

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



ISSN 1819-6446 (Print)
ISSN 2225-3653 (Online)

20(6)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2024



**Дегидроэпиандростерон и когнитивные нарушения:
вклад в сердечно-сосудистую смертность**

**Кальциноз и сердечно-сосудистый риск у женщин:
обоснование и протокол исследования**

**Интероцепция сердца у пациентов с желудочковой
экстрасистолией**

**Маркеры реактивности тромбоцитов при приеме
ацетилсалициловой кислоты при инфаркте миокарда**

**Влияние сервиса поддержки принятия врачебных решений
на соблюдение клинических рекомендаций**

Качество кардиоваскулярной фармакотерапии после COVID-19

Вариабельность артериального давления

Рациональные подходы к лечению ожирения

Инфаркт миокарда правого предсердия

**Клинический случай тромбозов стентов на фоне наследственной
тромбофилии**

Представлен в Scopus, Web of Science, DOAJ, Ulrich's Periodicals Directory, Cyberleninka
и Российском индексе научного цитирования (включен в ядро РИНЦ) Science Index (9%)



www.rpcardio.online

РФК

XIV

Международный

ИНТЕРНЕТ КОНГРЕСС

специалистов по внутренним болезням

10–13 ФЕВРАЛЯ 2025 г.



- ТЕРАПИЯ
- ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ
- ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ
- КАРДИОЛОГИЯ
- ПУЛЬМОНОЛОГИЯ
- ГЕПАТОЛОГИЯ
- ГЕНЕТИКА
- РЕВМАТОЛОГИЯ
- ОНКОЛОГИЯ
- ЭПИДЕМИОЛОГИЯ
- НЕВРОЛОГИЯ
- ПЕДИАТРИЯ
- ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
- ФТИЗИАТРИЯ
- РЕНТГЕНОЛОГИЯ
- ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ
- ПРОФИЛАКТИКА
- ДЕРМАТОЛОГИЯ
- ЖЕНСКОЕ ЗДОРОВЬЕ
- ГЕМАТОЛОГИЯ

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 2024; т. 20, № 6 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2024; v. 20, N 6

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

Информация о подписке:

<https://roscardio.ru/subscription>

Перепечатка материалов и иллюстраций в печатном или электронном
виде из журнала допускается только с письменного разрешения
учредителя

Журнал с открытым доступом/Open Access Journal

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет
рекламодатель

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных журналов
и изданий ВАК, K1

Представлен в Scopus, Web of Science, DOAJ, Ulrich's Periodicals
Directory, Cyberleninka и Российском индексе научного цитирования
(включен в ядро РИНЦ) Science Index (9%)

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на сайте журнала
www.rpcardio.online 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.rfc@mail.ru

Editorial office address:

Petroverigsky per. 10, room 330. Moscow 101990

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

Отпечатано:

ООО "Издательство Проспект"

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

Издатель:

ООО "СИЛИЦЕЯ-ПОЛИГРАФ"

119049, г. Москва, ул. Шаболовка, 23-254

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

E-mail: vasilyev.rfc@yandex.ru

Директор по маркетингу и продажам

Васильева И.В.

Дизайн, верстка

Звездкина В.Ю.

Ответственный переводчик

Аветисян Г.Р.

Создание и поддержка сайта

NEICON (лаборатория EIPub)

Marketing and Sales Manager

Vasilyeva I.V.

Design, desktop publishing

Zvezdkina V.Yu.

Senior translator

Avetisyan G.R.

Web site is supported by

NEICON (EIPub lab)

Лицензия на шрифты: 23071940 от 14 июля 2023 г.

Номер подписан в печать 28 декабря 2024 г. Цена свободная.

© РФК, 2005-2024

Главный редактор

Драпкина О.М. (Москва, Россия)

Заместители главного редактора

Марцевич С.Ю. (Москва, Россия)

Шальнова С.А. (Москва, Россия)

Ответственный секретарь

Бутина Е.К. (Москва, Россия)

Редакционная коллегия

Аничков Д.А. (Москва, Россия)

Ахмеджанов Н.М. (Москва, Россия)

Бойцов С.А. (Москва, Россия)

Бурцев В.И. (Москва, Россия)

Васюк Ю.А. (Москва, Россия)

Вардас П. (Ираклион, Греция)

Гиляревский С.Р. (Москва, Россия)

Горбунов В.М. (Москва, Россия)

Дошчидин В.Л. (Москва, Россия)

Ежов М.В. (Москва, Россия)

Задюнченко В.С. (Москва, Россия)

Закирова А.Н. (Уфа, Россия)

Имаева А.Э. (Москва, Россия)

Калинина А.М. (Москва, Россия)

Кобалава Ж.Д. (Москва, Россия)

Конради А.О. (Санкт-Петербург, Россия)

Концевая А.В. (Москва, Россия)

Курбанов Р.Д. (Ташкент, Узбекистан)

Кутишенко Н.П. (Москва, Россия)

Лишута А.С. (Москва, Россия)

Лопатин Ю.М. (Волгоград, Россия)

Лукьянов М.М. (Москва, Россия)

Мартынов А.И. (Москва, Россия)

Матюшин Г.В. (Красноярск, Россия)

Метельская В.А. (Москва, Россия)

Митьковская Н.П. (Минск, Беларусь)

Напалков Д.А. (Москва, Россия)

Небиеридзе Д.В. (Москва, Россия)

Олейников В.Э. (Пенза, Россия)

Подзолков В.И. (Москва, Россия)

Пуска П. (Хельсинки, Финляндия)

Раджеш Раджан (Эль-Кувейт, Кувейт)

Савенков М.П. (Москва, Россия)

Смирнова М.И. (Москва, Россия)

Сычев Д.А. (Москва, Россия)

Ткачева О.Н. (Москва, Россия)

Шалаев С.В. (Тюмень, Россия)

Шостак Н.А. (Москва, Россия)

Якушевич В.В. (Ярославль, Россия)

Якушин С.С. (Рязань, Россия)

Научный редактор

Скрипка А.И. (Москва, Россия)

Editor-in-Chief

Drapkina O.M. (Moscow, Russia)

Deputies Editor-in-Chief

Martsevich S.Yu. (Moscow, Russia)

Shalnova S.A. (Moscow, Russia)

Executive Editor

Butina E.K. (Moscow, Russia)

Editorial Board

Anichkov D.A. (Moscow, Russia)

Akhmedzhanov N.M. (Moscow, Russia)

Boytsov S.A. (Moscow, Russia)

Burtsev V.I. (Moscow, Russia)

Vasyuk Yu.A. (Moscow, Russia)

Vardas P. (Heraklion, Greece)

Gilyarevskiy S.R. (Moscow, Russia)

Gorbunov V.M. (Moscow, Russia)

Doshchitsin V.L. (Moscow, Russia)

Ezhov M.V. (Moscow, Russia)

Zadionchenko V.S. (Moscow, Russia)

Zakirova A.N. (Ufa, Russia)

Imaeva A.E. (Moscow, Russia)

Kalinina A.M. (Moscow, Russia)

Kobalava Z.D. (Moscow, Russia)

Konradi A.O. (St-Petersburg, Russia)

Kontsevaya A.V. (Moscow, Russia)

Kurbanov R.D. (Tashkent, Uzbekistan)

Kutishenko N.P. (Moscow, Russia)

Lishuta A.S. (Moscow, Russia)

Lopatin Yu.M. (Volgograd, Russia)

Loukianov M.M. (Moscow, Russia)

Martynov A.I. (Moscow, Russia)

Matyushin G.V. (Krasnoyarsk, Russia)

Metelskaya V.A. (Moscow, Russia)

Mitkovskaya N.P. (Minsk, Belarus)

Napalkov D.A. (Moscow, Russia)

Nebieridze D.V. (Moscow, Russia)

Oleynikov V.E. (Penza, Russia)

Podzolkov V.I. (Moscow, Russia)

Puska P. (Helsinki, Finland)

Rajesh Rajan (Kuwait City, Kuwait)

Savenkov M.P. (Moscow, Russia)

Smirnova M.I. (Moscow, Russia)

Sychev D.A. (Moscow, Russia)

Tkacheva O.N. (Moscow, Russia)

Shalaev S.V. (Tyumen, Russia)

Shostak N.A. (Moscow, Russia)

Yakusevich V.V. (Yaroslavl, Russia)

Yakushin S.S. (Ryazan, Russia)

Scientific Editor

Skripka A.I. (Moscow, Russia)

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дегидроэпиандростерон и когнитивные нарушения, а также их вклад в сердечно-сосудистую смертность мужчин и женщин 55 лет и старше

Шальнова С. А., Имаева Н. А., Имаева А. Э.,
Куценко В. А., Баланова Ю. А., Капустина А. В.,
Драпкина О. М. 592

Углубленное изучение связи кальциноза артерий молочной железы с сердечно-сосудистыми заболеваниями, их факторами риска и другими хроническими неинфекционными заболеваниями: обоснование и протокол исследования

Ким И. В., Бочкарева Е. В., Бутина Е. К.,
Молчанова О. В., Байрамкулова Н. Х.,
Филичкина Е. М., Яровая Е. Б., Драпкина О. М. 600

Развитие дислипидемии у лиц, перенесших комплексное лечение опухоли центральной нервной системы в детстве

Новикова А. И., Павлова М. Г., Потемкина Н. А.,
Фадеев Л. Б., Полтавская М. Г. 605

Интероцепция сердца и ее связь с психологическими характеристиками у пациентов с симптомным и бессимптомным течением желудочковой экстрасистолии

Лимонова А. С., Миненко И. А., Сукманова А. А.,
Давтян К. В., Ершова А. И., Драпкина О. М. 610

Клинико-биохимические маркеры реактивности тромбоцитов при приеме ацетилсалициловой кислоты (в составе двойной антитромбоцитарной терапии) в подострый период инфаркта миокарда

Пронько Т. П., Снежицкий В. А., Копыцкий А. В. 618

Влияние сервиса поддержки принятия врачебных решений на соблюдение клинических рекомендаций и достижение целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности у пациентов с риском развития сердечно-сосудистых осложнений (исследование SuccESS)

Астракова (Бениметская) К. С., Михеенко И. Л.,
Уранов А. Е., Гартунг А. А., Ковалёв Е. А.,
Спирidonov А. А., Шестова И. И., Строкольская И. Л.,
Мешкова М. А., Есев Л. И., Резник А. В.,
Петраковская В. А., Шангина А. М., Ефремова Ю. Е.,
Сергиенко И. В., Ежов М. В., Барбараш О. Л.,
Палеев Ф. Н. 625

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

Dehydroepiandrosterone and cognitive impairment and impact in cardiovascular mortality among men and women 55 years and older

Shalnova S. A., Imaeva N. A., Imaeva A. E.,
Kutsenko V. A., Balanova Yu. A., Kapustina A. V.,
Drapkina O. M. 592

An in-depth study of the association of breast arterial calcification with cardiovascular disease, its risk factors, and other chronic noncommunicable diseases: rationale and study protocol

Kim I. V., Bochkareva E. V., Butina E. K.,
Molchanova O. V., Bayramkulova N. Kh.,
Filichkina E. M., Yarovaya E. B., Drapkina O. M. 600

Development of dyslipidemia in patients after complex treatment of central nervous system tumors in childhood

Novikova A. I., Pavlova M. G., Potemkina N. A.,
Fadееv L. B., Poltavskaya M. G. 605

Cardiac interoception and its link with psychological characteristics in patients with symptomatic and asymptomatic premature ventricular contractions

