26.01.2022

Accepted/Принята в печать: 03.02.2022

Введение

Доказано, что в большинстве случаев внезапной смерти в связи с фатальными аритмиями основным пусковым фактором являются желудочковые эктопические комплексы (ЖЭК) (до 90%) [1-2]. Однако вопрос о том, какие именно желудочковые аритмии (ЖА) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) наиболее опасны и какое лечение аритмии оптимально в каждом конкретном случае, до сих пор является предметом дискуссии [3]. Наиболее уязвимой группой принято считать пациентов с желудочковой тахикардией (ЖТ), перенесенным инфарктом миокарда (ИМ), осложнившимся хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (СННФВ) [4]. При определенном сочетании этих факторов риска в качестве первичной профилактики внезапной смерти рекомендуется имплантация кардиовертера-дефибрилятора [5].

Хотя ЖА регистрируются у большинства больных ИБС (до 99%), они очень вариабельны как по количеству, так и по качественным характеристикам, и поэтому их прогностическая значимость неодинакова. По-прежнему наиболее опасными считаются парные и полиморфные ЖЭК, а также ЖА большей комплексности. Вместе с тем, нельзя забывать, что для дифференцированного подхода к ведению больных с аритмией, помимо количественных и качественных её характеристик, важно учитывать и фоновую клиническую ситуацию в момент возникновения ЖА. Так, желудочковые нарушения ритма, ассоциированные с ишемией миокарда в сочетании с сопутствующей гиперсимпатикотонией, что по совокупности снижает порог фибрилляции желудочков, требуют незамедлительного пересмотра антиангинального лечения, включая инвазивные методы. Однако аритмии у больных ИБС могут быть не только ишемического генеза. Накопилось много данных о влиянии психогенных факторов, в частности, как острого, так и хронического стресса, на аритмогенный потенциал миокарда, что в первую очередь связано с влиянием изменения активности вегетативной и центральной нервной системы и, несомненно, может быть провоцирующим фактором в развитии ЖА, вплоть до фатальных [6-8].

В литературе нам не встретились классификации ЖА, учитывающие в полной мере все известные провоцирующие факторы, в том числе физический или эмоциональный стресс и их сочетание.

Многочисленные рекомендации по обследованию пациентов с ИБС и ЖА не всегда оптимальны для выбора последующей персонализированной терапии, что настоятельно требует пересмотра имеющихся алгоритмов [5].

Цель настоящего сообщения – на примере многолетнего проспективного наблюдения за пациентом с

ИБС, перенесенным ИМ и СННФВ, осложнившимся ЖА высоких градаций, показать значение индивидуализированного подхода к обследованию и выбору лечебной тактики.

Клинический случай

Больной А. 64 лет обратился в Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (в дальнейшем: Центр) в марте 2013 г. с жалобами на плохо переносимые ощущения сердцебиения, перебоев в работе сердца, нарушение сна и повышенную утомляемость, появившиеся 6 мес назад. Во время мониторингирования электрокардиограммы (ЭКГ) зарегистрированы следующие ЖА: одиночные ЖЭК, включая полиморфные, парные и эпизоды неустойчивой ЖТ в патологическом количестве, преимущественно в дневное время, что послужило поводом для госпитализации.

Из анамнеза: дебют ИБС в 2003 г. с острого ИМ передней стенки левого желудочка (ЛЖ), осложнившегося полной блокадой левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) и аневризмой ЛЖ. Тогда же были выполнены коронароангиография и вентрикулография, по результатам которых проведены маммаро-коронарное шунтирование передней межжелудочковой артерии и аневризмэктомия ЛЖ с эндовентрикулопластикой. На протяжении последующих 9,5 лет самочувствие пациента было удовлетворительным. Он работал заведующим кафедрой в крупном университете, с нагрузкой – физической и эмоциональной справлялся успешно. Принимал ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторы, статины, антиагреганты, антагонисты рецепторов ангиотензина II, антагонисты альдостерона, диуретики.

Впервые вышеописанные жалобы появились после эмоционального стресса в октябре 2012 г. По результатам суточного мониторингирования ЭКГ зарегистрировано 9430 одиночных полиморфных ЖЭК, 1540 парных ЖЭК, 216 неустойчивых ЖТ с максимальной частотой 120 в 1 мин. Причиной плохого самочувствия пациента сочли зарегистрированные ЖА. Их расценили как осложнение ИБС, и в качестве антиаритмической терапии были назначены бисопролола фумарат (5 мг) и амиодарон (по насыщающей схеме с переходом на поддерживающую дозу 200 мг в течение 3 мес), однако ожидаемый эффект от медикаментозной терапии отсутствовал (количество ЖЭК не изменилось).

Пациенту был выставлен следующий клинический диагноз.

Основное заболевание. ИБС: Постинфарктный кардиосклероз (ИМ в 2003 г.). Маммаро-коронарное шунтирование, аневризмэктомия с эндовентрикулопластикой (2003 г.). Гипертоническая болезнь III стадии, 3 степени, риск 4.

Осложнения. ЖА высоких градаций (частые полиморфные одиночные, парные ЖЭК, неустойчивая ЖТ). Полная БЛНПГ. Хроническая сердечная недостаточность IIA ст., III функционального класса (NYHA).

Сопутствующие заболевания. Атеросклероз брахиоцефальных артерий, без гемодинамически значимого стенозирования. Хронический калькулезный холецистит, вне обострения. Хронический гастрит, вне обострения. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы I ст.

Во время госпитализации в Центре: при эхокардиографии выявлены дилатация левого (индекс объема 46 мл/м²) и правого (индекс объема 42 мл/м²) предсердий. Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ. Фракция выброса ЛЖ по Симпсон – 37 % за счет акинезии, истончения, уплотнения миокарда верхушки, гипокинезии

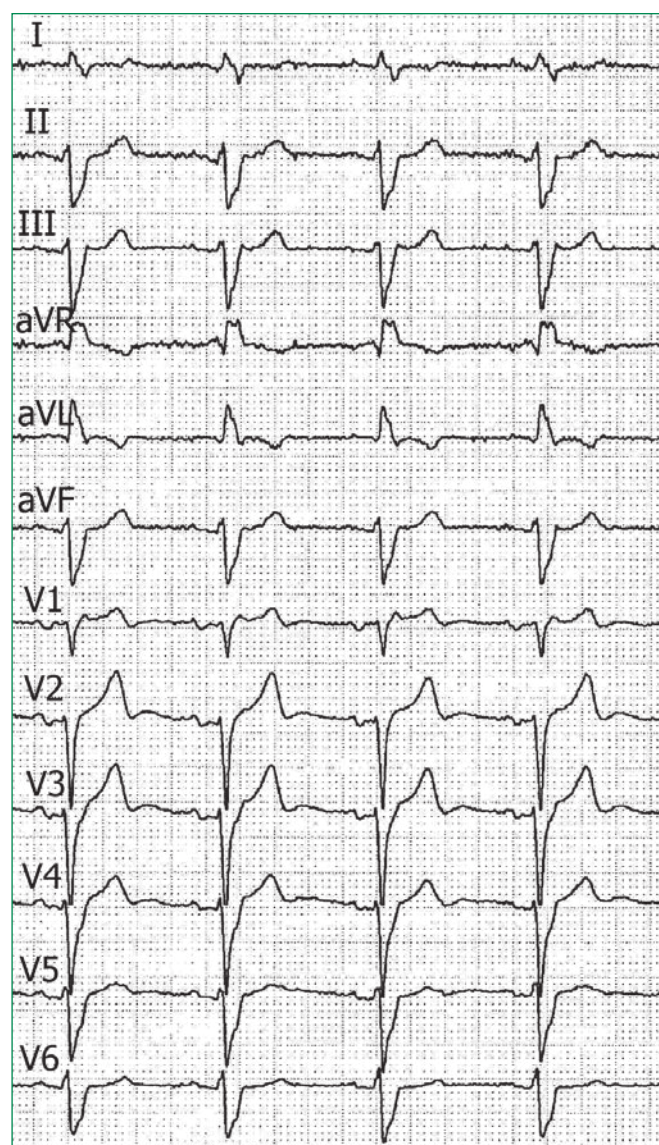


Figure 1. 12-lead ECG of patient A. during hospitalization (25 mm/min, 1 mV=10 mm)

Рисунок 1. ЭКГ в 12 отведениях пациента А. во время госпитализации

остальных стенок. Незначительная межжелудочковая диссинхрония, значительная внутрижелудочковая диссинхрония. Псевдонормальный тип диастолической дисфункции ЛЖ. Конечный диастолический размер 78 мм, конечный систолический размер 62 мм, конечный диастолический объем 243 мл, конечный систолический объем 153 мл, ударный объем 90 мл. Значимых патологических изменений со стороны правого желудочка не выявлено.

При суточном мониторингировании ЭКГ регистрировался синусовый ритм с полной БЛНПГ со средней ЧСС 67 в 1 мин. Одиночные полиморфные ЖЭК – 13090 в сутки: двух морфологий (7600 – первой и 5490 – второй) с ЭКГ признаками парасистолии. Парные ЖЭК: мономорфные – 1034 (днем – 1018), полиморфные – 793 (днем – 563). Эпизоды неустойчивой ЖТ (до 5 QRS комплексов с ЧСЖ до 120 в 1 мин) с дневным типом распределения: мономорфной – 62, полиморфной – 57.

Стресс-эхокардиография не выполнялась из-за малой информативности – наличие обширных рубцовых полей.

ЭКГ: P=150 мс, PQ=200 мс, QRS=135 мс, QT=460 мс, QTc=460 мс. Синусовый ритм с ЧСС=60 в 1 мин. Увеличение обоих предсердий, нарушение межпредсердной проводимости. Полная БЛНПГ с выраженным отклонением электрической оси QRS влево: угол $\alpha = -90^\circ$ (рис. 1).

Результаты коронароангиошунтографии: периферия передней межжелудочковой артерии удовлетворительная, заполняется по функционирующему маммаро-коронарному шунту. Остальные коронарные артерии без значимого стенозирования.

С учетом дневного типа распределения ЖА для детального анализа «поведения» аритмии на фоне физической нагрузки выполнен тредмил-тест по модифицированному протоколу Bruce.

В претесте только при беседе с больным о его здоровье регистрировались частые одиночные и парные полиморфные ЖЭК, нарастающие по комплексности до неустойчивой нерегулярной ЖТ (рис. 2).

На всем протяжении физической нагрузки нарушения ритма не регистрировались, сохранялись признаки полной БЛНПГ со стабильной реполяризацией. Тредмил-тест был прекращен на II ступени в связи с достижением субмаксимальной ЧСС 116 в 1 мин (75%) и усталостью ног. Тolerантность к физической нагрузке выше средней (7 MET), превышала повседневную активность пациента. ЖА не возобновились в восстановительном периоде. Анализ пробы с физической нагрузкой исключил ишемический и симпатозависимый характер желудочковой эктопии.