Limonova A. S., Minenko I. A., Sukmanova A. A.,
Davtyan K. V., Ershova A. I., Drapkina O. M. 610

Platelet reactivity clinical and biochemical markers of when taking acetylsalicylic acid as part of dual antiplatelet therapy in the myocardial infarction subacute period

Pronko T. P., Snezhitskiy V. A., Kapytski A. V. 618

The impact of clinical decision support systems on adherence to clinical guidelines and achieving target levels of low-density lipoprotein cholesterol in patients at risk of developing cardiovascular events (SuccESS)

Astrakova (Benimetskaya) K. S., Mikheenko I. L.,
Uranov A. E., Gartung A. A., Kovalev E. A.,
Spiridonov A. A., Shestova I. I., Strokol'skaya I. L.,
Meshkova M. A., Esev L. I., Reznik A. V.,
Petrakovskaia V. A., Shangina A. M., Efremova Yu. E.,
Sergienko I. V., Ezhov M. V., Barbarash O. L.,
Paleev P. N. 625

**СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА
ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ**

Медикаментозное лечение сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов после госпитализации по поводу COVID-19 (данные 3-летнего наблюдения в регистре ТАРГЕТ-ВИП)

Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю., Лукьянов М. М., Андреев Е. Ю., Воронина В. П., Диндикова В. А., Дмитриева Н. А., Кудрявцева М. М., Лерман О. В., Окшина Е. Ю., Смирнов А. А., Сопленкова А. Г., Пулин А. А., Кузина Н. Н., Нефедова Д. А., Кляшторный В. Г., Карпов О. Э., Драпкина О. М. 637

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Вариабельность артериального давления — 15 лет спустя

Горбунов В. М., Платонова Е. В. 645

Рациональные подходы к лечению больных, страдающих избыточной массой тела и ожирением: взгляд кардиолога

Миклишанская С. В., Мазур Н. А. 652

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Инфаркт миокарда "забытой камеры сердца" — правого предсердия: клинический случай

Корнев Н. И., Переверзева К. Г., Якушин С. С., Глуховец И. Б. 660

Многососудистое стентирование коронарных артерий, осложненное тромбозами стентов на фоне наследственной тромбофилии: клинический случай

Сафиуллина З. М., Межонов Е. М., Вятчина С. В., Вялкина Ю. А., Серещева А. Х. 669

ИНФОРМАЦИЯ

**PAGES OF RUSSIAN NATIONAL SOCIETY
OF EVIDENCE-BASED PHARMACOTHERAPY**

Medical treatment of cardiovascular diseases in patients after hospitalization for COVID-19 (three-year follow-up data in the TARGET-VIP registry)

Kutishenko N. P., Martsevich S. Yu., Loukianov M. M., Andreenko E. Yu., Voronina V. P., Dindikova V. A., Dmitrieva N. A., Kudryavtseva M. M., Lerman O. V., Okshina E. Yu., Smirnov A. A., Soplenkova A. G., Pulin A. A., Kuzina N. N., Nefedova D. A., Klyashtorniy V. G., Karpov O. E., Drapkina O. M. 637

POINT OF VIEW

Blood pressure variability — 15 years later

Gorbunov V. M., Platonova E. V. 645

Rational approaches to the treatment of patients with overweight and obesity: a cardiologist's view

Miklishanskaya S. V., Mazur N. A. 652

CLINICAL CASE

Myocardial infarction of the "forgotten chamber of the heart" — the right atrium: a clinical case

Kornev N. I., Pereverzeva K. G., Yakushin S. S., Glukhovets I. B. 660

Multivessel coronary artery stenting complicated by stent thrombosis in the setting of hereditary thrombophilia: a clinical case

Safiullina Z. M., Mezhonov E. M., Viatchinina S. V., Vyalkina Yu. A., Sereshcheva A. Kh. 669

INFORMATION

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дегидроэпиандростерон и когнитивные нарушения, а также их вклад в сердечно-сосудистую смертность мужчин и женщин 55 лет и старше

Шальнова С. А., Имаева Н. А., Имаева А. Э., Куценко В. А., Баланова Ю. А., Капустина А. В., Драпкина О. М.

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

Цель. Оценить возможные ассоциации между низким уровнем дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАс) и когнитивными нарушениями, а также их вклад в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у населения 55 лет и старше.

Материал и методы. Работа выполнена в рамках проспективного когортного исследования "Стресс, старение и здоровье" в России. Обследованы 1876 мужчин и женщин в возрасте 55 лет и старше. Когнитивные функции (КФ) оценивались исходно и через 3 года по шкале Mini-Mental State Examination, снижение КФ соответствовало сумме баллов менее 24 из 30 возможных. Уровень ДГЭАс оценивался в сыворотке крови. Все участники были ранжированы по квинтилям уровня ДГЭАс (>2,61 мкмоль/л, 2,34-2,61 мкмоль/л, 1,60-2,33 мкмоль/л, 1,05-1,59 мкмоль/л, <1,05 мкмоль/л). Смертность оценивалась на основании постоянно действующего регистра смерти с помощью стандартных методов. За время наблюдения (медиана – 12 лет) зарегистрировано 315 случаев смерти от ССЗ.

Результаты. В исследование были включены 1876 участников в возрасте 55 лет и старше (48% мужчин и 52% женщин). Частота КФ как исходно, так и через 3 года у мужчин практически не зависела от уровня ДГЭАс, а у женщин низкие уровни КФ преобладали в первом квинтиле ДГЭАс. С уменьшением уровня ДГЭАс у женщин значительно снижается КФ (1 квинтиль против 5 квинтили ДГЭАс), однако у мужчин подобных ассоциаций не выявлено. В популяции мужчин 55 лет и старше с сердечно-сосудистой смертностью значительно ассоциировались и когнитивные нарушения (ОР 2,08; 95% ДИ 1,49-2,92) и низкий уровень ДГЭАс (ОР 1,60; 95% ДИ 1,05-2,44). Аналогичные результаты получены в когорте женщин – риск сердечно-сосудистой смертности увеличился при наличии когнитивных нарушений в 2,3 раза ($p=0,003$), низкого уровня ДГЭАс – в 1,6 раза ($p=0,023$) соответственно. Одновременное наличие рассматриваемых нарушений статистически значимо ассоциировалось со смертностью от ССЗ, но только у женщин.

Заключение. Выявлена связь между исходным уровнем ДГЭАс и исходными когнитивными нарушениями, но только в женской популяции. Последующая проспективная оценка КФ не подтвердила предположение, что низкие уровни ДГЭАс могут предсказывать более значительное снижение КФ. При этом, по результатам 12-летнего наблюдения, отмечается значимый суммарный вклад когнитивных нарушений в сочетании с низкой концентрацией ДГЭАс в сердечно-сосудистую смертность у женщин.

Ключевые слова: дегидроэпиандростерона сульфат, когнитивные функции, когнитивные нарушения, сердечно-сосудистая смертность, женщины, мужчины, фактор риска, пожилое население, население среднего возраста, популяционное исследование.



Для цитирования: Шальнова С. А., Имаева Н. А., Имаева А. Э., Куценко В. А., Баланова Ю. А., Капустина А. В., Драпкина О. М. Дегидроэпиандростерон и когнитивные нарушения, а также их вклад в сердечно-сосудистую смертность мужчин и женщин 55 лет и старше. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(6):592-599. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3122. EDN PRIKMX

Dehydroepiandrosterone and cognitive impairment and impact in cardiovascular mortality among men and women 55 years and older

Shalnova S. A., Imaeva N. A., Imaeva A. E., Kutsenko V. A., Balanova Yu. A., Kapustina A. V., Drapkina O. M.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Aim. To evaluate possible associations between low dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) levels and cognitive impairment and their impact in cardiovascular mortality among the population 55 years and older.

Material and methods. The present study was carried out as part of the prospective cohort survey "Stress, aging and health" in Russia. 1876 men and women aged 55 years and older were examined. Cognitive function was assessed at baseline and after 3 years using the Mini-Mental State Examination scale; a decrease in cognitive function corresponded to a sum of scores less than 24 out of 30 points. DHEAS levels were assessed in serum samples. All participants were ranked according to quintiles of DHEAS levels (>2.61 μmol , 2.34-2.61 $\mu\text{mol/L}$, 1.60-2.33 $\mu\text{mol/L}$, 1.05-1.59 $\mu\text{mol/L}$, <1.05 $\mu\text{mol/L}$). Mortality was estimated from the permanent death registry using standard methods. During the follow-up period (median 12 years), 315 deaths from CVD were registered.

Results. A total of 1876 participants aged 55 years and older (48% men and 52% women) were included in the study. The frequency of cognitive function, both baseline and after three years in men was almost independent of the DHEAS level, while in women, low levels of cognitive function were predominant in the first quintile of DHEAS. With decreasing DHEAS levels, cognitive function decreased significantly in women (1 quintile vs. 5 quintiles of DHEAS), but no such associations were found in men. In a population of men 55 years and older, both cognitive impairment (OR: 2.08; 95% CI 1.49 to 2.92) and low DHEAS levels (OR: 1.60; 95% CI 1.05 to 2.44) were significantly associated with cardiovascular mortality. Similar results were obtained in the cohort of women – the risk of cardiovascular mortality was increased in the presence of cognitive impairment by 2.3-fold ($p<0.05$), low DHEAS by 1.6-fold ($p<0.05$), respectively. The simultaneous presence of these disorders was significantly associated with CVD mortality, but only in women.

Conclusion. Based on the results of the present study, an association between baseline DHEAS levels and baseline cognitive impairment was found, but only in a female population. A prospective follow-up assessment of cognitive function failed to support the hypothesis that low DHEAS levels may predict greater decline in cognitive function. However, a significant cumulative contribution of cognitive impairment combined with low DHEAS concentration to cardiovascular mortality was observed at 12-year follow-up, but only in women.

Keywords: dehydroepiandrosterone sulfate, cognitive function, cognitive impairment, cardiovascular mortality, women, men, risk factor, elderly population, middle-aged population, population-based study.

For citation: Shalnova S.A., Imaeva N.A., Imaeva A.E., Kutsenko V.A., Balanova Yu.A., Kapustina A.V., Drapkina O.M. Dehydroepiandrosterone and cognitive impairment and impact in cardiovascular mortality among men and women 55 years and older. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(6):592-599. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3122. EDN PRIKMX

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

Received/Поступила: 21.10.2024

Review received/Рецензия получена: 01.12.2024

Accepted/Принята в печать: 13.12.2024

Введение

Начиная с 80-х годов XX века в научной литературе активно обсуждался вопрос о роли дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и его сульфата (ДГЭАс) в организме человека, поскольку, по данным разных исследований, этот показатель мог обладать множеством протективных эффектов, влияющих на продолжительность жизни и здоровье [1]. К тому же резкое снижение концентрации ДГЭАс в организме с возрастом позволило предположить его особую роль в старении организма, что само по себе чрезвычайно интересно и привлекает внимание исследователей [2].