Учитывая полиморфизм ЖЭК на поверхностной ЭКГ, для определения показаний к хирургическому

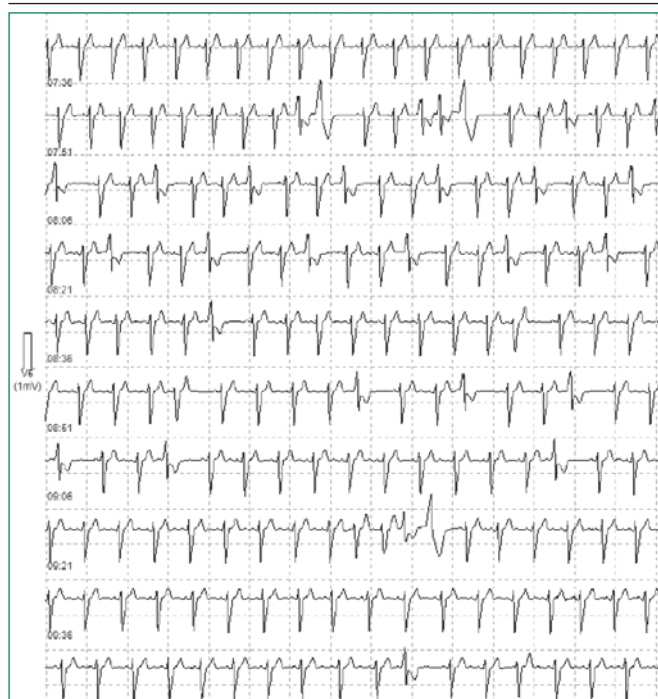


Figure 2. ECG fragment of patient A.
(continuous recording in lead V6) in the pretest
during a conversation about the disease

Рисунок 2. Фрагмент ЭКГ пациента А.
(непрерывная запись в отведении V6)
в претесте во время разговора о болезни

лечению аритмии/установке имплантируемых устройств была проведена топическая диагностика с использованием неинвазивного эндо/эпикардального электрофизиологического картирования сердца: синхронная регистрация униполярных электрокардиограмм в 224 отведениях с поверхности грудной клетки; магнито-резонансная томография сердца с внутривенным контрастированием и ЭКГ синхронизацией с дальнейшим построением изопараметрических карт на эпи- и эндокардиальной модели сердца с использованием специального программного обеспечения «AMYCARD 01C EP LAB» [9]. Удалось установить, что наличие двух морфологий ЖЭК было обусловлено различным интрамиокардиальным проведением эктопического импульса, и, следовательно, на поверхностной ЭКГ наблюдался «ложный полиморфизм». Единственный аритмогенный очаг был локализован в области выходного тракта правого желудочка.

Анализируя полученные данные, консилиумом врачей, включая кардиолога и кардиохирурга-аритмолога, были определены показания к выполнению электрофизиологического исследования, при проведении которого не индуцировалась неустойчивая и устойчивая ЖТ, регистрировались лишь единичные одиночные полиморфные ЖЭК.

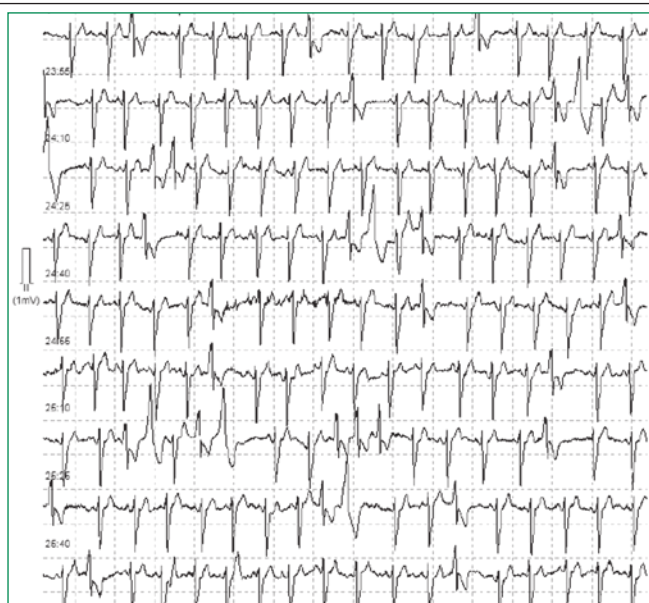


Figure 3. ECG fragment (lead II, continuous recording)
during the mental Stroop test in patient A.

Рисунок 3. Фрагмент ЭКГ (отведение II, непрерывная запись) во время ментального теста Струпа больного А.

Таким образом, у пациента с СНнФВ ишемического генеза с учетом вышеперечисленных результатов обследований и отсутствия в анамнезе пресинкопе/синкопе не было показаний к имплантации кардиовертера-дефибриллятора. От проведения радиочастотной абляции аритмогенного очага решено было воздержаться. Тем не менее, симптомность ЖА и неэффективность антиаритмического лечения послужили основанием продолжить поиск причин ЖА.

Настораживало появление ЖА только при сборе анамнеза у пациента, при разговоре о его болезни, что, по сути, могло быть имитацией ментальной пробы (МП) – «разговор на значимые темы», и указывало на возможный вклад эмоционального напряжения в индукцию ЖА.

Поэтому в дополнение к общепринятым методам с целью моделирования нейрофизиологических процессов при эмоциональном стрессе были использованы МП: тест Струпа, «возврат гнева», разговор на значимую тему/о болезни, арифметический счет; проба Вальсальвы [10]. На рис. 3 продемонстрирован фрагмент ЭКГ во время теста Струпа. До начала его проведения ЖЭК не было. А во время теста отмечалось резкое увеличение ЖЭК (более чем в два раза), появление парных ЖЭК и неустойчивой ЖТ, состоящей из 3 комплексов.

Кроме того, обращала на себя внимание активная жестикуляция пациента во время теста. Во время релаксации наблюдалось исчезновение аритмии, тест Струпа был расценен как положительный. Аналогичные

результаты были получены при тестах «арифметический счет», «разговор на значимые темы» и пробе Вальсальвы. Появление и прогрессирование ЖА наблюдались только в фазы МП, которые соответствовали усилению симпатических влияний.

Психологическое анкетирование включало шкалы: ситуативной тревожности Спилбергера и Ханина, личностных проявлений тревоги Тейлор, нервно-психического напряжения Немчина; методики дифференциальной диагностики депрессивных состояний Зунга; анкеты оценки качества жизни Либис для больных с аритмией.

По результатам анкетирования выявлено повышение ситуативной тревожности при нормальных показателях личностной тревожности и нервно-психического напряжения; данных о наличии депрессии не было. Отмечено снижение качества жизни в связи с аритмией на 21%.

Больной консультирован психологом, поставлен диагноз: Тревожно-невротическое расстройство (ТНР).

Пациенту к основной терапии был присоединен анксиолитик тетраметилтетраазабициклооктандион 1500 мг/сут с рекомендацией последующего контроля через 2 мес [11]. Уже спустя 1 мес лечения он отметил субъективное улучшение: перебои и сердцебиение стали беспокоить значительно меньше, улучшились сон, настроение и работоспособность, что подтвердилось данными психодиагностики – снижением уровня ситуативной тревожности до низкого. Улучшилось качество жизни в 1,7 раз. На контрольном суточном мониторе ЭКГ через 2 мес приема препарата отмечалось: уменьшение одиночных ЖЭК с 12090 до 2902 (на 76%), парных ЖЭК – с 1034 до 93 (на 91%), эпизоды неустойчивой ЖТ не регистрировались. Эффект проведенного лечения был расценен как оптимальный в отношении ЖА.

Прошло 8,5 лет от момента госпитализации в Центр, пациент продолжает работать (в 2021 г. ему исполнилось 73 года). За этот период времени состояние его оставалось стабильным, возобновление аритмии всегда совпадало с периодами психоэмоционального напряжения, с которыми он успешно справлялся курсовым приёмом анксиолитического препарата и психотерапией (по требованию). В 2020 г. он перенес новую коронавирусную инфекцию средней степени тяжести. Следует отметить, что ни на её фоне, ни в период реконвалесценции ЖА не беспокоили и по результатам контрольного мониторинга ЭКГ нарастания желудочковой эктопической активности по количеству и комплексности не отмечалось.

Обсуждение

При поступлении в Центр пациента с ИБС с учетом СННФВ ЛЖ (37%), патологического количества ЖЭК

(15634 – 17,7% от общего количества QRS-комплексов), полиморфизма и высокой комплексности ЖА (парные, неустойчивая ЖТ) обсуждался вопрос о выборе тактики его ведения (включая инвазивные методы).

По результатам обследования очевидной связи дебюта ЖА (спустя 9,5 лет после перенесенного ИМ) с ухудшением течения ИБС, появлением ангинозных болей/эквивалентов стенокардии, снижением толерантности к физической нагрузке или прогрессированием хронической сердечной недостаточности обнаружено не было. Данные обследования позволили констатировать, что ЖА не носит ишемический характер и не провоцируется физической нагрузкой. Более того, очаг желудочковой эктопии расположен не в ЛЖ, что часто бывает после обширного ИМ с развитием аневризмы, а – в правом. Все это поставило под сомнение постинфарктный кардиосклероз как основной аритмогенный субстрат.

Учитывая национальные клинические рекомендации и отсутствие у больного гемодинамически значимых эпизодов ЖТ/фибрилляция желудочков, синкопе, индукции ЖТ при проведении электрофизиологического исследования, от имплантации кардиовертера-дефибриллятора и радиочастотной абляции эктопического очага было решено воздержаться и продолжить обследование для выяснения как характера ЖА, так провоцирующих её факторов.

Симптомность ЖА, беспокойство больного от отсутствия антиаритмического эффекта предшествующей терапии требовали уточнения причин сохранения аритмии и поиска других направлений терапии.

Пациент был полностью адаптирован к тому уровню физической активности, который он позволял себе – ходьба пешком в среднем темпе. Получал оптимальную стандартную терапию, был гемодинамически стабилен.

Обращало на себя внимание, что впервые ЖА возникли на фоне хронической стрессовой ситуации на работе – предстоящим переизбранием по конкурсу и личными опасениями о возможности предложения «ухода с заведования кафедрой». Однако причина ЖА сначала трактовалась исключительно с точки зрения основного диагноза, а появление у него тревожно-астенической симптоматики – с фактом обнаружения патологического количества ЖЭК. Отсутствие антиаритмического эффекта на проводимую в течение нескольких месяцев терапию (биспролол и амиодарон) вызывало у пациента еще большую тревожность. Количество ЖЭК и их комплексность за это время только увеличились, что и послужило причиной госпитализации.

Результаты психологического анкетирования, МП и заключение психолога свидетельствовали, что психогенный фактор играет определяющую роль в ин-

дукции аритмии у данного пациента. В качестве сопутствующего диагноза было добавлено ТНР и пересмотрена причинно-следственная связь – впервые ЖА возникла на фоне снижения работоспособности, нарушенного сна, что логично позволяло предположить связь аритмии с эмоциональным статусом.

Однако требовало объяснения несоответствие между данными МП и результатами тредмил-теста, а именно, усиление ЖА при МП наблюдалось при увеличении симпатической активности, в то время как во время физической нагрузки аритмии не было совсем, хотя известно, что физическая нагрузка — естественный активатор симпатического отдела вегетативной нервной системы.

Вместе с тем, при выполнении МП аритмия возникла уже при ЧСС 91 в 1 мин, а во время нагрузочной пробы не индуцировалась при субмаксимальной ЧСС (116 в 1 мин). Факт несоответствия влияния на организм человека физического и психического провоцирующего фактора, как по механизму, так и по силе воздействия, в литературе описан и свидетельствует о сложном генезе возникновения аритмий при психоэмоциональном стрессе, который инициируется в первую очередь нарушениями центральных механизмов регуляции вегетативной нервной системы. Безусловно, это объясняет в какой-то степени расхождение результатов МП и теста с физической нагрузкой.

Необходимо добавить, что проба с физической нагрузкой не была для нашего больного психологическим «стрессом», а, напротив, ходьба в умеренном темпе воспринималась им всегда как позитивный момент – пациент ежедневно ходил пешком, не испытывая при этом никаких отрицательных эмоций. Цель МП как раз обратная – вызывать психоэмоциональное напряжение и спровоцировать негативные эмоции.

Отсутствие ЖА на высоте физической нагрузки еще раз свидетельствовало, что его аритмия не нагрузочная/симпатозависимая. Это объясняет отсутствие антиаритмического эффекта бета-адреноблокатора. Данных по их применению у пациентов с психогенными аритмиями в доступной литературе нам не встретилось.

Учитывая все приведенное выше, стала очевидной необходимость лечения ТНР как наиболее вероятного и может быть основного патогенетического провоцирующего фактора в индукции ЖА у больного. В качестве возможного препарата лечения ТНР выбор пал на тетрамилтетраазабициклооктандион, так как из литературы известно, что помимо четкого анксиолитического эффекта, он, восстанавливая баланс вегетативной нервной системы, способствует уменьшению активности её симпатического отдела [12]. Полагают, что этот анксиолитик в основном влияет именно на катехолами-

нергическую систему, которая, бесспорно, является одной из ведущих в нейрохимическом реагировании при стрессорных воздействиях и эмоциональных реакциях. Кроме того, данный препарат обладает гармонизирующим действием на баланс активности различных нейромедиаторных систем мозга: активирующим в отношении тормозного медиатора ГАМК и ослабляющим в отношении возбуждающих нейротрансмиттеров – норадреналина и глутамата, а также нормализующим действием на взаимоотношения адрено- и серотонинергических воздействий [13]. Важно отметить, что указанный анксиолитик проявляет четкую центральную адренолитическую активность и не оказывает периферического адренолитического действия. И, по-видимому, именно поэтому при его применении был получен наряду с достаточно выраженным анксиолитическим клиническим эффектом и значимый АА результат.

Кардиальные эффекты Бисопролола основаны на взаимодействии с бета1-адренорецепторами кардиомиоцитов, а антиаритмическое действие его в основном связано с уменьшением симпатических влияний на автоматизм и проводимость сердца.

Многолетнее проспективное наблюдение, включая ретроспективный анализ (18,5 лет), за пациентом А. с учетом совокупности результатов обследования и определения психогенного характера ЖА подтверждает оправданность принятого решения о назначении анксиолитического препарата.

Данное клиническое наблюдение не уникально – мы уверены, что ЖА у больных ИБС могут быть различного происхождения, хотя на страницах печати это редко обсуждается [14]. Поэтому описанная ситуация может представлять интерес как с точки зрения алгоритма обследования больного, так и демонстрации успешной, экономичной и персонифицированной терапии. Выбранный анксиолитический препарат оказался достаточно эффективным средством лечения ТНР и ЖА, появившейся у пациента на фоне хронической стрессовой ситуации.

Пациентам с ИБС и ХСН после исключения ишемического и симпатозависимого характера желудочковой эктопии можно рекомендовать дополнять обследование МП и психологическим анкетированием с целью оценки вклада отрицательных эмоций и психоэмоционального стресса в индукцию аритмий, ибо только после определения причины возможен патогенетический подход к лечению ЖА.

Характеристики желудочковых нарушений ритма следует рассматривать по совокупности данных. У пациентов с, казалось бы, одинаковой клинической ситуацией: ИБС, перенесенный ИМ, СНнФВ патогенетические механизмы возникновения ЖА высоких градаций могут существенно различаться.

Заключение

В представленном клиническом наблюдении отражена важность поиска причины и провоцирующего фактора ЖА у больного ИБС с перенесенным обширным ИМ, СНнФВ, маммаро-коронарным шунтированием и аневризмом аорты. Благодаря комплексному обследованию, включающему проведение нагрузочных и ментальных тестов, психологического анкетирования, а также топической диагностики очага желудочковой парасистолии, удалось подобрать эффективный препарат для лечения ЖА и избежать в данном случае

неоправданной инвазивной тактики – имплантации кардиовертера-дефибриллятора и радиочастотной абляции.

Relationships and Activities. None.

Отношения и Деятельность. Нет.

Funding. The study was carried out within the framework of state assignment N 056-00109-21-01.

Финансирование. Работа выполнена в рамках госзадания № 056-00109-21-01.

References / Литература

1. Ulus T, Kudaiberdieva G, Gorenok B. The onset mechanism of ventricular tachycardia Int J Cardiol. 2013;167(3):619-23. DOI:10.1016/j.ijcard.2012.09.034.
2. Gorenok B, Kudaiberdieva G, Birdane A, et al. Initiation of monomorphic ventricular tachycardia: electrophysiological, clinical features, and drug therapy in patients with implantable defibrillators. J Electrocardiol. 2003;36(3):213-8. DOI:10.1016/s0022-0736(03)00051-7.
3. Golukhova EZ, Gromova OI, Bulaeva NI, Bokeria LA. Sudden cardiac death in patients with coronary heart disease: from mechanisms to clinical practice. Kardiologiya. 2017;57(12):73-81 (In Russ.) [Голухова Е.З., Громова О.И., Булаева Н.И., Бокерия Л.А. Внезапная сердечная смерть у больных ишемической болезнью сердца: от механизмов к клинической практике. Кардиология. 2017;57(12):73-81]. DOI:10.18087/cardio.2017.12.10069.
4. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020;41(3):407-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425.
5. 2020 Clinical Practice Guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardia and sudden cardiac death 2020 [cited 2022 Jan 26]. Available from: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_ZHNR.pdf.
6. Levy MN. Sympathetic-parasympathetic interactions in the heart. Circ Res. 1971;29(5):437-45. DOI:10.1161/01.res.29.5.437.
7. Critchley HD, Taggart P, Sutton PM, et al. Mental stress and sudden cardiac death. Brain. 2005;128(1):75-130. DOI:10.1093/brain/awh324.
8. Tsurinova EA. Acute and chronic psychoemotional stress in the genesis of ventricular arrhythmias. Translational Medicine. 2014;(2):18-25 (In Russ.) [Цуринова Е.А. Острый и хронический психоэмоциональный стресс в генезе желудочковых аритмий. Трансляционная Медицина. 2014;(2):18-25].
9. Chmelevsky MP, Zubarev SV, Budanova MA. Non-invasive electrophysiological mapping in the diagnosis of ventricular arrhythmias: from research to clinical practice. Translational medicine. 2015;(5):91-103 (In Russ.) [Чмелевский М.П., Зубарев С.В., Буданова М.А. Неинвазивное электрофизиологическое картирование в диагностике желудочковых аритмий: от научных исследований к клинической практике. Трансляционная Медицина. 2015;(5):91-103].
10. Steptoe A, Vögele D. Methodology of mental stress testing in cardiovascular research. Circulation. 1991;83(2):14-24.
11. Chutko LS, Rozhkova FV, Sidorenko VA et al. Generalized anxiety disorder: psychosomatic aspects and treatment approaches. Journal of Neurology and Psychiatry 2012;112(1):40-4 (In Russ.) [Чутко Л.С., Рожкова Ф.В., Сидоренко В.А. и др. Генерализованное тревожное расстройство: психосоматические аспекты и подходы к лечению. Журнал Неврологии и Психиатрии. 2012;112(1):40-4].
12. Kovalenko VN, Nesukay EG, Dmitrichenko EV. Correction of autonomic dysfunction in patients with essential hypertension and neurocirculatory dystonia. Leakey. 2005;(1-2):118-24 (In Ukr.) [Коваленко В.Н., Несукэй Е.Г., Дмитриченко Е.В. Коррекция вегетативной дисфункции у больных гипертонической болезнью та нейроциркуляторну дистонію. Ліки. 2005;(1-2):118-24].
13. Gromov L, Dudko E. Typical and atypical tranquilizers. Vestnik Pharmacologii and Pharmacia. 2003;10:7-11 (In Ukr.) [Громов Л., Дудко Е. Типичные и атипичные транквилизаторы. Вісник Фармакології та Фармації. 2003;10:7-11].
14. Ryngach EA, Treshkur TV, Tatarinova AA, Shlyakhto EV. Algorithm for the management of patients with stable coronary heart disease and high-grade ventricular arrhythmias. Ter Arkhiv. 2017;89(1):94-102 (In Russ.) [Рынгач Е.А., Трешкур Т.В., Татарина А.А., Шляхто Е.В. Алгоритм ведения пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и желудочковыми аритмиями высоких градаций. Терапевтический Архив. 2017;89(1):94-102]. DOI:10.17116/terarkh201789194-102.

Сведения об Авторах / About the Authors

Рынгач Елена Александровна [Elena A. Ryngach]
eLibrary SPIN 1277-4701, ORCID 0000-0003-2795-5774
Татарина Анна Андреевна [Anna A. Tatarinova]
eLibrary SPIN 7055-755, ORCID 0000-0001-5955-2529
Жабина Екатерина Сергеевна [Ekaterina S. Zhabina]
eLibrary SPIN 5964-5382, ORCID 0000-0002-9001-8743

Жданова Ольга Николаевна [Olga N. Zhdanova]
ORCID 0000-0002-0796-7906
Трешкур Татьяна Васильевна [Tatyana V. Treshkur]
eLibrary SPIN 4029-8204, ORCID 0000-0002-7976-5588

Купирование персистирующего атипичного трепетания предсердий: опыт применения ниферидила

Захарьян Е.А.^{1*}, Шатов Д.В.^{1,2}, Поворозный А.О.², Буяр Т.Б.²

¹ Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Республика Крым

² Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко, Симферополь, Республика Крым

Увеличение продолжительности жизни способствует неуклонному росту заболеваний сердечно-сосудистой системы. В последние годы отмечается устойчивый рост распространенности нарушений ритма в популяции. Фибрилляция и трепетание предсердий являются одними из самых распространенных причин снижения качества жизни и увеличения смертности населения. Однако, эффективность различных методов лечения не является абсолютной, в связи с чем разработка и внедрение новых антиаритмических препаратов представляется особенно актуальными. Так, применение антиаритмического препарата III класса ниферидила представляет безусловный интерес, а данные литературы, описывающие эффективность его применения для купирования атипичного трепетания предсердий, крайне малочисленны. В статье представлен случай успешного купирования персистирующей формы атипичного трепетания предсердий у пациентки 79 лет с помощью трёх последовательных внутривенных введений ниферидила в дозе 10 мкг/кг каждая с 15-минутным интервалом через 19 ч после начала терапии. Представленный клинический случай подтверждает эффективность медикаментозной кардиоверсии с применением ниферидила и дает возможность рассматривать его как альтернативу электрической кардиоверсии у пациентов с атипичным трепетанием предсердий.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, ниферидил.

Для цитирования: Захарьян Е.А., Шатов Д.В., Поворозный А.О., Буяр Т.Б. Купирование персистирующего атипичного трепетания предсердий: опыт применения ниферидила. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2023;19(1):96-100. DOI:10.20996/1819-6446-2023-01-07.

Relief of persistent atypical atrial flutter: experience with the use of nifedipil

Zakharyan E.A.¹, Shatov D.V.^{1,2}, Povoroznyj A.O.², Bujar T.B.²

¹ Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Simferopol, Russia

² Crimean Republican Hospital named after N.A. Semashko, Simferopol, Russia

An increase in life expectancy contributes to a steady growth of diseases of the cardiovascular system. In recent years, there has been a stable increase in the prevalence of rhythm disturbances in the population. Fibrillation and atrial flutter are among the most common causes of a decrease in the quality of life and an increase in mortality. However, the effectiveness of various methods of treatment is not absolute, and therefore the development and introduction of new antiarrhythmic drugs is particularly relevant. Thus, the use of a class III antiarrhythmic drug (nifedipil) is of unconditional interest, and literature data describing the effectiveness of its use for the relief of atypical atrial flutter are extremely few. The article presents a case of successful relief of a persistent form of atypical atrial flutter in a 79-year-old patient using three consecutive intravenous injections of nifedipil at a dose of 10 mcg/kg with a 15-minute interval in 19 hours after the start of therapy. The presented clinical case confirms the effectiveness of drug cardioversion with the use of nifedipil and makes it possible to consider it as an alternative to electrical cardioversion in patients with atypical atrial flutter.

Keywords: atrial fibrillation, atrial flutter, nifedipil.