В последние годы в мире наблюдается рост продолжительности жизни населения и увеличение доли лиц пожилого и старческого возраста, что, к сожалению, приводит и к повышению распространенности деменции и болезни Альцгеймера. По данным экспертов, ожидается трехкратное увеличение частоты болезни Альцгеймера к 2050 г. [3]. Считается, что ДГЭАс действует как нейростероид, влияя на нейротрансмиттерные рецепторы в мозге [4]. Потенциальное значение этого показателя для функциональной активности головного мозга косвенно подтверждается тем, что с возрастом его концентрация в сыворотке крови неуклонно снижается, достигая минимальных значений примерно в то время, когда проявляются заболевания, связанные со старением, в частности нейро-дегенеративные расстройства. Некоторыми исследователями выдвинуто предположение, что увеличение скорости дегенерации и дисфункции нейронов, которые происходят в процессе старения, ассоциированы с возрастным снижением уровня ДГЭАс. В других исследованиях сообщалось об изменении концентрации данного показателя в сыворотке крови у пациентов с деменцией и болезнью Альцгеймера [5]. Однако данные о возможной взаимосвязи между ДГЭАс и когнитивными способностями немногочисленны и противоречивы. Нет даже единства в том, имеются ли половые различия во влиянии

ДГЭАс на ментальное здоровье. Одни исследователи указывают, что это оказывает влияние только на мужскую популяцию, другие, напротив, демонстрируют связь ДГЭАс с нейро-дегенеративными заболеваниями исключительно у женщин [6]. В то же время использование заместительной терапии препаратом ДГЭАс не оказало влияния или оказало лишь незначительное влияние на конкретные показатели, отражающие когнитивные функции (КФ) [7]. Тем не менее в исследовании InCHIANTI были показаны ассоциации между низким уровнем ДГЭАс и КФ, в том числе в проспективной части исследования [8].

Несколько больше исследований посвящено потенциальной роли ДГЭАс в возникновении и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Однако здесь также нет единого мнения. Результаты нескольких проспективных исследований свидетельствовали о связи между снижением уровня ДГЭАс и прогрессированием атеросклеротических процессов по данным коронарной ангиографии, а также ультразвукового исследования сонных артерий [9, 10]. Другие исследователи не выявили связи между уровнем ДГЭАс и возникновением фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий [11].

Цель исследования – оценить возможные ассоциации между низким уровнем ДГЭАс и когнитивными нарушениями, а также их вклад в смертность от ССЗ у населения 55 лет и старше.

Материал и методы

Проанализированы результаты проспективного когортного исследования "Стресс, старение и здоровье" (Stress, Aging and Health in Russia – SAHR), проведенного в Федеральном государственном бюджетном учреждении "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ "НМИЦ

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемой когорты

Показатель	Мужчины (n=898)	Женщины (n=948)	p
Возраст (лет), M±SD	69,4±8,1	67,7±7,3	<0,001
Высшее образование (%)	47,3	44,2	0,17
Работающие (%)	29,3	39,0	<0,001
АГ (%)	75,0	72,3	0,18
ОНМК (%)*	10,3	5,9	0,001
СД2 типа (%)	10,3	12,2	0,19
Инфаркт миокарда (%)	14,6	5,2	<0,001
Курение на момент исследования (%)*	25,0	8,4	<0,001
Чрезмерное потребление алкоголя (%)*	10,7	0,6	<0,001
Снижение КФ (исходно, %)*	16,8	11,7	0,002
ДГЭАс (мкмол/л)*	2,38 [1,46; 3,98]	1,59 [1,00; 2,57]	<0,001

* – статистически значимые различия

АГ – артериальная гипертензия, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, КФ – когнитивные функции, ДГЭАс – дегидроэпиандростеронсульфат

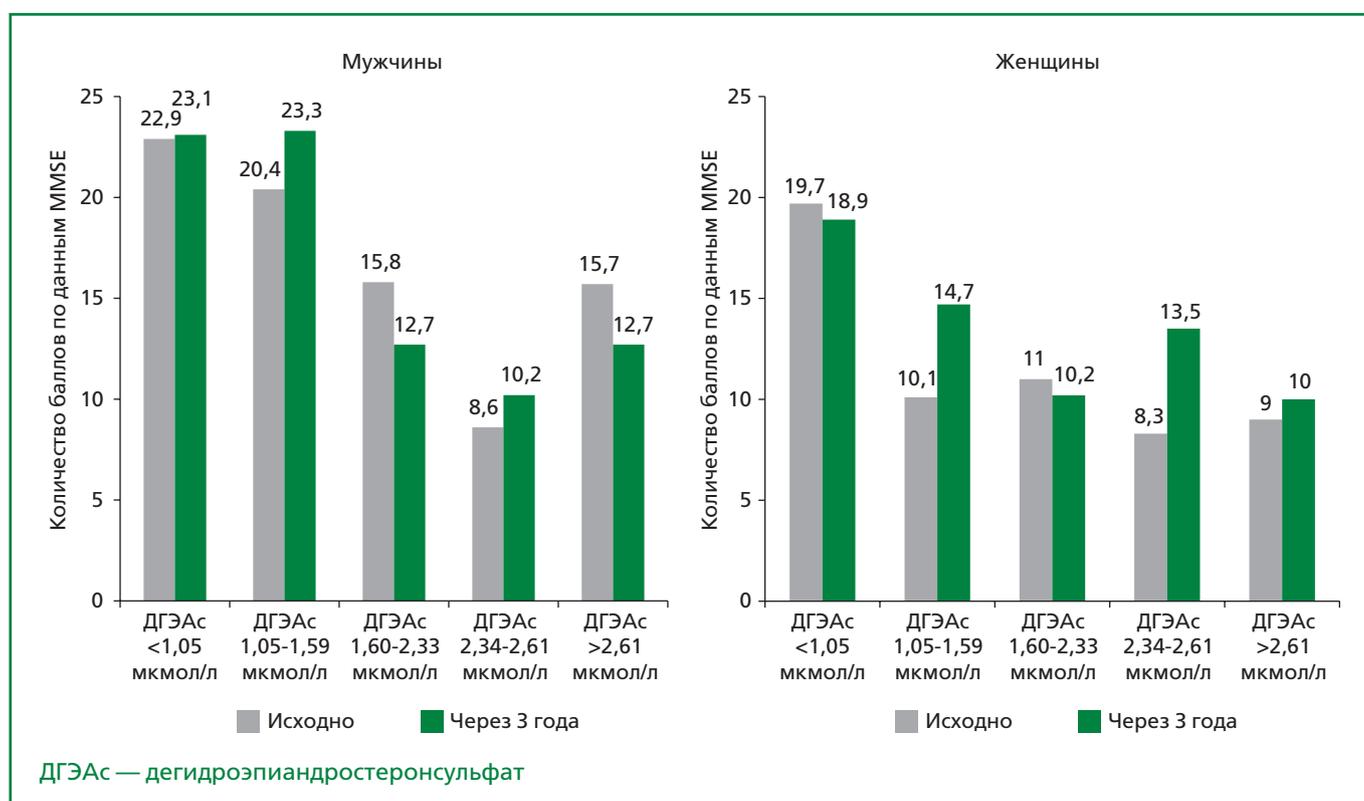


Рисунок 1. Ассоциации между квантилями ДГЭАс и уровнем КФ исходно и через 3 года.

ТПМ" Минздрава России) при участии Института демографических исследований Макса Планка (Росток, Германия) и университета Дьюка (Дарем, США). Подробный протокол исследования опубликован ранее [12]. Исследование одобрено Независимым этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России и экспертным советом университета Дьюка.

Все участники (1876 человек в возрасте 55 лет и старше, в том числе 898 мужчин и 978 женщин)

после подписания информированного согласия, были опрошены по стандартной анкете, разработанной с привлечением международных экспертов. КФ оценивались по краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination – MMSE). Снижение КФ устанавливалось при значениях суммы баллов <24 исходя из 30 баллов, составляющих общую сумму. Артериальное давление измеряли электронным автоматическим тонометром Omron HEM-712 дважды с интервалом

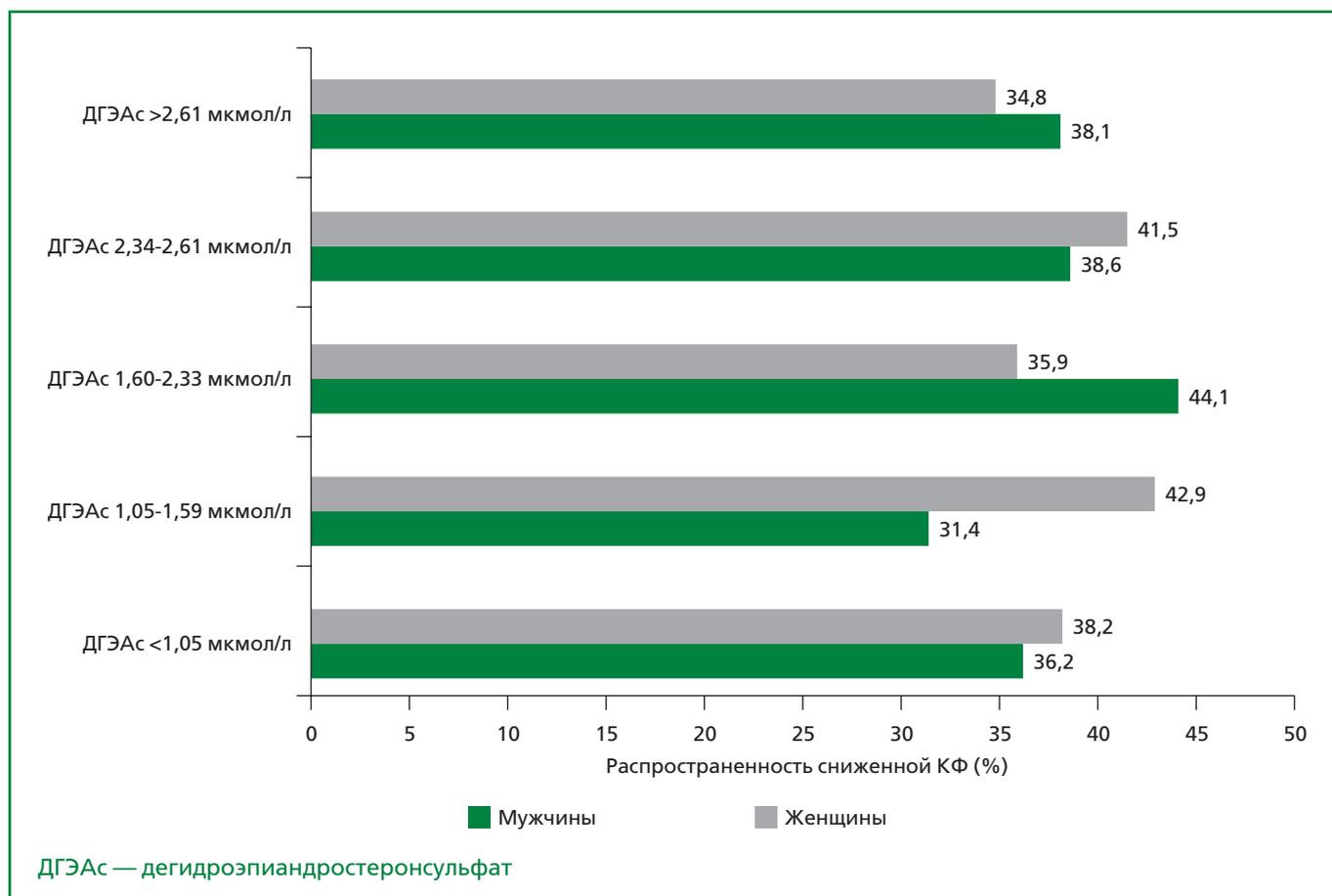


Рисунок 2. Динамика сниженного уровня КФ в квинтилях ДГЭАс.