For citation: Zakharyan E.A., Shatov D.V., Povoroznyj A.O., Bujar T.B. Relief of persistent atypical atrial flutter: experience with the use of nifedipil. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2023;19(1):96-100. DOI:10.20996/1819-6446-2023-01-07.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): drkay@yandex.ru

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее часто регистрируемым нарушением ритма сердца (около 2% в общей популяции), определяющим снижение качества жизни и увеличение смертности населения за счет риска развития и прогрессирования сердечной недостаточности и тромбоэмболических осложнений [1]. Именно на долю ФП приходится до 40% всех госпитализаций в связи с нарушением ритма сердца [2, 3]. В свою очередь, трепетание предсердий (ТП) является наиболее распространенным устойчивым

нарушением ритма [4]. При этом сохраняющийся рост численности подобных пациентов позволяет прогнозировать удвоение этого показателя в ближайшие 50 лет [2]. Основной целью ведения пациентов с ФП и ТП является восстановление и удержание синусового ритма. Однако, эффективность медикаментозной, электроимпульсной терапии и интервенционных методов лечения (прежде всего, катетерной абляции) не является абсолютной, в связи с чем разработка и внедрение новых антиаритмических препаратов (ААП) представляется особенно актуальным [2].

Ниже представлен клинический случай успешного восстановления синусового ритма с помощью нового ААП III класса ниферидила.

Received/Поступила: 14.01.2022

Accepted/Принята в печать: 21.03.2022

Описание клинического случая

Пациентка, 79 лет, госпитализирована в отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма и электрокардиостимуляции с диагнозом «Ишемическая болезнь сердца: атеросклеротическая болезнь сердца. Атеросклероз коронарных артерий без гемодинамически значимых стенозов (коронарография – 2020 г.). Персистирующее атипичное ТП, с нерегулярным атриовентрикулярным проведением, тахисистолия. CHA₂DS₂VASc – 5 баллов, HAS-BLED – 1 балл. Синдром слабости синусового узла: синдром «Тахикардии-брадикардии». Имплантация двухкамерного источника водителя ритма (2019 г.). Хроническая сердечная недостаточность IIA ст. с сохранённой фракцией выброса, функциональный класс III (NYHA). Гипертоническая болезнь II стадия, 2 степень, риск 4». При поступлении предъявляла жалобы на резкую общую слабость, одышку при незначительной нагрузке, головокружение, перебои в работе сердца, учащённое сердцебиение. Из анамнеза известно, что тремя годами ранее пациентке был имплантирован постоянный двухкамерный источник водителя ритма по поводу синдрома «тахикардии-брадикардии» с пароксизмами ФП и ТП. Последние 6 мес при электрокардиографии регистрируется атипичное ТП. Попытки купировать пароксизм через программатор и с помощью чрезпищеводной электрокардиостимуляции оказались безуспешны. За последний месяц на фоне частных периодов тахисистолии с проведением 2:1 отмечает прогрессивное снижение толерантности к физической нагрузке. Постоянно принимает метопролол 150 мг 1 р/сут, дабигатрана этексилат 150 мг 2 р/сут. В анамнезе

– артериальная гипертензия с максимальным подъёмом артериального давления до 170/100 мм рт. ст.

При поступлении – сознание пациента ясное. Кожа обычной окраски. Отёков на нижних конечностях нет. Дыхание самостоятельное, адекватное с частотой 16 движений в минуту. При аускультации везикулярное дыхание, несколько ослабленное в нижних отделах, хрипы не выслушивались. SpO₂ 96% при дыхании обычным воздухом. Тоны сердца аритмичны, приглушены. Шумы не выслушивались. АД на обеих руках 130/80 мм рт.ст. ЧСС 65-115/мин, дефицит пульса 28. Живот мягкий, безболезненный. Нижний край печени у края рёберной дуги. При осмотре других органов и систем без патологических отклонений. Лабораторно: мочевины 11,3 ммоль/л, креатинин – 135 мкмоль/л, остальные лабораторные параметры в пределах референсных значений.

На электрокардиограмме: атипичное трепетание предсердий с атриовентрикулярным проведением 2:1, частота желудочковых сокращений – 65-115 в минуту (рис. 1).

Эхокардиография: диаметр аорты – 2,8 см, открытие створок аортального клапана – 1,5 см, левое предсердие – 5,0 см, конечно-диастолический размер левого желудочка – 4,5 см, конечно-систолический размер левого желудочка – 3,4 см, толщина задней стенки левого желудочка – 1,0 см, толщина межжелудочковой перегородки – 1,1 см, фракция выброса (по Симпсону) – 50%, диаметр правого желудочка – 2,6 см, диаметр правого предсердия – 4,0 см, легочная артерия – норма, конечно-диастолический объём – 95 мл, конечно-систолический объём – 47 мл, нижняя

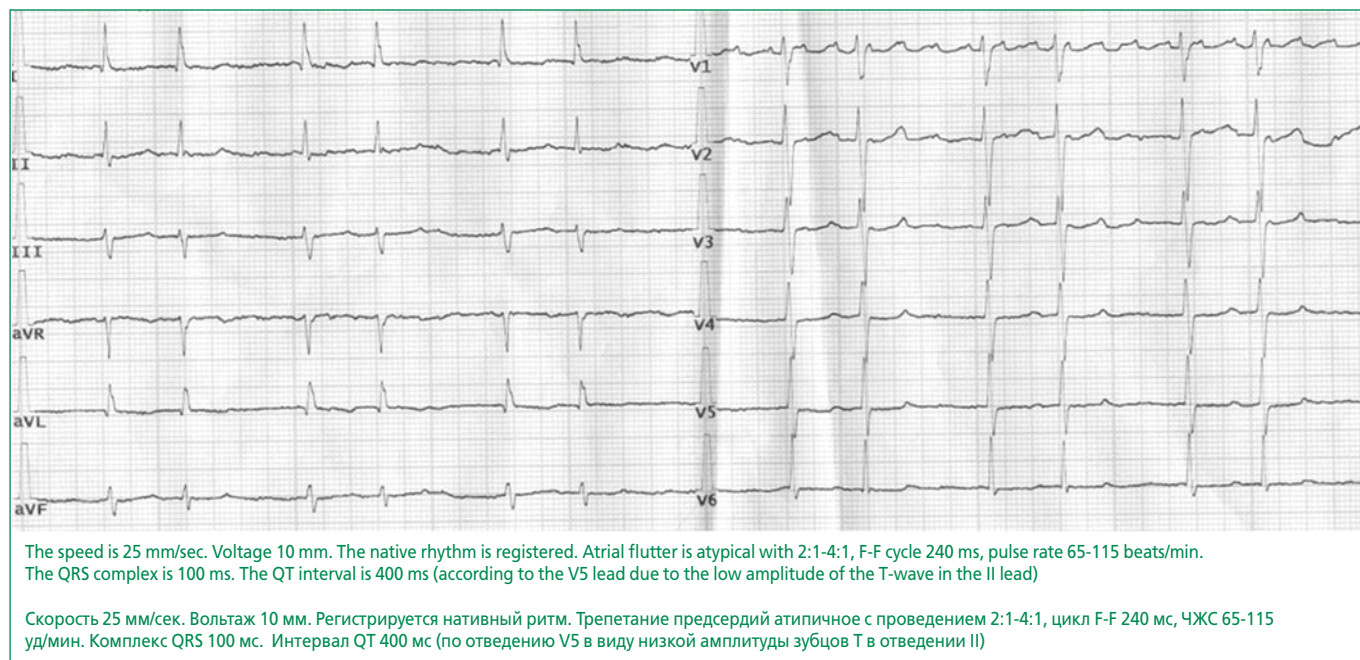


Figure 1. Electrocardiogram of the patient at admission.

Рисунок 1. Электрокардиограмма больной при поступлении.



Figure 2. Electrocardiogram 15 minutes after administration of the first dose of nifedipil.

Рисунок 2. Электрокардиограмма через 15 минут после введения первой дозы ниферидила.

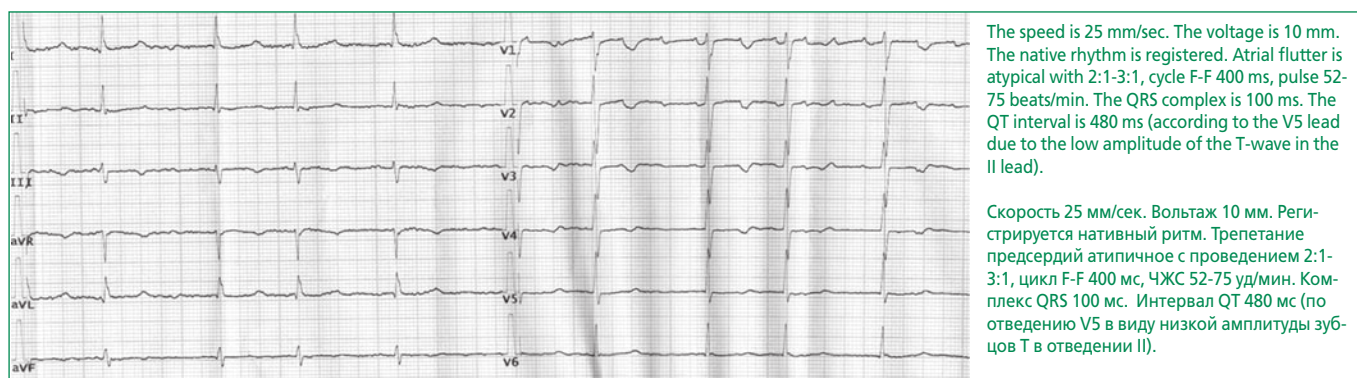


Figure 3. Electrocardiogram 15 minutes after administration of the second dose of nifedipil.

Рисунок 3. Электрокардиограмма через 15 минут после введения второй дозы ниферидила.

полая вена – 15 мм, аортальная регургитация – 1 ст., митральная регургитация – 2 ст. (vena contracta – 5 мм), трикуспидальная регургитация Vmax – 2,9 м/с с градиентом давления 34 мм рт.ст., выраженная дилатация полости левого предсердия; стенки аорты и створки аортального клапана уплотнены, кальциноз створок + с формированием начальной аортальной недостаточности. Легочная артерия не изменена. Створки митрального клапана уплотнены с наличием кальцинатов на концах с формированием умеренной митральной недостаточности. Стенки левого желудочка не утолщены, перегородки представляются непрерывными. Нарушений сегментарной сократимости не выявлено. Глобально сократительная способность миокарда сохранена. В полости перикарда свободной жидкости не выявлено. Явных тромбов в полостях сердца не выявлено.

Коронарная ангиография: атеросклероз коронарных артерий без гемодинамически значимых поражений.

Принимая во внимание сложившуюся клиническую ситуацию, было принято решение о проведении попытки купирования пароксизма с помощью ниферидила в условиях реанимационного отделения. Ниферидил был введён с помощью шприцевого дозатора в

виде трёх последовательных внутривенных введений в дозе 10 мкг/кг каждая с 15-минутным интервалом с постоянным электрокардиографическим контролем (рис. 2,3). При введении ниферидила эпизодов снижения ЧСС < 50 ударов в минуту на фоне ФП/ТП, увеличения длительности QTc > 500 мс, регистрации полиморфной желудочковой тахикардии типа Torsade de pointes не отмечались.

Через 15 мин после введения третьей дозы пароксизм сохранялся (рис. 4). Принято решение оставить пациентку под наблюдением в реанимационном отделении на 24 ч. Состояние оставалось стабильным. Эпизодов нежелательных эффектов не отмечалось. Через 19 часов у пациентки отмечена кардиоверсия: переход трепетания предсердий со спонтанным проведением на желудочки через АВ-соединение в ритм предсердно-желудочковой стимуляции с базовой частотой стимуляции 75 имп/мин (данная частота установлена с целью overdrive pacing) (рис. 5). Дальнейший период госпитализации протекал без особенностей.

Обсуждение

В настоящее время крайне актуальным представляется создание новых АПП III класса, электрофизиологический эффект которых направлен на увеличение

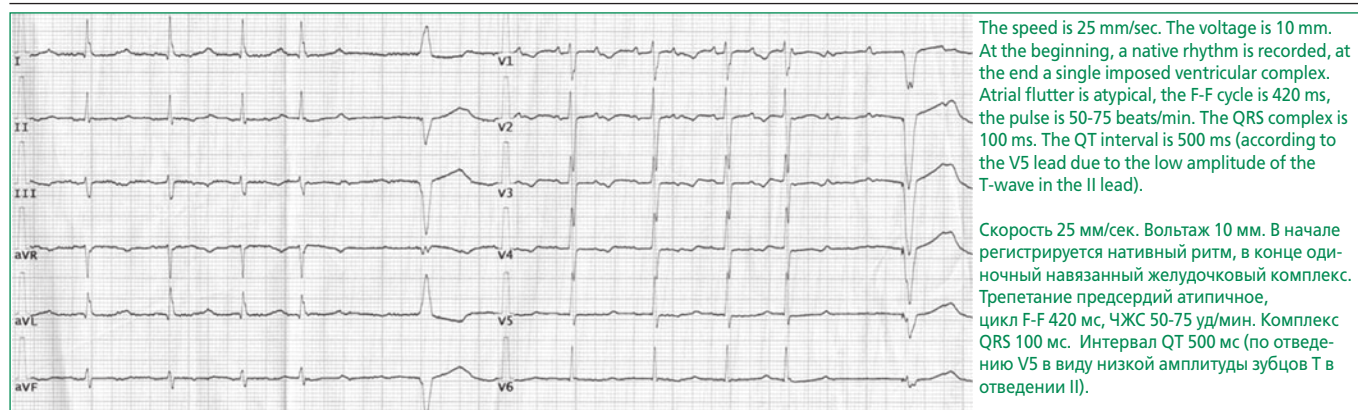


Figure 4. Electrocardiogram 15 minutes after administration of the third dose of nifedipil.

Рисунок 4. Электрокардиограмма через 15 минут после введения третьей дозы ниферидила.

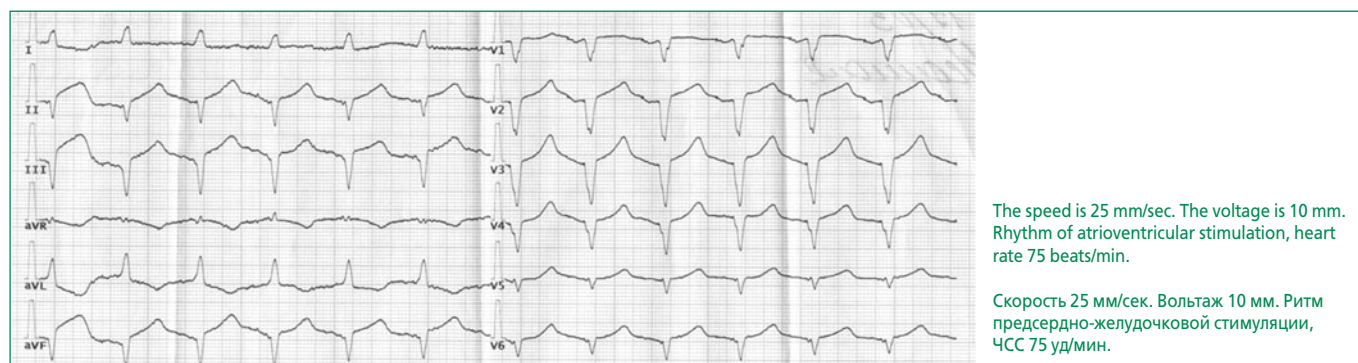


Figure 5. Electrocardiogram 19 hours after administration of the third dose of nifedipil.

Рисунок 5. Электрокардиограмма через 19 часов после введения третьей дозы ниферидила.

продолжительности потенциала действия кардиомиоцитов за счёт замедления фазы реполяризации, что, в свою очередь, приводит к увеличению рефрактерных периодов тканей сердца [5]. Первым отечественным ААП данной группы был нибентан, блокирующий калиевые токи задержанного выпрямления IK^+ и удлиняющий реполяризацию, продолжительность потенциала действия и рефрактерных периодов в предсердиях и желудочках [6]. Новым ААП III класса, зарегистрированным в Российской Федерации в 2014 г., стал ниферидил (4-Нитро-N-[(1RS)-1-(4-фторфенил)-2-(1-этилпиперидин-4-ил)этил] бензамида гидрохлорид – торговое название Рефралон) – структурное производное нибентана со схожим механизмом действия. Препарат обладает свойством подавлять медленный кальциевый входящий ток большой проводимости L-типа, и, как и предшественник, обладает антихолинергической активностью, ослабляя действие карбохола, что является чрезвычайно важным при наличии парасимпатического компонента в развитии ФП [6].

В экспериментальном исследовании при применении данного препарата обнаружено увеличение рефрактерных периодов в предсердиях и желудочках при более существенном влиянии на рефрактерные

периоды предсердий [7]. Также выявлена 100% эффективность ниферидила при купировании ваготонической ФП. По данным Е.Б. Майкова и соавт. [1], ниферидил показал крайне высокие результаты в восстановлении синусового ритма при персистирующей ФП (84,6%) и ТП (100%) и оказался эффективнее нибентана (68%) при его использовании у пациентов схожего профиля, что полностью сопоставимо с известными возможностями электрической кардиоверсии, считавшейся ранее безальтернативным методом восстановления синусового ритма у больных с длительно сохраняющейся ФП. Столь высокая антиаритмическая эффективность ниферидила при ТП является уникальной среди других ААП III класса и, по-видимому, может быть обусловлена выраженным увеличением рефрактерности, достаточным для устранения аритмий как с коротким, так и длинным возбудимым «окном» [1]. При этом, по данным литературы [7], частота возникновения полиморфной желудочковой тахикардии типа Torsade de pointes – побочного эффекта, свойственного всем ААП III класса – не превышала 2%. Более того, в исследовании показан еще один потенциально полезный механизм антиаритмического действия ниферидила: способность удлинять продолжительность потенциала действия и увеличивать эффек-

тивный рефрактерный период в области устьев легочных вен, электрическая активность которых играет решающую роль в возникновении ФП. Препарат включен в Клинические рекомендации по диагностике и лечению ФП Российского кардиологического общества и Всероссийского научного общества аритмологов, а также Евразийской ассоциации кардиологов [1, 6].

С учетом потенциального риска развития проаритмических эффектов и особенностей фармакокинетики ниферидила, препарат рекомендовано использовать в условиях специализированных палат интенсивного наблюдения с возможностью постоянного мониторинга электрокардиограммы в течение не менее 20 ч [7].

Закключение

Представленный клинический случай еще раз подтверждает эффективность медикаментозной кардиоверсии с применением ниферидила как весомой альтернативы электрической кардиоверсии у пациентов с ТП. Более того, при наличии факторов, существенно препятствующих успеху электрической кардиоверсии, использование данного препарата может оказаться более предпочтительным.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

References / Литература

1. Maykov EB, Yuricheva YuA, Mironov NYu, et al. Refralon (niferidil) is a new class III antiarrhythmic agent for pharmacological cardioversion for persistent atrial fibrillation and atrial flutter. *Ter Arkhiv.* 2015;87(1):38-48 (In Russ.) [Майков Е.Б., Юричева Ю.А., Миронов Н.Ю., и др. Рефралон (ниферидил) - новый антиаритмический препарат III класса для медикаментозной кардиоверсии персистирующей фибрилляции и трепетания предсердий. *Терапевтический Архив.* 2015;87(1):38-48]. DOI:10.17116/terarkh201587138-48.
2. Mironov NYu, Yuricheva YuA, Vlodzyanovskiy VV, et al. Safety and effectiveness of pharmacologic conversion of atrial fibrillation and flutter: results of multicenter trial. Part I: study rationale, design and assessment of effectiveness. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2021;17(2):193-9 (In Russ.) [Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Влодзяновский В.В., и др. Опыт клинического применения отечественного антиаритмического препарата III класса для медикаментозной кардиоверсии фибрилляции и трепетания предсердий: результаты многоцентрового исследования. Часть 1: методология исследования и оценка эффективности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2021;17(2):193-9]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-03-05.
3. Shkolnikova MA, Jdanov DA, Ildarova RA, et al. Atrial fibrillation among russian men and women aged 55 years and older: prevalence, mortality, and associations with biomarkers in a population-based study. *J Geriatr Cardiol.* 2020;17(2):74-84. DOI:10.11909/j.issn.1671-5411.2020.02.002.
4. Filatov AG, Stupakov SI, Shafiev JeH, et al. A case report of the successful treating of atrial flutter whis the persistent left-sided superior vena cava. *Annals of Arrhythmology.* 2019;16(2):81-5 (In Russ.) [Филатов А.Г., Ступаков С.И., Шафиев Э.Х., и др. Случай успешного устранения трепетания предсердий пациента с добавочной верхней полой веной. *Анналы Аритмологии.* 2019;16(2):81-5]. DOI: 10.15275/annaritm.2019.2.3.
5. Vlodzyanovskiy V, Mironov N, Yuricheva Yu, et al. Acute changes in atrial haemodynamics after electrical and drug cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology.* 2019;95(1):24-30 (In Russ.) [Влодзяновский В.В., Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., и др. Острые изменения внутрипредсердной гемодинамики после электрической и лекарственной кардиоверсии у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий. *Вестник Аритмологии.* 2019;95(1):24-30]. DOI:10.25760/VA-2019-95-24-30.
6. Mironov NYu, Vlodzyanovskiy VV, Yuricheva YuA, et al. Safety and effectiveness of electrical and pharmacological cardioversion in persistent atrial fibrillation. Part I: study rationale, design and assessment of effectiveness. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(5):664-9 (In Russ.) [Миронов Н.Ю., Влодзяновский В.В., Юричева Ю.А., и др. Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 1: методология исследования и оценка эффективности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2018;14(5):664-9]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-5-664-669.
7. Mironov NYu, Vlodzyanovskiy VV, Yuricheva YuA et al. Safety and effectiveness of electrical and pharmacological cardioversion in persistent atrial fibrillation. Part 2: assessment of safety. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(6):826-30 (In Russ.) [Миронов Н.Ю., Влодзяновский В.В., Юричева Ю.А. и др. Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 2: оценка безопасности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2018;14(6):826-30]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-826-830

Сведения об Авторах / About the Authors

Захарьян Елена Аркадьевна [Elena A. Zakharyan]
eLibrary SPIN 6221-9905, ORCID 0000-0002-7384-9705
Шатов Дмитрий Викторович [Dmitry V. Shatov]
eLibrary SPIN 4440-3228, ORCID 0000-0003-2248-5400

Поворозный Андрей Олегович [Andrew O. Povorozniy]
ORCID 0000-0001-5991-2926
Буйар Татьяна Богдановна [Tatiana B. Buyar]
ORCID 0000-0001-8417-0530

Значение безопасности антикоагулянтной терапии у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий и высоким риском кровотечений: акцент на ривароксабан

Воробьева Н.М.*, Ткачёва О.Н.

Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

В обзорной статье подробно обсуждается проблема безопасности антикоагулянтной терапии у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий и высоким риском кровотечений. Представлена доказательная база, демонстрирующая высокую безопасность ривароксабана у больных старше 80 лет, с высоким риском кровотечений и сердечно-сосудистых осложнений, наличием коморбидной патологии, гериатрических синдромов и хронической болезни почек (в т. ч. в сочетании с анемией). Отдельно рассмотрена проблема низкой приверженности к лечению у пожилых пациентов и возможности её решения.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, пожилой пациент, ривароксабан, безопасность, высокий риск кровотечений.