примерно 2-3 мин. Артериальная гипертония характеризовалась наличием систолического артериального давления ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолического артериального давления ≥ 90 мм рт.ст., или приемом гипотензивных препаратов. В анализ включено среднее из двух измерений. Курящими считались лица, выкуривавшие одну или более сигарет в сутки. Диагноз сахарного диабета 2 типа устанавливался по анамнезу. Для лабораторного обследования взятие крови из локтевой вены проводился утром натощак после 12-14-часового голодания. Уровень ДГЭАс в сыворотке крови определялся с использованием наборов ELISA (Immunotech, Czech Republic). Все участники были ранжированы по квинтилям уровня ДГЭАс (>2,61 мкмоль, 2,34-2,61 мкмоль/л, 1,60-2,33 мкмоль/л, 1,05-1,59 мкмоль/л, <1,05 мкмоль/л). Через 3 года проведено повторное обследование, включающее в том числе оценку КФ с помощью вопроса MMSE. Результаты повторного исследования нарушений КФ использовались в настоящем исследовании.

Смертность изучалась с помощью стандартных методов на базе постоянно действующего регистра смерти. Средняя длительность наблюдения за

смертностью составила 12 лет, контакт был потерян с 4 участниками. В течение периода наблюдения 384 участников 55 лет и старше умерли от ССЗ, из них 240 мужчин и 144 женщины.

Статистический анализ выполнен при помощи языка статистического программирования R (версия 4.2). Качественные показатели описаны относительными частотами в процентах. Количественные показатели описаны средним и стандартным отклонением ($M \pm SD$) или медианой и интерквартильным размахом (MED [Q1; Q3]). Оценка различий между независимыми группами для непрерывных переменных проводилась при помощи критерия Манна-Уитни, для дискретных — при помощи точного теста Фишера. Ассоциации с конечными точками оценивались с помощью моделей пропорциональных рисков Кокса. В качестве ковариат включались возраст, наличие высшего образования, отсутствие работы, наличие в анамнезе инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, сахарного диабета 2 типа, а также курение, чрезмерное потребление алкоголя. Значимость различий для всех проверяемых гипотез устанавливали на уровне $p < 0,05$.

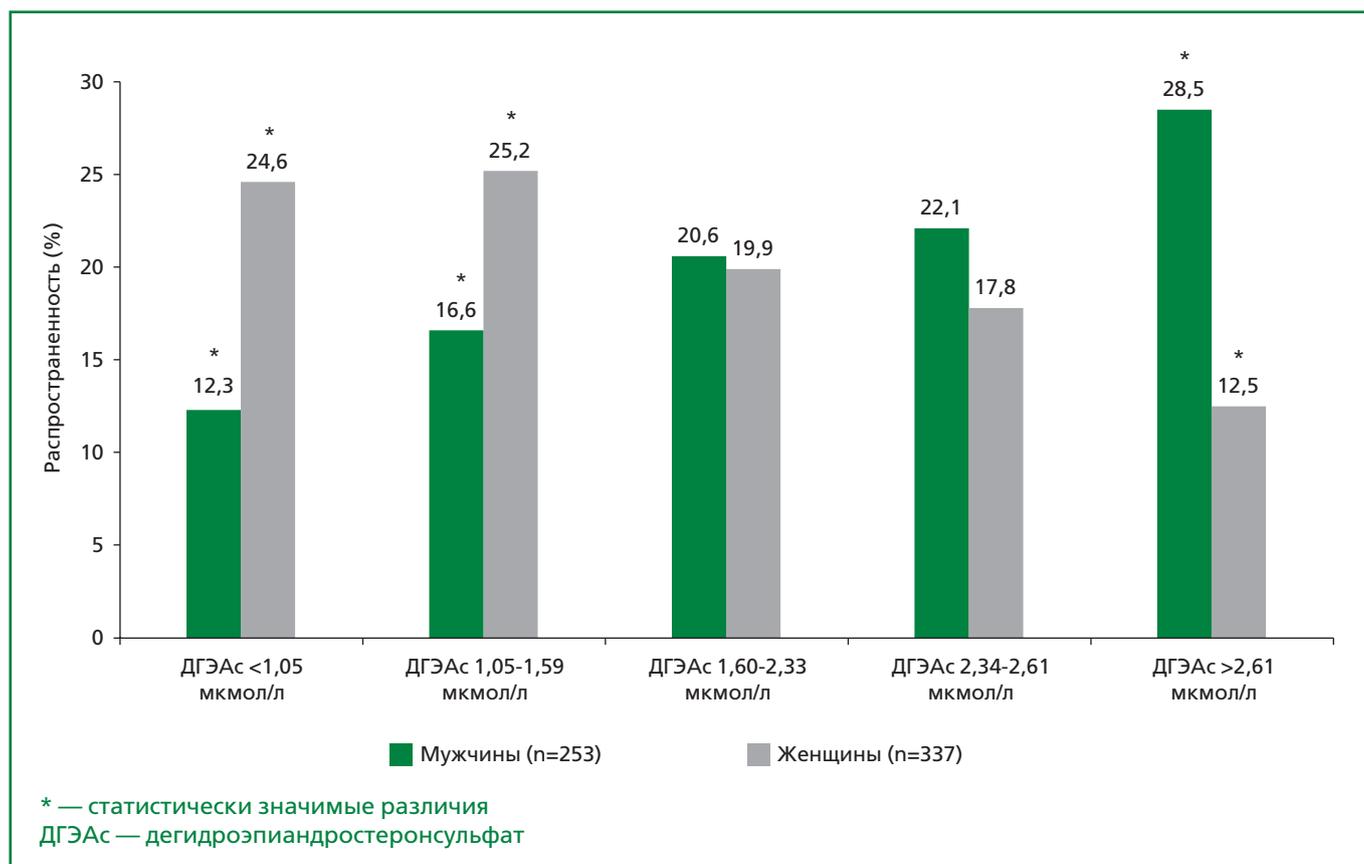


Рисунок 3. Доля мужчин и женщин, у которых отмечено ухудшение КФ (>1 балла) через 3 года в зависимости от исходного уровня ДГЭАс.

Таблица 2. Вклад снижения КФ и низкого уровня ДГЭАс в сердечно-сосудистую смертность

Показатель	Мужчины ОР (95% ДИ)*	Женщины ОР (95% ДИ)*
Снижение КФ	2,08 (1,49-2,92)	2,31 (1,33-4,01)
Низкий уровень ДГЭАс (<1,05 мкмоль/л)	1,60 (1,05-2,44)	1,63 (1,07-2,48)
Низкая КФ и низкий уровень ДГЭАс	1,35 (0,72-2,54)	1,99 (1,09-3,65)

* — после поправки на возраст, наличия высшего образования, отсутствие работы, наличие ИМ, ОНМК в анамнезе, СД2 типа, курение, чрезмерное потребление алкоголя
ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал, КФ — когнитивные функции, ДГЭАс — дегидроэпиандростеронсульфат

Результаты

В табл. 1 представлена исходная характеристика изучаемой когорты. Обследовано практически равное число мужчин (n=898) и женщин (n=948), которые несколько моложе мужчин. Среди мужчин больше лиц с высшим образованием, среди женщин больше работающих. Мужчины чаще курят и чрезмерно потребляют алкоголь. Выборка демонстрирует более высокую распространенность ССЗ у мужчин сравнительно с женщинами. Снижение КФ и среднего уровня ДГЭАс более выражено у женщин. В обоих случаях различия между полами статистически значимы (p<0,05). Определена частота сниженных КФ в квинтилях ДГЭАс исходно и через

3 года (рис. 1). Причем в исходных данных выявлено увеличение сниженных КФ при уменьшении уровня ДГЭАс. Половые различия между ДГЭАс и КФ демонстрирует, что с уменьшением уровня ДГЭАс у женщин значимо снижаются КФ (1 квинтиль против 5 квинтиля ДГЭАс), однако у мужчин ассоциаций не обнаружено (рис. 2). Частота снижения КФ как исходно, так и через 3 года у мужчин практически не зависит от уровня ДГЭАс, за исключением более высоких значений в 5 квинтиле ДГЭАс. Среди женщин выявлены противоположные ассоциации — низкие уровни КФ преобладают в первом квинтиле, независимо от времени исследования. Для оценки ассоциаций в проспективном фрагменте оценки снижения КФ был проведен анализ при

добавлении 1 балла MMSE через 3 года (рис. 3). Примечательно, что женщины, у которых выявлено ухудшение КФ > 1 балла за 3 года, исходно имели уровень ДГЭАс на уровне 1 и 2 квинтиля. У мужчин отмечена обратная зависимость.

Одна из целей данной работы — оценка связи КФ и ДГЭАс с сердечно-сосудистой смертностью (табл. 2). Наличие сниженных КФ увеличивает риск смерти от ССЗ в 2 раза у мужчин и в 2,3 раза у женщин. Низкий уровень ДГЭАс также считается прогностически неблагоприятным показателем как у мужчин, так и у женщин. Суммарный вклад снижения КФ и низкого уровня ДГЭАс статистически значимо увеличивает риск смерти от ССЗ, но только у женщин.

Обсуждение

Проведенный анализ подтверждает гипотезу, что низкий уровень ДГЭАс может быть связан с ухудшением КФ у женщин. Выявить такую связь у мужчин нам не удалось. При анализе данных исследования SAHR также получены положительные связи между низким уровнем ДГЭАс и смертностью у женщин. У мужчин такой связи не обнаружено [13]. В то же время в литературе представлены неоднозначные результаты оценки таких ассоциаций. Полученные в настоящем исследовании данные согласуются с результатами исследования D. A. Gleib и соавт., проведенного по схожему протоколу. Авторы показали зависимость между ДГЭАс и КФ только в женской когорте [14]. S. R. Davis и соавт. в ходе проведенного одномоментного исследования с участием 295 женщин с высшим образованием выявили значимую и независимую связь между уровнем ДГЭАс в сыворотке крови и КФ. Однако это исследование проводилось только у женщин, хотя и в более широком возрастном диапазоне (21–77 лет) [15]. Вместе с тем в других одномоментных исследованиях получены противоположные результаты. Так, S. J. Fonda и соавт. по результатам обследования мужчин в возрасте от 48 до 80 лет не удалось обнаружить значимой связи между ДГЭАс и КФ, что также совпадает с нашими данными [16]. Аналогичные результаты получены и в более позднем исследовании, проведенном в Англии [17]. В то же время G. Valenti и соавт. показали значимую связь между уровнем сывороточного ДГЭАс и снижением когнитивных способностей у лиц обоего пола [8]. Аналогичная тенденция связи между ДГЭАс и снижением КФ обнаружена в исследовании C. Verg и соавт., проведенном во Франции среди пациентов обоего пола, сходных по возрасту [18]. Как и в настоящем исследовании, E. Barrett-Connor и соавт., используя данные 270 мужчин и 167 женщин, через 16–18 лет наблюдения выявили значимую связь между ДГЭАс и развитием новых случаев снижения КФ, и тоже

только у женщин [19]. Несмотря на противоречивые данные литературы, независимая взаимосвязь между ДГЭАс и КФ, оцениваемыми с помощью MMSE, наблюдаемая в нашем исследовании у женщин, не вызывает сомнений. Доклинические исследования показывают, что существует несколько потенциальных механизмов, посредством которых ДГЭАс влияют на трофику мозга и нейротрансмиссию [2]. Предполагается, что когнитивные эффекты ДГЭАс модулируются антагонистическими эффектами рецепторов γ -аминомасляной кислоты-A, N-метил-D-аспарагиновой кислоты и эффектами потенцирования σ -рецепторов. Эти гормоны повышают региональную активность серотонина и дофамина в головном мозге, потенцирование всплеск в гиппокампе и холинергическую функцию, антиглюкокортикоидную активность, ингибируют выработку провоспалительных факторов и биодоступность инсулиноподобного фактора роста I [20–22]. Полученные ранее в исследованиях, а также данные настоящей работы свидетельствуют, что низкие исходные уровни ДГЭАс потенциально могут рассматриваться как фактор риска снижения КФ. К основным преимуществам представленного исследования относится то, что обследование проводилось среди популяционной когорты, включающей большое количество пожилых мужчин и женщин, а также то, что в ходе работы проводилась 3-летняя проспективная оценка эффекта и оценка выживаемости и смертности при коррекции на факторы риска у лиц со сниженным уровнем ДГЭАс и низким уровнем MMSE.