Для цитирования: Воробьева Н.М., Ткачёва О.Н. Значение безопасности антикоагулянтной терапии у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий и высоким риском кровотечений: акцент на ривароксабан. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2023;19(1): 101-106. DOI:10.20996/1819-6446-2023-01-02.

Value of Safety of Anticoagulant Therapy in Elderly Patient with Atrial Fibrillation and High Risk of Bleeding

Vorobyeva N.M.*, Tkacheva O.N.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The review article discusses the safety issue of anticoagulant therapy in elderly patients with atrial fibrillation and high risk of bleeding. An evidence base is presented demonstrating the high safety of rivaroxaban in patients over 80 years of age, with a high risk of bleeding and cardiovascular complications, the presence of comorbid pathology, geriatric syndromes and chronic kidney disease (including in combination with anemia). The problem of low adherence to treatment in elderly patients and the possibility of solving it were separately considered.

Keywords: atrial fibrillation, elderly patient, rivaroxaban, safety, high risk of bleeding.

For citation: Vorobyeva N.M., Tkacheva O.N. Value of Safety when Prescribing Anticoagulant to Elderly Patient with Atrial Fibrillation and High Risk of Bleeding. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2023;19(1):101-106. DOI:10.20996/1819-6446-2023-01-02.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): natalyavorobjeva@mail.ru

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – самая распространённая возраст-ассоциированная аритмия у лиц пожилого и старческого возраста, которая связана с увеличением риска кардиоэмболического инсульта и смерти. В Фрамингемском исследовании [1] изучили влияние ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ), сердечной недостаточности (СН) и ФП на риск инсульта у 5070 участников в течение 34 лет наблюдения. По сравнению с лицами без данных заболеваний и с учетом поправки на возраст у пациентов с ИБС относительный риск (ОР) инсульта был выше в 2,4 раза ($p < 0,001$), с АГ – в 3,4 раза ($p < 0,001$), с СН – в 4,3 раза ($p < 0,001$) и с ФП – в 4,8 раза ($p < 0,001$), а сочетание ИБС или СН с ФП сопровождалось двукратным увеличением риска у мужчин ($p < 0,01$) и более чем трехкратным – у женщин ($p < 0,001$). Интересно, что с увеличением возраста влияние ИБС, АГ и СН на риск инсульта постепенно ослабевало ($p < 0,05$), тогда как у больных с ФП, напротив, риск инсульта неуклонно возрастал – от 1,5%

у лиц в возрасте 50-59 лет до 23,5% у лиц в возрасте 80-89 лет ($p < 0,01$). Более того, у пациентов в возрасте 80-89 лет ФП была единственным сердечно-сосудистым заболеванием, которое оказывало независимое влияние на риск инсульта ($p < 0,001$) [1].

Риски инсульта и кровотечения в пожилом возрасте

Однако пожилой возраст является значимым фактором риска развития не только инсульта, но и кровотечения. При этом риски инсульта и кровотечения тесно взаимосвязаны (т. к. зачастую одни и те же состояния, например АГ и инсульт в анамнезе, одновременно являются факторами риска и инсульта, и кровотечения) и с возрастом увеличиваются параллельно. У пожилых пациентов нередко имеются и сопутствующие заболевания, ассоциирующиеся с повышенным риском кровотечения, такие как анемия, хроническая болезнь почек (ХБП), патология печени и желудочно-кишечного тракта. Помимо этого, у пожилых людей часто выявляют различные гериатрические синдромы [например, синдром старческой астении (СА) или «хрупкости», когнитивные нарушения и деменция, падения и высокий риск падений, полипрагмазия и др.], наличие которых может со-

Received/Поступила: 20.10.2022

Accepted/Принята в печать: 07.11.2022

проводятся повышением риска не только инсульта, но и кровотечений. Так, в последней версии рекомендаций Европейского кардиологического общества по лечению ФП, опубликованных осенью 2020 г. [2], представлена обновленная шкала для оценки риска кровотечений HAS-BLED, в которой теперь учитывается наличие статуса «хрупкости», а в список факторов риска кровотечений также добавлены некоторые гериатрические синдромы: синдром «хрупкости», высокий риск падений, когнитивные нарушения и деменция, при этом возраст и когнитивные нарушения/деменцию рассматривают как немодифицируемые факторы риска кровотечений, а синдром «хрупкости» и высокий риск падений – как частично модифицируемые.

При отсутствии абсолютных противопоказаний высокий риск кровотечений не должен являться причиной отказа от назначения антикоагулянтов. Эксперты рекомендуют рассмотреть использование шкалы HAS-BLED для оценки риска кровотечений и выявления модифицируемых и потенциально модифицируемых факторов риска кровотечений с целью их коррекции (по возможности), а также для идентификации пациентов с высоким риском кровотечений (HAS-BLED ≥ 3 баллов), для которых следует обеспечить более раннее и частое наблюдение [2].

Пожилые пациенты с ФП нуждаются в одновременном решении ряда проблем, каждая из которых в любой момент может привести к необратимым последствиям: (1) высокий риск инсульта; (2) высокий риск кровотечения; (3) высокий риск инфаркта миокарда (ИМ); (4) ухудшение функции почек и прогрессирование ХБП; (5) низкая приверженность лечению. Учитывая наличие у пожилых пациентов множества факторов, которые могут способствовать неблагоприятному исходу, важность выбора перорального антикоагулянта крайне велика, поскольку целью лечения является не только эффективная профилактика инсульта при максимальной безопасности, но и комплексная защита пациента для снижения других рисков и улучшения прогноза.

Применение ривароксабана у пожилых пациентов

Ривароксабан – пероральный антикоагулянт прямого действия (ПОАК), который продемонстрировал достаточную эффективность, безопасность и более высокую приверженность к лечению у пожилых пациентов с ФП, высоким риском кровотечений, сердечно-сосудистых осложнений и наличием сопутствующих заболеваний.

Эффективность и безопасность ривароксабана при ФП изучены в крупном рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) ROCKET-AF [3], в котором участвовали 14264 пациента с ФП, в т. ч. 6229

(44%) человек в возрасте ≥ 75 лет. Следует отметить, что из трех РКИ с использованием ПОАК при ФП именно в ROCKET-AF оказалась наибольшая пропорция лиц старше 75 лет (для сравнения – 40% в исследовании RE-LY с дабигатраном и 31% в исследовании ARISTOTLE с апиксабаном), что, естественно, отразилось и на тяжести состояния исследуемой выборки (табл. 1). Помимо того, что пациенты в исследовании ROCKET-AF оказались старше по возрасту, у них была выше частота АГ, СН, сахарного диабета и инсульта в анамнезе и, соответственно, выше риск инсульта по шкале CHADS₂. По мнению С.Ю. Марцевича и соавт. [4], изучивших особенности российских пациентов с ФП по данным 6 регистров (РЕКВАЗА-Рязань, РЕКВАЗА-Ярославль, ЛИС-1, ЛИС-2, ПРОФИЛЬ и регистр на базе ПМГМУ), в нашей стране больные с ФП отличаются более тяжелым течением заболевания, а их характеристики в основном схожи с таковыми пациентов именно из исследования ROCKET-AF. Поэтому, с определенной долей условности, результаты ROCKET-AF могут быть экстраполированы на российскую популяцию.

В ROCKET-AF у всех больных ривароксабан [20 мг 1 р/сут; 15 мг 1 р/сут при клиренсе креатинина (КК) 30-49 мл/мин] снижал риск инсульта и/или системных эмболий (СЭ) на 21% [ОР 0,79; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,66-0,96; $p < 0,001$ для гипотезы «не хуже»; $p = 0,12$ для гипотезы «лучше»] при подобном риске большого или клинически значимого малого кровотечения (ОР 1,03; 95% ДИ 0,96-1,11; $p = 0,44$) по сравнению с варфарином. У пациентов, прини-

Table 1. Characteristics of patients with atrial fibrillation in randomized controlled trials

Таблица 1. Характеристики пациентов с ФП в рандомизированных контролируемых исследованиях

Характеристики	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан
РКИ	RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE
Количество пациентов, n	18113	14264	18201
Длительность наблюдения, годы*	2,0	1,9	1,8
Возраст, годы	71,5 $\pm$ 8,7	73 (65; 78)	70 (63; 76)
Возраст ≥ 75 лет, %	40	44	31
Мужской пол, %	63,6	60,3	64,5
Сумма баллов по шкале CHADS ₂ *	2,2	3,5	2,1
Артериальная гипертензия, %	79	91	87
Хроническая сердечная недостаточность, %	32	63	35
Сахарный диабет, %	23	40	25
Инсульт/ТИА в анамнезе, %	20	55	19
ФП – фибрилляция предсердий, РКИ – рандомизированное контролируемое исследование, ТИА – транзиторная ишемическая атака. Данные представлены в виде M $\pm$ SD или Me (25%; 75%). * представлены средние значения			

мавших ривароксабан, риск кровотечений из жизненно важных органов был ниже на 31%, внутричерепных кровоизлияний – на 33% и фатальных кровотечений – на 50%. При этом профили эффективности и безопасности ривароксабана не зависели от возраста пациентов. В подгруппе больных в возрасте ≥ 75 лет ривароксабан продемонстрировал тенденцию к снижению риска инсульта/СЭ на 20% (ОР 0,80; 95% ДИ 0,63–1,02) по сравнению с варфарином [5]. Риск большого или клинически значимого малого кровотечения также оказался схожим у пациентов в возрасте < 75 лет (ОР 0,96; 95% ДИ 0,78–1,19) и ≥ 75 лет (ОР 1,11; 95% ДИ 0,92–1,34) (р для взаимодействия 0,34) и был сопоставим с таковым в группе варфарина.

Кроме РКИ, эффективность и безопасность ривароксабана при ФП была подтверждена и в многочисленных исследованиях реальной клинической практики, в которых средний возраст участников варьировался от 73 до 86 лет. Особого внимания заслуживает одно из таких исследований – SAFIR [6,7], результаты которого опубликованы в 2020 г. Это единственное для всех ПОАК многоцентровое проспективное наблюдательное исследование, специально спланированное для пациентов в возрасте ≥ 80 лет. В нём участвовали пациенты с ФП (средний возраст 86 лет; 23% пациентов в возрасте ≥ 90 лет) и наличием гериатрических синдромов (мальнутриция – 49%, анемия – 41%, деменция – 39%, падения в анамнезе – 27%). Почти у половины (48%) больных была снижена функция почек [скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 50 мл/мин/1,73м²]. 995 человек принимали ривароксабан, 908 – варфарин. Проспективное наблюдение продолжалось 1 год. Частота больших кровотечений составила 7,4/100 пациенто-лет в группе ривароксабана и 14,6/100 пациенто-лет в группе варфарина; внутричерепных кровоизлияний – 1,3/100 пациенто-лет и 4,0/100 пациенто-лет соответственно. По сравнению с варфарином в группе ривароксабана риск большого кровотечения был ниже на 34% (ОР 0,66; 95% ДИ 0,43–0,99), а также выявлена тенденция к снижению риска внутричерепного кровоизлияния на 41% (ОР 0,59; 95% ДИ 0,24–1,44) при сопоставимом риске ишемического инсульта (ОР 0,76; 95% ДИ 0,32–1,80) и смерти от любых причин (ОР 1,05; 95% ДИ 0,82–1,34).