Примечательно, что при анализе ассоциаций с сердечно-сосудистой смертностью продемонстрирован более существенный риск у лиц со снижением КФ, а не при наличии низкого уровня ДГЭАс как у мужчин, так и у женщин. В то же время сочетанное воздействие на риск увеличивает последний, но только в отношении сердечно-сосудистой смертности и только у женщин.

Данные о связи когнитивных нарушений и сердечно-сосудистой смертности показаны в крупном метаанализе, проведенном в 2024 г. Среди людей среднего и пожилого возраста с когнитивными нарушениями риск сердечно-сосудистой смертности был на 75% выше, по сравнению с людьми без когнитивных нарушений [23]. Предполагается, что когнитивные нарушения и ССЗ имеют одни и те же факторы риска, такие как атеросклероз, артериальную гипертензию и сахарный диабет [24]. Эти факторы могут приводить к повреждению клеток мозга в результате окислительного стресса и дисфункции эндотелия [25]. С другой стороны, когнитивные нарушения могут оказать влияние на контроль и прием терапии [26]. Потенциальные ассоциации низкого уровня ДГЭАс с сердечно-сосудистой смертностью изучались довольно давно. В исследовании C. Ohlsson и соавт., проведенном среди мужчин, низкий уровень данного показателя повышал риск

смерти от ССЗ в 1,6 раз [27]. Аналогичные данные получены и в популяции женщин в менопаузе [28]. Механизм полученных ассоциаций до конца неясен. Предполагается, что ДГЭАс может играть противовоспалительную и/или антиоксидантную роль, а также обладать антиатерогенным свойством [29]. Есть данные, что ДГЭАс увеличивает синтез оксида азота в эндотелиальных клетках [30]. Он также может участвовать в пролиферации эндотелиальных клеток, ангиогенезе и защите от апоптоза [31]. Таким образом, отсутствие ДГЭАс может привести к воспалению и повреждению эндотелия, что будет способствовать прогрессированию ССЗ и смерти.

Ограничения исследования

В исследовании использовались результаты однократных измерений MMSE, а использование одного измерения может быть не таким точным, как усреднение нескольких измерений, проведенных с небольшим интервалом. Кроме того, оценка КФ была ограничена результатами только одной методики (MMSE), таким образом, авторы не могут эффективно оценить потенциальное влияние на другие аспекты когнитивной деятельности.

References / Литература

1. Savineau JP, Marthan R, Dumas de la Roque E. Role of DHEA in cardiovascular diseases. *Biochem Pharmacol.* 2013;85(6):718-26. DOI:10.1016/j.bcp.2012.12.004.
2. Samaras N, Samaras D, Frangos E, et al. A review of age-related dehydroepiandrosterone decline and its association with well-known geriatric syndromes: is treatment beneficial? *Rejuvenation Res.* 2013;16(4):285-94. DOI:10.1089/rej.2013.1425.
3. GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health.* 2022;7(2):e105-e125. DOI:10.1016/S2468-2667(21)00249-8.
4. Wolf OT, Kirschbaum C. Actions of dehydroepiandrosterone and its sulfate in the central nervous system: effects on cognition and emotion in animals and humans. *Brain Res Brain Res Rev.* 1999;30(3):264-88. DOI:10.1016/S0161-0173(99)00021-1.
5. Pan X, Wu X, Kaminga AC, et al. Dehydroepiandrosterone and Dehydroepiandrosterone Sulfate in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Aging Neurosci.* 2019;11:61. DOI:10.3389/fnagi.2019.00061.
6. de Menezes KJ, Peixoto C, Nardi AE, et al. Dehydroepiandrosterone, Its Sulfate and Cognitive Functions. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2016;12:24-37. DOI:10.2174/1745017901612010024.
7. Kritz-Silverstein D, von Mühlen D, Laughlin GA, Bettencourt R. Effects of dehydroepiandrosterone supplementation on cognitive function and quality of life: the DHEA and Well-Ness (DAWN) Trial. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(7):1292-8. DOI:10.1111/j.1532-5415.2008.01768.x.
8. Valenti G, Ferrucci L, Lauretani F, et al. Dehydroepiandrosterone sulfate and cognitive function in the elderly: The InCHIANTI Study. *J Endocrinol Invest.* 2009;32(9):766-72. DOI:10.1007/BF03346534.
9. Herrington DM. Dehydroepiandrosterone and coronary atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 1995;774:271-80. DOI:10.1111/j.1749-6632.1995.tb17387.x-11.
10. Yoshida S, Aihara K, Azuma H, et al. Dehydroepiandrosterone sulfate is inversely associated with sex-dependent diverse carotid atherosclerosis regardless of endothelial function. *Atherosclerosis.* 2010;212(1):310-5. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2010.05.011.
11. Wu TT, Gao Y, Zheng YY, et al. Association of endogenous DHEA/DHEAS with coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2019;46(11):984-94. DOI:10.1111/1440-1681.13146.
12. Shkolnikova M, Shalnova S, Shkolnikov VM, et al. Biological mechanisms of disease and death in Moscow: rationale and design of the survey on Stress Aging and Health in Russia (SAHR). *BMC Public Health.* 2009;9:293. DOI:10.1186/1471-2458-9-293.
13. Shalnova SA, Deev AD, Metelskaya VA, et al. Does the low level of dehydroepiandrosterone sulfate (dhea-s) independently influence risk of death at age 55 years and older? *Russian Journal of Cardiology.* 2017;6(6):92-9 (In Russ.)

Заключение

Данные, полученные в ходе одномоментного популяционного исследования, показали связь между уровнем ДГЭАс в сыворотке крови и когнитивными нарушениями, выявленными с помощью теста MMSE, но только в женской популяции. Последующая проспективная оценка результатов когортного исследования после 3-летнего наблюдения не подтвердила предположение, что низкие уровни ДГЭАс могут предсказывать более значительное снижение показателя MMSE. Также отмечается значимый суммарный вклад когнитивных нарушений и низкой концентрации ДГЭАс в сердечно-сосудистую смертность у женщин.

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

Финансирование: в рамках государственного задания (рег. номер: 1023022000026-8).

Funding: within the framework of the state assignment (registration number: 1023022000026-8).

- [Шальнова С.А., Деев А.Д., Метельская В.А. и др. Является ли низкий уровень дегидроэпиандростерона сульфата (дгэа-с) независимым фактором риска смерти у лиц 55 лет и старше? *Российский кардиологический журнал.* 2017;6(6):92-99. DOI:10.15829/1560-4071-2017-6-92-99.
14. Gleit DA, Goldman N, Weinstein M, Liu IW. Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) and health: does the relationship differ by sex? *Exp Gerontol.* 2004;39(3):321-31. DOI:10.1016/j.exger.2003.11.003.
 15. Davis SR, Shah SM, McKenzie DP, et al. Dehydroepiandrosterone sulfate levels are associated with more favorable cognitive function in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(3):801-8. DOI:10.1210/jc.2007-2128.
 16. Fonda SJ, Bertrand R, O'Donnell A, et al. Age, hormones, and cognitive functioning among middle-aged and elderly men: cross-sectional evidence from the Massachusetts Male Aging Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005;60(3):385-90. DOI:10.1093/gerona/60.3.385.
 17. Elpers AL, Steptoe A. Associations between dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS) and cognitive function in 5,061 older men and women in the English Longitudinal Study of Ageing. *Psychoneuroendocrinology.* 2020;117:104702. DOI:10.1016/j.psyneuen.2020.104702.
 18. Berr C, Lafont S, Debuire B, et al. Relationships of dehydroepiandrosterone sulfate in the elderly with functional, psychological, and mental status, and short-term mortality: a French community-based study. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93(23):13410-5. DOI:10.1073/pnas.93.23.13410.
 19. Barrett-Connor E, Edelstein SL. A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate and cognitive function in an older population: the Rancho Bernardo Study. *J Am Geriatr Soc.* 1994;42(4):420-3. DOI:10.1111/j.1532-5415.1994.tb07491.x.
 20. Maninger N, Wolkowitz OM, Reus VI, et al. Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS). *Front Neuroendocrinol.* 2009;30(1):65-91. DOI:10.1016/j.yfrne.2008.11.002.
 21. Charalampopoulos I, Remboutsika E, Margioris AN, Gravanis A. Neurosteroids as modulators of neurogenesis and neuronal survival. *Trends Endocrinol Metab.* 2008;19(8):300-7. DOI:10.1016/j.tem.2008.07.004.
 22. Moser U, Wadsak W, Spindelegger C, et al. Hypothalamic serotonin-1A receptor binding measured by PET predicts the plasma level of dehydroepiandrosterone sulfate in healthy women. *Neurosci Lett.* 2010;476(3):161-5. DOI:10.1016/j.neulet.2010.04.020.
 23. Fang Z, Zhang Q. Association between cognitive impairment and cardiovascular mortality in mature and older adults: A meta-analysis. *Exp Gerontol.* 2024;192:112440. DOI:10.1016/j.exger.2024.112440.
 24. Badji A, Youwakim J, Cooper A, et al. Vascular cognitive impairment — Past, present, and future challenges. *Ageing Res Rev.* 2023;90:102042. DOI:10.1016/j.arr.2023.102042.
 25. Katusic ZS, d'Uscio LV, He T. Emerging Roles of Endothelial Nitric Oxide in Preservation of Cognitive Health. *Stroke.* 2023;54(3):686-96. DOI:10.1161/STROKEAHA.122.041444.

26. van Nieuwkerk AC, Delewi R, Wolters FJ, et al; Heart-Brain Connection Consortium. Cognitive Impairment in Patients With Cardiac Disease: Implications for Clinical Practice. *Stroke*. 2023;54(8):2181-91. DOI:10.1161/STROKEAHA.123.040499.
27. Ohlsson C, Labrie F, Barrett-Connor E, et al. Low serum levels of dehydroepiandrosterone sulfate predict all-cause and cardiovascular mortality in elderly Swedish men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4406-14. DOI:10.1210/jc.2010-0760.
28. Shufelt C, Bretsky P, Almeida CM, et al. DHEA-S levels and cardiovascular disease mortality in postmenopausal women: results from the National Institutes of Health–National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):4985-92. DOI:10.1210/jc.2010-0143.
29. Sharaf BL, Pepine CJ, Kerensky RA, et al; WISE Study Group. Detailed angiographic analysis of women with suspected ischemic chest pain (pilot phase data from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation [WISE] Study Angiographic Core Laboratory). *Am J Cardiol*. 2001;87(8):937-41; A3. DOI:10.1016/s0002-9149(01)01424-2.
30. Ostrowska Z, Zwirska-Korczala K, Pardela M, et al. Circadian variations of androstenedione, dehydroepiandrosterone sulfate and free testosterone in obese women with menstrual disturbances. *Endocr Regul*. 1998;32(4):169-176.
31. Ghadir S, Azziz R. Reproducibility of the adrenal androgen response to adrenocorticotropic hormone stimulation. *Fertil Steril*. 2006;86(2):484-6. DOI:10.1016/j.fertnstert.2006.01.018.

Сведения об Авторах/About the Authors

Шальнова Светлана Анатольевна [Svetlana A. Shalnova]

eLibrary SPIN 9189-8637, ORCID 0000-0003-2087-6483

Имаева Наталия Александровна [Natalia A. Imaeva]

eLibrary SPIN 4643-7230, ORCID 0000-0002-8058-1081

Имаева Асия Эмвяровна [Asiia E. Imaeva]

eLibrary SPIN 7568-9285, ORCID 0000-0002-9332-0622

Куценко Владимир Александрович [Vladimir A. Kutsenko]

eLibrary SPIN 8567-1789, ORCID 0000-0001-9844-3122

Баланова Юлия Андреевна [Yulia A. Balanova]

eLibrary SPIN 7417-2194, ORCID 0000-0001-8011-2798

Капустина Анна Владимировна [Anna V. Kapustina]

eLibrary SPIN 1280-2172, ORCID 0000-0002-9624-9374

Драпкина Оксана Михайловна [Oksana M. Drapkina]

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Углубленное изучение связи кальциноза артерий молочной железы с сердечно-сосудистыми заболеваниями, их факторами риска и другими хроническими неинфекционными заболеваниями: обоснование и протокол исследования

Ким И. В.^{1*}, Бочкарева Е. В.¹, Бутина Е. К.¹, Молчанова О. В.¹, Байрамкулова Н. Х.¹, Филичкина Е. М.^{1,2}, Яровая Е. Б.^{1,2}, Драпкина О. М.¹

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

²Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

Цель. Изучить связь кальциноза артерий молочной железы (КАМЖ) с ультразвуковыми и биохимическими маркерами сердечно-сосудистого риска, асимптомными и клинически выраженными формами сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также другими хроническими неинфекционными заболеваниями.

Материал и методы. В одномоментное исследование планируется включить 300-400 женщин 40-74 лет, прошедших профилактическую или диагностическую цифровую маммографию в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России и подписавших информированное согласие. Группы будут сформированы по принципу "случай-контроль" в соотношении 1:1 с учетом возраста. Протокол исследования будет включать: врачебный осмотр; анкетирование для оценки социодемографических показателей, репродуктивного анамнеза, сердечно-сосудистых факторов риска, сопутствующих заболеваний и медикаментозной терапии; опрос для выявления стенокардии напряжения и перемежающейся хромоты, инсульта в анамнезе, риска остеопоротических переломов; лабораторное обследование для определения показателей липидного, углеводного, минерального обмена, функции почек, щитовидной железы и наличия железодефицитной анемии; электрокардиографию покоя; дуплексное сканирование сонных и бедренных артерий. Оценка маммограмм будет проводиться слепым методом врачами-рентгенологами. Будут проанализированы стандартные полноформатные цифровые маммограммы в краниокаудальной и медиолатеральной проекциях. Тяжесть КАМЖ будет определена с помощью 12-балльной шкалы.

Ожидаемые результаты. Будет проведено сопоставление данных о наличии/отсутствии КАМЖ и степени его тяжести с ультразвуковыми параметрами атеросклеротической нагруженности периферических артерий, являющейся признанным маркером высокого сердечно-сосудистого риска, а также традиционными факторами риска ССЗ. Будет изучена связь КАМЖ с железодефицитной анемией, снижением минеральной плотности кости, заболеваниями щитовидной железы, снижением клубочковой фильтрации и другими патологическими состояниями, которые, по данным предыдущих исследований, проведенных в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России на ограниченной по численности выборке, предположительно, могут ассоциироваться с наличием КАМЖ.

Закключение. Для российского здравоохранения разработка методологии для оценки вероятности ССЗ в рамках программ маммографического скрининга является актуальной задачей, однако имеются лишь единичные отечественные исследования о роли КАМЖ как маркера сердечно-сосудистого риска среди женщин. Если гипотеза о связи КАМЖ с атероматозом сонных и бедренных артерий и другими патологическими состояниями подтвердится, откроются новые возможности для разработки и осуществления широкомасштабного скрининга ССЗ среди женского населения России.

Ключевые слова: кальциноз артерий молочной железы, маммография, скрининг, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска, атеросклеротическая бляшка, гендер-специфический маркер, женское здоровье.



Для цитирования: Ким И. В., Бочкарева Е. В., Бутина Е. К., Молчанова О. В., Байрамкулова Н. Х., Филичкина Е. М., Яровая Е. Б., Драпкина О. М. Углубленное изучение связи кальциноза артерий молочной железы с сердечно-сосудистыми заболеваниями, их факторами риска и другими хроническими неинфекционными заболеваниями: обоснование и протокол исследования. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(6):600-604. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3123. EDN IPTYLV

An in-depth study of the association of breast arterial calcification with cardiovascular disease, its risk factors, and other chronic noncommunicable diseases: rationale and study protocol

Kim I. V.^{1*}, Bochkareva E. V.¹, Butina E. K.¹, Molchanova O. V.¹, Bayramkulova N. Kh.¹, Filichkina E. M.^{1,2}, Yarovaya E. B.^{1,2}, Drapkina O. M.¹

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

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Aim. To assess association between breast artery calcification (BAC) with ultrasound and biochemical markers of cardiovascular risk, asymptomatic and clinically expressed forms of cardiovascular diseases, as well as other chronic non-communicable diseases.

Material and methods. It is planned to include 300-400 women aged 40-74 years who underwent routine or diagnostic digital mammography at the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine and signed informed consent in a cross-sectional study. The groups will be formed on the case-control principle in a 1:1 ratio, considering age. The study protocol will include: physical examination; questionnaire to assess sociodemographic parameters, reproductive history, cardiovascular risk factors, comorbidities and drug therapy, probability of angina pectoris, intermittent claudication, history of stroke, risk of

osteoporotic fractures; laboratory examination to determine parameters of lipid, carbohydrate, mineral metabolism, renal function, thyroid gland and presence of anemia; electrocardiography; duplex scanning of carotid and femoral arteries. Mammograms will be evaluated in a blinded manner by radiologists. Standard digital mammograms in craniocaudal and mediolateral projections will be analyzed. The severity of BAC will be determined using a 12-point scale.

Expected results. The data on the presence/absence of BAC and its severity will be compared with the ultrasound parameters of the atherosclerotic load of the peripheral arteries, which is a recognized marker of high cardiovascular risk, as well as traditional risk factors for cardiovascular diseases. The relationship of BAC with iron deficiency anemia, decreased bone mineral density, thyroid diseases, decreased glomerular filtration and other pathological conditions will be studied, which, according to previous studies conducted at the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine on a limited sample, can presumably be associated with the presence of BAC.

Conclusion. For Russian healthcare, the development of a methodology for assessing the probability of cardiovascular diseases as a part of a mammographic screening programs is an urgent task, but there are only a few domestic studies on the role of BAC as a marker of cardiovascular risk among women. If the hypothesis about the association between BAC and atheromatosis of the carotid and femoral arteries and other pathological conditions is confirmed, new opportunities will open up for the development and implementation of large-scale screening of cardiovascular diseases among the female population of Russia.

Keywords: breast artery calcification, mammography, screening, cardiovascular disease, risk factors, carotid plaque, gender-specific marker, women health.

For citation: Kim I. V., Bochkareva E. V., Butina E. K., Molchanova O. V., Bayramkulova N. Kh., Filichkina E. M., Yarovaya E. B., Drapkina O. M. An in-depth study of the association of breast arterial calcification with cardiovascular disease, its risk factors, and other chronic noncommunicable diseases: rationale and study protocol. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(6):600-604. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3123. EDN IPTYLV

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

Received/Поступила: 22.10.2024

Review received/Рецензия получена: 31.10.2024

Accepted/Принята в печать: 19.12.2024

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — основная причина смерти среди женского населения России и в мире, что требует совершенствования мер по снижению риска развития этих заболеваний¹. Одним из препятствий на пути улучшения профилактических стратегий в отношении данной патологии является недостаточная валидность у женщин имеющих на сегодня инструментов оценки сердечно-сосудистого риска (шкала Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE) и др.), основанных на традиционных факторах риска ССЗ, и отсутствие надежных, эффективных и широкомасштабных скрининговых методик, что приводит к позднему началу лечебно-профилактических мероприятий и снижению их эффективности [1, 2].

В мире ведется поиск новых гендер-специфических маркеров, направленных на рестратификацию сердечно-сосудистого риска у женщин, и в качестве одного из перспективных индикаторов рассматривается кальциноз артерий молочной железы (КАМЖ) [3], легко визуализируемый на маммограмме как типично доброкачественный кальциноз, оценка которого, по некоторым данным, может улучшить стратификацию сердечно-сосудистого риска [4-7]. К преимуществам использования маммографии для выявления женщин с риском ССЗ следует отнести отсутствие необходимости в дополнительных финансовых и кадровых затратах и радиационном воздействии, поскольку в России

миллионы женщин старше 40 лет ежегодно проходят рутинную маммографию в рамках программ диспансеризации и профилактических осмотров с целью профилактики рака молочной железы (РМЖ)².

В исследовании, проведенном сотрудниками ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России показано, что случайное обнаружение КАМЖ у женщин, проходящих скрининг РМЖ, позволяет идентифицировать "практически здоровых" женщин, которые тем не менее имеют повышенный сердечно-сосудистый риск [8]. Получены первые данные о распространенности КАМЖ среди представителей российской популяции (n=4274) [9] и разработан способ количественной оценки степени его тяжести на маммограмме [10]. Продемонстрировано наличие связи между КАМЖ и атероматозом сонных артерий и другими патологическими состояниями (сахарный диабет, хроническая болезнь почек, снижение минеральной плотности кости) [8, 11]. К сожалению, в России имеются лишь единичные опубликованные исследования по данной тематике, что делает необходимым продолжить исследования по изучению перспектив использования КАМЖ в качестве суррогатного маркера сердечно-сосудистого риска и других хронических заболеваний.

Цель исследования — изучить связь КАМЖ с ультразвуковыми и биохимическими маркерами сердечно-сосудистого риска, асимптомными и клинически вы-

¹ World Health Organization. The Global Health Observatory. Global Health Estimates: [cited by October 20, 2024]. Available from: www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates.

² Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27.04.2021 № 404н "Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения" (Зарегистрирован 30.06.2021 № 64042): [cited by October 20, 2024]. Available from: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202106300043>.

раженными формами ССЗ, а также другими хроническими неинфекционными заболеваниями.

Материал и методы

Дизайн исследования

Исследование одномоментное неинтервенционное. Группы будут сформированы по принципу "случай-контроль" в соотношении 1:1 с учетом возраста, всего в исследование планируется включить 300-400 женщин. Расчет выборки проведен исходя из данных о частоте КАМЖ в популяции [5, 9].

Набор участников в исследование будет осуществляться на основании данных о наличии или отсутствии КАМЖ по результатам профилактической или диагностической цифровой маммографии, выполненной в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России.

Критерии включения: женщины в возрасте от 40 до 74 лет; наличие подписанного пациентом информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения: наличие онкологического заболевания, в т. ч. РМЖ; отсутствие одной из молочных желез, наблюдение онколога.