Кровотечения на фоне приема ПОАК у пожилых пациентов

В структуре кровотечений на фоне приема ПОАК, в т. ч. и у пожилых людей, наибольший вес имеют желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК), которые вызывают серьёзные опасения у врачей и влекут за собой существенное бремя заболеваемости и смертности (5–15%) [8]. В мета-анализе всех РКИ с участием ПОАК [9], объединившем более 70 000 пациентов с ФП, из

которых 29272 человека получали варфарин, а 42411 – один из четырёх ПОАК (пациентов, получавших дабигатран 110 мг 2 р/сут и эдоксабан 30 мг 1 р/сут, из анализа исключили; проанализировали эффект только высоких доз дабигатрана и эдоксабана), было показано, что в целом применение ПОАК увеличивает риск большого ЖКК на 25% (ОР 1,25; 95% ДИ 1,01–1,55; $p=0,04$) по сравнению с варфарином. При этом было установлено, что сами по себе пероральные антикоагулянты не обладают повреждающим действием на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [10], а риск ЖКК зависит от профиля пациента. Так, в конце 2021 г. опубликован первый в нашей стране согласительный документ «Консенсус экспертов по снижению риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих оральные антикоагулянты» [11], в котором сформулированы критерии высокого риска ЖКК. К таковым относят: (1) язвенную болезнь или ЖКК в анамнезе; (2) хроническое использование нестероидных противовоспалительных препаратов или кортикостероидов; (3) минимум 2 из следующих признаков: возраст ≥ 65 лет; диспепсия; желудочно-пищеводный рефлюкс; инфицирование *Helicobacter pylori*; хроническое употребление алкоголя.

Патогенез ЖКК, развившегося на фоне приема ПОАК, включает несколько механизмов:

- локальный (топический) антикоагулянтный эффект, связанный с неполной абсорбцией препарата из просвета ЖКТ (в отличие от ПОАК, варфарин не оказывает местного антикоагулянтного действия даже в случае неполной абсорбции, т. к. невсосавшийся варфарин абсолютно неактивен; у пациентов, получающих варфарин, ЖКК возникают в результате системного антикоагулянтного эффекта препарата);
- ингибирование репарации слизистой оболочки ЖКТ;
- прямое повреждающее действие винной кислоты, присутствующей в капсуле с дабигатраном (винная кислота снижает pH желудка и необходима для улучшения всасывания препарата) [12].

Было выявлено, что ЖКК, возникшие на фоне приема ПОАК, имеют в целом более благоприятный прогноз, чем при лечении варфарином и антиагрегантами. В исследовании Pannach S. и соавт. [13] ЖКК на фоне приема ПОАК реже приводили к смертельному исходу: частота смертей вследствие ЖКК у пациентов, получавших ПОАК, составила 1,6%; у леченных варфарином – 5,6%; у больных, получавших антиагреганты, – 11,9%. Продолжительность госпитализации по поводу ЖКК также была меньше у пациентов, получавших ПОАК, – 6,9 дней; у леченных варфарином – 12,8 дней; у принимавших антиагреганты – 13,9 дней.

Поскольку риск ЖКК на фоне приема ПОАК определяется профилем пациента, то при наличии у него факторов риска ЖКК для защиты слизистой ЖКТ и

профилактики ЖКК российские эксперты рекомендуют применять ингибиторы протонной помпы в сочетании с гастроэнтеропротектором ребамипидом как минимум в течение 3 мес с последующим приемом ингибиторов протонной помпы в поддерживающей дозе и далее по требованию, при этом ребамипид должен применяться на протяжении всего периода лечения ПОАК, т. е. фактически неопределенно долго [11].

Функция почек у пожилых пациентов

У пожилых пациентов с ФП нередко снижена функция почек. По данным российского регистра РЕКУР-ФП [14], частота ХБП у 896 пациентов с ФП (медиана возраста 69 лет; 49% мужчин) составила 48,8%. Более того, ФП является независимым предиктором ухудшения почечной функции и прогрессирования ХБП: так, у больных ФП существенно повышен риск развития терминальной стадии ХБП [15]. Сочетание ФП и ХБП ассоциируется с повышением риска как тромбоэмболических осложнений, так и кровотечений [16]. Безопасность ривароксабана у пациентов с ФП и ХБП была подтверждена в субанализе исследования ROCKET-AF [17].

Из 14264 пациентов с ФП, участвовавших в ROCKET-AF, у 2950 (20,7%) человек при включении в исследование было выявлено умеренное нарушение функции почек (30-49 мл/мин). Средний возраст этих пациентов составил 79 лет; они оказались в среднем на 8 лет старше больных с сохранной почечной функцией (КК > 50 мл/мин). У них был выше риск инсульта по шкале CHADS₂, а также частота СН, заболевания периферических артерий и ИМ в анамнезе. У пациентов с нарушением функции почек ривароксабан в дозе 15 мг существенно снижал частоту инсульта/СЭ (1,7%/год против 2,2%/год; $p < 0,001$) при сопоставимой частоте большого кровотечения (4,49%/год против 4,70%/год; $p = 0,5$) по сравнению с варфарином, при этом частота смертельных кровотечений оказалась значительно ниже (0,28 против 0,74/100 пациенто-лет) в группе ривароксабана, что соотносилось со снижением их риска на 61% (ОР 0,39; 95% ДИ 0,15-0,99).

В 2020 г. профиль безопасности ривароксабана у пожилых пациентов с ФП и ХБП дополнен результатами российского многоцентрового проспективного РКИ [18], в котором участвовали 109 больных с ФП и ХБП 4-й стадии или устойчивым СКФ до 15-29 мл/мин/1,73 м², из которых 73 человека принимали ривароксабан в дозе 15 мг/сут, 36 – варфарин. Средний возраст пациентов в группе ривароксабана – 77 лет, в группе варфарина – 78 лет. Почти у половины пациентов имела место анемия легкой или средней степени тяжести. Первичная конечная точка включала комбинацию больших, малых и малых клинически значимых кровотечений по шкалам BARC и ISTH. Длительность наблюдения в среднем составила 18 месяцев. При оценке

кровотечений по шкале BARC частота малых кровотечений в группе ривароксабана была в 1,7 раза ниже (42,4% против 72,2%; $p < 0,01$), а также отмечена тенденция к меньшей частоте всех клинически значимых кровотечений (5,4% против 16,6%; $p = 0,06$). При оценке кровотечений по шкале ISTH в группе ривароксабана частота малых кровотечений также была в 1,7 раза ниже (36,9% против 61,1%; $p = 0,01$), всех клинически значимых – в 2,5 раза ниже (10,9% против 27,7%; $p = 0,03$), а также отмечена тенденция к меньшей частоте малых клинически значимых кровотечений (8,2% против 19,4%; $p = 0,06$). Помимо этого, у пациентов, получавших ривароксабан, выявлено значимое улучшение динамики уровня креатинина, СКФ (по формуле CKD-EPI) и КК (по формуле Кокрофта-Голта): в группе ривароксабана наблюдали увеличение СКФ и снижение уровня креатинина, тогда как в группе варфарина была отмечена обратная динамика.

Синдром старческой астении

Синдром СА – ведущий гериатрический синдром, который ассоциируется с ФП. У пациентов с ФП обнаружены прямые корреляции между статусом «хрупкости» и рисками инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc и кровотечения по шкале HAS-BLED [19]. Согласно фенотипической модели «хрупкости» Fried L. [20], диагностическими критериями синдрома СА считаются 5 компонентов: потеря веса, снижение мышечной силы, истощение, низкая скорость ходьбы и низкий уровень физической активности. При наличии ≥ 3 критериев диагностируют синдром СА, присутствие 1-2 критериев рассматривают как преастению или «прехрупкость». Для рутинной диагностики СА рекомендуется использовать краткую батарею тестов физического функционирования (The Short Physical Performance Battery, SPPB) и тест Мини-Ког [21].

Врачи нередко опасаются назначать антикоагулянты «хрупким» пациентам с ФП именно из-за высокого риска кровотечений, а при их назначении могут необоснованно снижать дозу с целью уменьшения этого риска, однако необходимо отметить, что такая стратегия ошибочна, т. к. уменьшение дозы приводит лишь к снижению эффективности антикоагулянта и повышению риска инсульта при сохраняющемся риске кровотечений. Согласно клиническим рекомендациям, наличие синдрома СА не является показанием для снижения дозы ни одного из пероральных антикоагулянтов.

Доказательная база по применению ПОАК у «хрупких» пациентов с ФП очень ограничена. Участие таких пациентов в клинических исследованиях весьма затруднительно, поскольку в повседневной жизни они чаще всего маломобильны, зависимы от посторонней помощи и могут иметь когнитивные нарушения вплоть до деменции. К сожалению, ни в одном из РКИ с

ПОАК данные об участии «хрупких» пациентов с ФП не представлены, т. к. субанализ у данной категории пациентов не проводился. Поэтому в отсутствие доказательной базы, полученной в РКИ, очень актуальны и востребованы наблюдательные исследования реальной клинической практики.

В одном из таких исследований [22] участвовали «хрупкие» пациенты с ФП в возрасте ≥ 65 лет, не получавшие пероральные антикоагулянты в предшествующие 12 месяцев. Для выявления синдрома СА использовали диагностический алгоритм Johns Hopkins Claims-based Frailty Indicator с пороговым значением индекса «хрупкости» $\geq 0,20$. Больным назначали либо варфарин, либо один из трёх ПОАК, при этом каждому пациенту из группы дабигатрана ($n=1350$), ривароксабана ($n=2635$) и апиксабана ($n=1392$) была подобрана соответствующая «пара» из группы варфарина, т. е. использовали метод псевдорандомизации. Через 2 года наблюдения только терапия ривароксабаном сопровождалась значимым снижением риска инсульта/СЭ на 32% (ОР 0,68; 95% ДИ 0,49–0,95) и ишемического инсульта на 31% (ОР 0,69; 95% ДИ 0,48–0,99) при сопоставимом с варфарином риске большого кровотечения (ОР 1,04; 95% ДИ 0,81–1,32) и геморрагического инсульта (ОР 0,74; 95% ДИ 0,31–1,75). Апиксабан и дабигатран не обнаружили преимуществ над варфарином ни по эффективности, ни по безопасности.

«Хрупкие» пациенты часто вынуждены принимать несколько лекарственных средств (ЛС) одновременно. Например, в одном из исследований [23] было показано, что среднее количество ЛС у «крепких» пациентов составляет 4,6, у «прехрупких» – 6,1, а у «хрупких» – 7,1. При этом полипрагмазия (одновременный приём ≥ 5 ЛС) у «хрупких» пациентов ассоциируется с повышенным риском неблагоприятных событий, в т. ч. смерти. В рамках РКИ ROCKET-AF с ривароксабаном выполнен субанализ [24] у пациентов с ФП и полипрагмазией, который продемонстрировал схожую с варфарином эффективность и безопасность ривароксабана даже у пациентов с ФП, принимающих одновременно 5–9 ЛС. Количество таких пациентов в ROCKET-AF достигло 51%, ещё 13% пациентов принимали ≥ 10 ЛС.

Несмотря на то, что у пациентов с ФП значительно повышен риск кардиоэмболического инсульта, в структуре смертности на его долю приходится всего 5,74%, тогда как лидирующей (46%) причиной смерти пациентов с ФП являются заболевания сердца. Это показали результаты мета-анализа [25] 4 ключевых РКИ с ПОАК с участием 71 683 пациентов с ФП, из которых за период наблюдения умерло 6206 (9%) человек. Ещё в двух крупных мета-анализах, включивших 28 РКИ и 138948 пациентов [26] и 27 РКИ и 132 445 пациентов [27], продемонстрировано снижение риска ИМ или острого коронарного синдрома (нестабильной

стенокардии, ИМ или сердечно-сосудистой смерти) на 19% и 22% соответственно. Учитывая это, доказанное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений может быть дополнительным аргументом в пользу ривароксабана при выборе антикоагулянта у пожилых пациентов с ФП.

Приверженность лечению у пожилых пациентов

При назначении антикоагулянтов пожилым пациентам с ФП следует учитывать, что с увеличением возраста приверженность лечению неуклонно снижается из-за нарастающих когнитивных нарушений, индуктором которых может являться сама ФП, создавая своеобразный порочный круг. Описано несколько механизмов развития когнитивных нарушений при ФП: (1) снижение перфузии головного мозга; (2) нерегулярное сокращение желудочков сердца; (3) возникновение «немых» или бессимптомных ишемических инфарктов головного мозга; (4) капиллярные кровоизлияния в кору головного мозга [28].

Приверженность лечению у пациентов с ФП пожилого и старческого возраста, принимающих ПОАК, была изучена в российском исследовании [29] с участием 431 пациента в возрасте от 75 до 102 лет (средний возраст 83 года; 42% мужчин), результаты которого указывают на то, что основными причинами низкой приверженности являются пропуск очередного планового приёма (43,6%) и изменение кратности приёма (16,9%) препарата. При использовании ПОАК с двукратным режимом дозирования (дабигатран и апиксабан) пациенты чаще нарушали кратность приёма (27,7% в группе дабигатрана и 28,7% в группе апиксабана), в то время как однократный режим дозирования ривароксабана позволил минимизировать (1,1%) возможные нарушения кратности приема. Частота всех случаев неприверженности составила 63,9% в группе дабигатрана, 59,8% – в группе апиксабана и 45,5% – в группе ривароксабана ($p<0,01$). Таким образом, в этой работе применение ривароксабана позволило уменьшить вероятность случаев неприверженности к лечению на 28,8% в сравнении с дабигатраном ($p<0,01$) и на 23,9% в сравнении с апиксабаном ($p<0,01$).

Помимо однократного режима дозирования, повышению приверженности способствует и календарная упаковка ривароксабана, которая позволяет контролировать прием препарата. Если пожилой пациент не способен проглотить таблетку ривароксабана целиком, то она может быть измельчена и смешана с водой или жидким питанием (например, яблочным пюре) непосредственно перед приемом (после приема измельченной таблетки необходимо незамедлительно осуществить прием пищи). Измельченная таблетка также может быть введена через назогастральный

зонд, что позволяет применять ривароксабан у пациентов с дисфагией (например, после инсульта).

Заключение

Пожилые пациенты с ФП и высоким риском кровотечений требуют особого внимания и комплексного подхода при выборе ПОАК для профилактики инсульта. Ривароксабан – единственный ПОАК с доказанным благоприятным профилем безопасности в широком возрастном диапазоне: от младенцев до лиц старческого возраста. Его высокая безопасность подтверждена у пациентов старше 80 лет, с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, наличием коморбидной патологии, гери-

атрических синдромов и ХБП (в т. ч. в сочетании с анемией). Учитывая наличие у пожилых пациентов с ФП множества факторов риска, следует выбирать ПОАК, который не только обеспечивает эффективную профилактику инсульта при высоких показателях безопасности, но и снижает риск сердечно-сосудистых осложнений, обладает нефропротективным действием и помогает поддерживать высокую приверженность, являющуюся необходимым условием эффективности и безопасности терапии.

Relationships and Activities. None.

Отношения и Деятельность. Нет.

References / Литература

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983-88. DOI:10.1161/01.str.22.8.983.
2. 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 of 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*. 2020;00:1-126. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612.
3. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638.
4. Martsevich SYu, Navasardian AR, Zakharova NA, Lukianov MM. New oral anticoagulants: is that plausible to implement the data from international trials to russian population? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(5):48-52 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Захарова Н.А., Лукьянов М.М. Новые оральные антикоагулянты: можно ли результаты международных контролируемых исследований с этими препаратами переносить на российских больных? Кардиоваскулярная терапия и Профилактика. 2015;14(5):48-52]. DOI:10.15829/1728-8800-2015-5-48-52.
5. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, et al. ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation*. 2014;130(2):138-46. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008.
6. Hanon O, Chaussade E, David JP, et al. SAFIR cohort: One-year prospective follow-up of very old and frail patients treated with direct oral anticoagulant, rivaroxaban. *Arch Cardiovasc Dis Suppl*. 2020;12(1):115. DOI:10.1016/j.acvdsp.2019.09.250.
7. Hanon O, Vidal JS, Pisica-Donose G, et al. SAFIR study group. Bleeding risk with rivaroxaban compared with vitamin K antagonists in patients aged 80 years or older with atrial fibrillation. *Heart*. 2021;107(17):1376-82. DOI:10.1136/heartjnl-2020-317923.
8. Deitelzweig S, Keshishian A, Kang A, et al. Burden of major gastrointestinal bleeding among oral anticoagulant-treated non-valvular atrial fibrillation patients. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;14:1756284821997352. DOI:10.1177/1756284821997352.
9. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955-62. DOI:10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
10. Mihailkin L, Stancak B. The Impact of Novel Anticoagulants on the Upper Gastrointestinal Tract Mucosa. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(7):363. DOI:10.3390/medicina56070363.
11. Experts consensus on reducing the risk of gastrointestinal bleeding in patients receiving oral anticoagulants. *Therapy*. 2021;10(1):23-41 (In Russ.) [Консенсус экспертов по снижению риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих оральные антикоагулянты. Терапия. 2021;10(1):23-41]. DOI:10.18565/therapy.2021.10.23-41.
12. Cheung KS, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management. *World J Gastroenterol*. 2017;23(11):1954-63. DOI:10.3748/wjg.v23.i11.1954.
13. Pannach S, Goetze J, Marten S, et al. Management and outcome of gastrointestinal bleeding in patients taking oral anticoagulants or antiplatelet drugs. *J Gastroenterol*. 2017;52(12):1211-20. DOI:10.1007/s00535-017-1320-7.11.
14. Polshakova IL, Povetkin SV. Drug Therapy Structure and Clinical Characteristics of Patients with Atrial Fibrillation According to Data of REKUR-AF Study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(5):733-40 (In Russ.) [Полшакова И.Л., Поветкин С.В. Структура лекарственной терапии и клиническая характеристика больных с фибрилляцией предсердий по данным ис-

- следования РЕКУР-ФП. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2018;14(5):733-40]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-5-733-740.
15. Leung KCW, MacRae JM. Anticoagulation in CKD and ESRD. *Journal of Nephrology*. 2019;32(5):719-31. DOI:10.1007/s40620-019-00592-4.
 16. Hwang HS, Park MW, Yoon HE, et al. Clinical Significance of Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation on Morbidity and Mortality in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Am J Nephrol*. 2014;40(4):345-52. DOI:10.1159/000368422.
 17. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J*. 2011;32(19):2387-94. DOI:10.1093/eurheartj/ehr342.
 18. Chashkina MI, Andreev DA, Kozlovskaya NL, et al. Safety performance of rivaroxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and advanced chronic kidney disease. *Kardiologia*. 2020;60(11):94-100 (In Russ.) [Чашкина М.И., Андреев Д.А., Козловская Н.Л. и др. Показатели безопасности ривароксана по сравнению с варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек поздних стадий. Кардиология. 2020;60(11):94-100]. DOI:10.18087/cardio.2020.11.n1322.
 19. Kim S, Yoon S, Choi J, et al. Clinical implication of frailty assessment in older patients with atrial fibrillation. *Arch Gerontol Geriatr*. 2017;70:1-7. DOI:10.1016/j.archger.2016.12.001.
 20. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):146-56. DOI:10.1093/gerona/56.3.m146.
 21. Tkacheva ON, Kotovskaya YV, Runikhina NK, et al. Clinical guidelines on frailty. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;(1):11-46 (In Russ.) [Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». Российский Журнал Гериатрической Медицины. 2020;(1):11-46]. DOI:10.37586/2686-8636-1-2020-11-46.
 22. Martinez BK, Sood NA, Bunz TJ, Coleman CI. Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Versus Warfarin in Frail Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e008643. DOI:10.1161/JAHA.118.008643.
 23. Herr M, Robine JM, Pinot J, et al. Polypharmacy and frailty: prevalence, relationship, and impact on mortality in a French sample of 2350 old people. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015;24(6):637-46. DOI:10.1002/pds.3772.
 24. Piccini JP, Hellkamp AS, Washam JB, et al. Polypharmacy and the Efficacy and Safety of Rivaroxaban Versus Warfarin in the Prevention of Stroke in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2015;133(4):352-60. DOI:10.1161/circulationaha.115.018544.
 25. Gomez-Outes A, Lagunar-Ruiz J, Terleira-Fernandez AI, et al. Causes of Death in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(23):2508-21. DOI:10.1016/j.jacc.2016.09.944.
 26. Mak KH. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open*. 2012;2(5):e001592. DOI:10.1136/bmjopen-2012-001592.
 27. Loke YK, Pradhan S, Yeong JK, Kwok CS. Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparison. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(4):707-17. DOI:10.1111/bcp.12376.
 28. Demenko TN, Chumakova GA, Chugunova YV. Features of cognitive function in patients with atrial fibrillation. *Annals of Arrhythmology*. 2015;12(4):215-24 (In Russ.) [Деменко Т.Н., Чумакова Г.А., Чуగుнова Ю.В. Особенности когнитивной функции у пациентов с фибрилляцией предсердий. Анналы Аритмологии. 2015;12(4):215-24]. DOI:10.15275/annaritm.2015.4.3.
 29. Turov AN, Panfilov SV, Tschiglinzeva OV. The Efficacy, Safety and Adherence to Treatment when New Anticoagulants Taking in Over 75 Years Old Patients with Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(1):10-8. (In Russ.) [Туров А.Н., Панфилов С.В., Чиглинцева О.В. Эффективность, безопасность и приверженность при использовании новых антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий старше 75 лет. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(1):10-8]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-20-07.

Сведения об Авторах / About the Authors

Воробьева Наталья Михайловна [Natalya M. Vorobyeva]
eLibrary SPIN 3269-1397, ORCID 0000-0002-6021-7864

Ткачева Ольга Николаевна [Olga N. Tkacheva]
eLibrary SPIN 6129-5809, ORCID 0000-0002-4193-688X

XXX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

CHELOVEKILEKARSTVO.RU

#ЧИЛ2023

10.04 - 11.04

НА НОВОЙ ПЛОЩАДКЕ
ТВЕРСКАЯ УЛ. 3, МОСКВА

12.04 - 13.04
ТОЛЬКО ТРАНСЛЯЦИИ

Реклама

Онлайн трансляция на официальном сайте

Секретариат конгресса info@chelovekilekarstvo.ru. Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте Конгресса

www.chelovekilekarstvo.ru

7 из 10

пациентов **не достигают** целевых показателей ХС ЛНП даже на интенсивной терапии статинами¹⁻³



**Коррекция гиперхолестеринемии
вносит наибольший вклад*
В УВЕЛИЧЕНИЕ
ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ⁴**

* По сравнению с другими факторами риска.

1. Ежов М.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза // Российские рекомендации, VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017. Т. 3. С. 5–22. 2. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk (European Heart Journal. 2019. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455. 3. Kotseva K. EUROASPIRE V Reaching lipid targets in coronary patients: Temporary trends and state of the art. European Society of Cardiology Congress, 25–29 August. Munich; 2018. 4. Ford E.S., Ajani U.A., Croft J.B., Critchley J.A., Labarthe D.R., Kottke T.E., Giles W.H., Capewell S. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000. N. Engl. J. Med. 2007 Jun. 7; 356 (23): 2388–98. DOI: 10.1056/NEJMsa053935. PMID: 17554120.

Информация предназначена исключительно для работников здравоохранения.

АО «Санофи Россия»
125009, Россия, Москва, ул. Тверская, д. 22
Тел.: +7 (495) 721-14-00
www.sanofi.ru

sanofi МАТ-РУ-202425