Протокол исследования

1. Получение информированного согласия пациента на участие в исследовании и использование персональных данных.

2. Врачебный осмотр:

- физикальное обследование;
- антропометрия: рост, вес, окружность талии;
- офисное измерение систолического и диастолического артериального давления.

3. Регистрация электрокардиограммы в покое с определением частоты сердечных сокращений.

4. Анкетирование, включающее:

- социодемографические показатели;
- репродуктивный анамнез;
- наличие факторов риска ССЗ: артериальная гипертония, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, курение, отягощенная наследственность, низкая физическая активность, алкоголь, нерациональное питание);
- сопутствующие заболевания и медикаментозное лечение на момент включения в исследование;
- опрос по шкале Fracture Risk Assessment Tool (FRAX)³;

— опрос с помощью унифицированного опросника для выявления кардио- и цереброваскулярных заболеваний, включающего опросник Роуза для выявления стенокардии напряжения, перемежающейся хромоты, анкету для выявления острых нарушений мозгового кровообращения в анамнезе и начальных форм хронической цереброваскулярной патологии [12].

5. Анализ амбулаторных карт и другой медицинской документации для сбора сведений о выявленных ранее заболеваниях, получения информации

о верификации имеющихся заболеваний, проведенных лабораторных и инструментальных обследований.

6. При подозрении на ишемическую болезнь сердца (положительный ответ по опроснику Роуза, изменения ишемического характера или рубцовые изменения миокарда на электрокардиограмме) будет проведено дополнительное обследование на базе ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России — эхокардиография и/или тредмил-тест.

7. Женщины с промежуточным риском переломов по шкале FRAX будут дополнительно направлены на денситометрию поясничного отдела позвоночника и шейки бедра.

8. Взятие периферической крови для определения показателей липидного, углеводного, минерального обмена, функции почек, щитовидной железы и наличия железодефицитной анемии. Лабораторные исследования будут проведены в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России.

9. Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей.

Для оценки наличия или отсутствия КАМЖ будут анализироваться стандартные полноформатные цифровые маммограммы, выполненные в краниокаудальной и медиолатеральной проекциях на маммографической системе Mammomat Fusion (Siemens, Германия). Оценка будет проводиться слепым методом двумя независимыми врачами-рентгенологами. Степень тяжести КАМЖ будет определена с помощью 12-балльной шкалы, предусматривающей подсчет числа кальцинированных артерий (1-6 баллов), протяженность (1-3 балла) и плотность поражения (1-3 балла) [10]. Для каждой молочной железы будет рассчитан суммарный балл. Если в правой и левой молочной железе значения будут различаться, то наибольший показатель будет приниматься в качестве итогового балла по каждому случаю.

Ультразвуковое исследование сонных и бедренных артерий будет осуществляться в В-режиме ультразвуковым датчиком L9-3 (Philips IU 22) врачом функциональной диагностики, не имеющим информации о результатах маммографии. При дуплексном сканировании каротидного бассейна будут визуализированы с обеих сторон дистальный отдел плечевого ствола, подключичные артерии, общие, наружные и внутренние сонные артерии, позвоночные артерии. При сканировании феморального бассейна будут визуализированы с обеих сторон общие, глубокие и поверхностные бедренные артерии, подколенные артерии, артерии голени и стоп. Атеросклеротическая бляшка, выявленная как в сонных, так и в бедренных артериях, будет характеризоваться как локальное утолщение сосудистой стенки на $\geq 50\%$ по сравнению с прилегающими участками или как утолщение комплекса интима-медиа на $> 1,5$ мм [13]. Толщина комплекса интима-медиа будет измерена в дистальной трети общей сонной артерии (или

³ <https://frax.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=65>

соответственно общей бедренной артерии) на расстоянии 1 см проксимальнее бифуркации в соответствии с Мангеймским консенсусом и рекомендациями Американского общества по эхокардиографии [13, 14]. Процент стеноза будет рассчитываться по диаметру в поперечном и продольном сканировании в области максимального сужения просвета сосуда [15]. Выраженность атеросклероза будет оцениваться на основе параметров, характеризующих атеросклеротическую нагруженность: количество атеросклеротических бляшек, максимальный, суммарный и средний стенозы [16].

Диагноз артериальной гипертензии будет устанавливаться при уровне систолического артериального давления ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолического ≥ 90 мм рт.ст., и/или при приеме антигипертензивных препаратов [17]. Сахарный диабет — при документировано подтвержденном диагнозе, гликемии натощак $\geq 7,0$ ммоль/л или приеме сахароснижающей терапии [18].

Исследование будет выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Исследование одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, протокол №02-03/24 от 12.03.2024.

Статистическая обработка данных

Для статистической обработки результатов будет использована среда R 4.1 с открытым кодом. Оценка отклонения распределения от нормального будет осуществляться с использованием коэффициента асимметрии Пирсона. Для унимодальных параметров или имеющих непараметрическую асимметрию $< 0,2$ будут определены среднее (M) и стандартное отклонение (SD). Для параметров с нарушением хотя бы одного условия будут приведены медиана (Me) и интерквартильный размах ([Q25; Q75]). Качественные показатели будут описаны абсолютными значениями и их долями в процентах. Оценка различий непрерывных показателей для двух независимых групп будет проведена U-критерием Манна–Уитни, дискретных показателей — точным двусторонним критерием Фишера. Изучение взаимосвязей бинарной зависимой переменной КАМЖ (наличие/отсутствие) с исследуемыми параметрами будет проводиться с помощью логистической регрессии с расчетом отношения шансов и 95% доверительного интервала. Значимость для всех проверяемых гипотез будет установлена на уровне $p < 0,05$.

Ожидаемые результаты

В исследовании предполагается изучить степень тяжести КАМЖ среди женщин, выполнивших скрининговую и диагностическую маммографию. Кроме того, будет изучена связь КАМЖ с наличием и степенью выраженности асимптомного атеросклероза

сонных и бедренных артерий, и будет проведено сопоставление данных о наличии или отсутствии КАМЖ и степени его тяжести с ультразвуковыми параметрами, характеризующими атеросклеротическую нагруженность периферических (сонных и бедренных) артерий, являющуюся признанным маркером высокого сердечно-сосудистого риска, а также традиционными факторами риска ССЗ. Также будет изучена связь КАМЖ с некоторыми патологическими состояниями, которые, по данным предыдущих исследований, проведенных в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России на ограниченной по численности выборке, предположительно, могут ассоциироваться с наличием КАМЖ. К указанным состояниям относятся железодефицитная анемия, снижение минеральной плотности кости, заболевания щитовидной железы, снижение скорости клубочковой фильтрации, нарушения углеводного обмена, которые, по данным клинических и экспериментальных исследований, имеют также связь с развитием сосудистого кальциноза.

Заключение

Для российского здравоохранения разработка методологии для оценки вероятности ССЗ в рамках программ маммографического скрининга является актуальной задачей, однако имеются лишь единичные отечественные исследования о роли КАМЖ как маркера сердечно-сосудистого риска среди женщин.

Если гипотеза о связи КАМЖ с атероматозом сонных и бедренных артерий и другими патологическими состояниями подтвердится, откроются новые возможности для разработки и осуществления широкомасштабного скрининга ССЗ среди женского населения России. Учитывая, что миллионы женщин старше 40 лет регулярно проходят ежегодную скрининговую маммографию для исключения РМЖ, новые факторы прогнозирования риска ССЗ с использованием маммографических данных позволят предложить рациональное и экономичное решение с учетом гендерной специфики.

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

Финансирование: Исследование будет проведено в рамках госзадания "Автоматическое определение кальциноза артерий молочной железы на цифровых маммограммах для выявления женщин с вероятностью сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний при проведении маммографии".

Funding: The study will be performed as part of the State Assignment "Automatic detection of breast arterial calcification on digital mammograms to identify women at risk of cardiovascular and other chronic non-infectious diseases by mammography".

References / Литература

1. Bayoumi E, Karasik P. Cardiovascular disease in older women. *Clin Geriatr Med.* 2021;37(4):651-65. DOI:10.1016/j.cger.2021.05.010.
2. Leonard EA, Marshall RJ. Cardiovascular Disease in Women. *Prim Care.* 2018;45(1):131-41. DOI:10.1016/j.pop.2017.10.004.
3. Bui QM, Daniels LB. A Review of the Role of Breast Arterial Calcification for Cardiovascular Risk Stratification in Women. *Circulation.* 2019;139(8):1094-101. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038092.
4. Iribarren C, Molloy S. Breast arterial calcification: a new marker of cardiovascular risk? *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 2013;7(2):126-35. DOI:10.1007/s12170-013-0290-4.
5. Hendriks EJ, de Jong PA, van der Graaf Y, et al. Breast arterial calcifications: a systematic review and meta-analysis of their determinants and their association with cardiovascular events. *Atherosclerosis.* 2015;239(1):11-20. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.035.
6. Koh TJW, Tan HJH, Ravi PRJ, et al. Association between breast arterial calcifications and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2023;39(12):1941-50. DOI:10.1016/j.cjca.2023.07.024.
7. Bochkareva EV, Kim IV, Butina EK, et al. Mammographic Screening as a Tool for Cardiovascular Risk Assessing. Part 2. Association of Breast Arterial Calcification and Cardiovascular Diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2019;15(3):424-30 (In Russ.) [Бочкарева Е.В., Ким И.В., Бутина Е.К. и др. Маммографический скрининг как инструмент оценки сердечно-сосудистого риска. Часть 2. Кальциноз артерий молочной железы — связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(3):424-30]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-424-430.
8. Bochkareva EV, Butina EK, Bayramkulova NKH, et al. Association of breast arterial calcification and carotid atherosclerosis as a marker of cardiovascular risk. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2023;19(5):435-43 (In Russ.) [Бочкарева Е.В., Бутина Е.К., Байрамкулова Н.Х. и др. Ассоциация кальциноза артерий молочной железы и атеросклероза сонных артерий — маркера сердечно-сосудистого риска. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2023;19(5):435-43]. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2950.
9. Bochkareva EV, Butina EK, Bayramkulova NKH, et al. Prevalence and Severity of Breast Arterial Calcification on Routine Mammography. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2022;18(5):530-5 (In Russ.) [Бочкарева Е.В., Бутина Е.К., Байрамкулова Н.Х. и др. Распространенность и степень тяжести кальциноза артерий молочной железы — нового маркера сердечно-сосудистого риска у женщин. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2022;18(5):530-5]. DOI:10.20996/1819-6446-2022-09-01.
10. Bochkareva EV, Butina EK, Bayramkulova NKH, et al. Assessment of the Severity of Breast Artery Calcification on a Mammogram: Intraoperator and Interoperator Reproducibility. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2021;17(5):688-95 (In Russ.) [Бочкарева Е.В., Бутина Е.К., Байрамкулова Н.Х. и др. Оценка тяжести кальциноза артерий молочной железы на маммограмме как маркера сердечно-сосудистого риска: внутри- и межоператорская воспроизводимость показателей. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(5):688-95]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-07.
11. Bochkareva EV, Butina EK, Savin AS, Drapkina OM. Breast artery calcification and osteoporosis in postmenopausal woman: a case report and opinion on the problem. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(4):2574 (In Russ.) [Бочкарева Е.В., Бутина Е.К., Савин А.С., Драпкина О.М. Кальциноз артерий молочной железы и остеопороз у женщины в постменопаузе (клинический случай и мнение по проблеме). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(4):2574]. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2574.
12. Kim IV, Bochkareva EV, Varakin YuYa, Kokurina EV. Screening for chronic cerebrovascular diseases in primary health care facilities. *Russian Journal of Preventive Medicine.* 2013;16(4):27-30 (In Russ.) [Ким И.В., Бочкарева Е.В., Варакин Ю.Я., Кокурина Е.В. Применение скрининговой методики для выявления хронических форм цереброваскулярных заболеваний в учреждениях первичного звена здравоохранения. Профилактическая медицина. 2013;16(4):27-30].
13. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34(4):290-6. DOI:10.1159/000343145.
14. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al.; American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;48:93-111. DOI:10.1016/j.echo.2007.11.011.
15. Staikov IN, Arnold M, Mattle HP, et al. Comparison of the ECST, CC, and NASCET grading methods and ultrasound for assessing carotid stenosis. *European Carotid Surgery Trial. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. J Neurol.* 2000;247(9):681-6. DOI:10.1007/s004150070110.
16. Ershova AI, Balakhonova TV, Ivanova AA, et al. The problem of cardiovascular risk stratification depending on the severity of carotid and femoral artery atherosclerosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(2):2441 (In Russ.) [Ершова А.И., Балахонова Т.В., Иванова А.А. и др. Проблема стратификации сердечно-сосудистого риска в зависимости от выраженности атеросклероза сонных и бедренных артерий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(2):2441]. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2441.
17. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786 (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
18. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY (11th edition). *Diabetes mellitus.* 2023;26(2S):1-231 (In Russ.) [Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Клинические рекомендации "Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом" (11-й выпуск). Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. Сахарный диабет. 2023;26(2S):1-231]. DOI:10.14341/DM13042.

Сведения об Авторах/About the Authors

Ким Ирина Витальевна [Irina V. Kim]

eLibrary SPIN 8000-3195, ORCID 0000-0001-5122-4723

Бочкарева Елена Викторовна [Elena V. Bochkareva]

eLibrary SPIN 9296-7838, ORCID 0000-0003-0836-7539

Бутина Екатерина Кронидовна [Ekaterina K. Butina]

eLibrary SPIN 1170-0594, ORCID 0000-0003-2960-7044

Молчанова Ольга Викторовна [Olga V. Molchanova]

eLibrary SPIN 5860-0052, ORCID 0000-0003-3623-5752

Байрамкулова Нюрджан Хусейвна [Nyurdzhan Kh. Bayramkulova]

eLibrary SPIN 8605-5679, ORCID 0000-0002-0883-1955

Филичкина Елена Михайловна [Elena M. Filichkina]

eLibrary SPIN 3153-4281, ORCID 0000-0003-3715-6896

Яровая Елена Борисовна [Elena B. Yarovaya]

eLibrary SPIN 5591-8439, ORCID 0000-0002-6615-4315

Драпкина Оксана Михайловна [Oksana M. Drapkina]

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Развитие дислипидемии у лиц, перенесших комплексное лечение опухоли центральной нервной системы в детстве

Новикова А. И.^{1*}, Павлова М. Г.¹, Потемкина Н. А.², Фадеев Л. Б.¹, Полтавская М. Г.¹

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

²Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия

Цель. Оценить влияние комплексной противоопухолевой терапии на показатели липидного и гормонального профиля у лиц, перенесших лечение опухоли центральной нервной системы (ЦНС) в детстве.

Материал и методы. В одномоментное исследование включены 48 пациентов, перенесших оперативное, химиотерапевтическое и лучевое лечение опухоли ЦНС в детстве. Были исследованы липидный (общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), холестерин липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛОНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) и триглицериды) и гормональный (трийодтиронин, тироксин, тиреотропный гормон (ТТГ), лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, соматотропный гормон, дигидроэпиандростерон, адренокортикотропный гормон, инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1)) профили.

Результаты. У молодых пациентов (21,7±4,3 года), перенесших комплексное лечение, включавшее оперативное вмешательство, химио- и лучевую терапию опухоли ЦНС в детстве, независимым предиктором развития дислипидемии и повышенного уровня ХС ЛНП >3,0 ммоль/л была общая краниальная доза лучевой терапии. При проведении корреляционного анализа была выявлена положительная связь уровня ХС ЛНП с общей краниальной дозой ($r=0,414$; $p=0,007$). Статистически значимые корреляционные связи выявлены между показателями общего холестерина и ИФР-1 ($r=-0,41$; $p=0,028$), ХС ЛНП и ИФР-1 ($r=-0,44$; $p=0,028$), ХС ЛОНП и соматотропным гормоном ($r=-0,44$; $p=0,033$). Кроме того, уровень ХС ЛНП был связан с изменением ТТГ ($r=-0,39$; $p=0,017$), а ХС ЛОНП с ТТГ ($r=-0,42$; $p=0,016$).

Заключение. У пациентов, перенесших комплексное лечение опухоли ЦНС в детстве, выявлена высокая частота дислипидемии, связанная с общей краниальной дозой лучевой терапии. Учитывая наличие эндокринологических нарушений, в частности соматотропной недостаточности и гипотиреоза, можно предположить их влияние на развитие дислипидемии. Также нельзя исключать влияние приема глюкокортикоидов во время онкологического лечения на липидный профиль этих пациентов. Полученные результаты подтверждают необходимость разработки практических рекомендаций для динамического наблюдения пациентов, перенесших комплексное лечение опухолей ЦНС в детстве для своевременного выявления заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: кардиоонкология, лучевая терапия, краниоспинальное облучение, краниальное облучение, опухоль центральной нервной системы у детей, дислипидемия, эндокринологические нарушения, метаболические нарушения, заболевания сердечно-сосудистой системы.



Для цитирования: Новикова А. И., Павлова М. Г., Потемкина Н. А., Фадеев Л. Б., Полтавская М. Г. Развитие дислипидемии у лиц, перенесших комплексное лечение опухоли центральной нервной системы в детстве. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(6):605-609. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3118. EDN TJMKNJ

Development of dyslipidemia in patients after complex treatment of central nervous system tumors in childhood

Novikova A. I.^{1*}, Pavlova M. G.¹, Potemkina N. A.², Fadeev L. B.¹, Poltavskaya M. G.¹

¹L. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

²M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

Aim. To assess the impact of comprehensive anticancer therapy on lipid and hormonal profile markers in individuals who underwent treatment for central nervous system (CNS) tumors during childhood.

Material and methods. A single-center, cross-sectional study included 48 patients who underwent surgical, chemotherapeutic, and radiation treatment for CNS tumors in childhood. Lipid and hormonal profiles were analyzed.

Results. In young patients (21.7±4.3 years) who had undergone comprehensive treatment, including surgery, chemotherapy, and cranial radiation for CNS tumors in childhood, the cumulative cranial dose of radiation therapy was found to be an independent predictor of dyslipidemia development and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels >3.0 mmol/l. Correlation analysis revealed a positive relationship between LDL-C level and the cumulative cranial dose ($r=0.414$; $p=0.007$). Statistically significant correlations were also observed between total cholesterol (TC) values and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) ($r=-0.41$; $p=0.028$), LDL-C and IGF-1 ($r=-0.44$; $p=0.028$), very-low-density lipoprotein cholesterol and somatotropin ($r=-0.44$; $p=0.033$). Furthermore, LDL-C level was associated with changes in thyrotropine (TSH) ($r=-0.39$; $p=0.017$), and VLDL-C was correlated with TSH ($r=-0.42$; $p=0.016$).

Conclusion. Patients who underwent complex treatment of CNS tumors in childhood demonstrated a high frequency of dyslipidemia associated with the cumulative cranial dose of radiation therapy. Considering the presence of endocrinological disorders, in particular somatotropic insufficiency and hypothyroidism, their influence on dyslipidemia development can be assumed. The potential influence of glucocorticoid therapy during oncological treatment on lipid profiles cannot be ruled out. These findings support the necessity of developing practical recommendations for dynamic follow-up of patients who have undergone comprehensive treatment for malignant CNS tumors during childhood, to ensure timely detection of cardiovascular diseases.

Keywords: cardio-oncology, radiation therapy, craniospinal radiation, cranial radiation pediatric central nervous system tumors cancer survivors, dyslipidemia, endocrinological disorders, metabolic disorders, cardiovascular diseases.

For citation: Novikova A. I., Pavlova M. G., Potemkina N. A., Fadeev L. B., Poltavskaya M. G. Development of dyslipidemia in patients after complex treatment of central nervous system tumors in childhood. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(6):605-609. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3118. EDN TJMKNJ

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): alena.ru89@inbox.ru

Received/Поступила: 02.10.2024

Review received/Рецензия получена: 02.11.2024

Accepted/Принята в печать: 17.12.2024

Введение

По данным Central Brain Tumor Register of the United States, первичные новообразования центральной нервной системы (ЦНС) занимают второе место в структуре злокачественных новообразований (ЗНО) в педиатрии, составляя около 16-20% общего количества и являясь наиболее распространенными солидными опухолями у детей. Ежегодно в России регистрируется около 1000-1200 новых случаев опухолей ЦНС [1, 2]. Для сердечно-сосудистого прогноза у больных, перенесших комплексное лечение ЗНО в детстве, значение имеют традиционные факторы риска, в частности дислипидемия [3] – самое частое метаболическое нарушение после перенесенного онкологического заболевания в детстве. В исследовании J. F. Goldberg и соавт. оценивались распространенность дислипидемии и связанный с ней сердечно-сосудистый риск среди детей, перенесших ЗНО [4]. Проанализирован липидный профиль 4115 человек через 5 лет после перенесенного ЗНО, у 3406 из них (средний возраст на момент исследования составлял $35,2 \pm 10,4$ года) ранее не выявлялась дислипидемия и 624 здоровых лиц, сопоставимых по возрасту, полу и этнической принадлежности. Ранее не диагностированная дислипидемия с аномальным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) (>160 мг/дл) была выявлена у 4% пациентов основной группы. У лиц, перенесших ЗНО, у которых ранее не была диагностирована дислипидемия, уровень ХС ЛНП был выше, а уровень холестерина высокой плотности (ХС ЛВП) ниже, чем в контрольной группе. Краниальное облучение (КО) (отношение рисков (ОР) 2,2, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,6-3,0 для ХС ЛВП) и лучевая терапия (ЛТ) перед трансплантацией гемопоэтических клеток (ОР 6,7, 95% ДИ 3,5-13,0 для ХС ЛВП; ОР 9,9, 95% ДИ 6,0-16,3 для триглицеридов) ассоциировались с повышенным риском развития дислипидемии. Ранее не диагностированная дислипидемия у детей, перенесших ЗНО, была связана с повышенным риском инфаркта миокарда и ишемической кардиомиопатии. Еще в одном обзорном исследовании была показана связь ЛТ с увеличением частоты выявления атеросклероза, а также с местом облучения и дозой ЛТ [5]. КО было тесно связано с дислипидемией и метаболическим синдромом, вторично влияющим на секрецию

гормона роста. Также есть данные, что применение химиотерапевтических препаратов и глюкокортикоидов (ГК) приводит к развитию воспаления и ускорению атерогенеза за счет выделения свободных радикалов и активации липогенеза в печени [6]. Имеется значительное количество исследований эффектов ЛТ при лимфоме Ходжкина и раке молочной железы [7, 8], однако недостаточно данных о влиянии противоопухолевой терапии на липидный профиль у лиц после перенесенного лечения опухоли ЦНС в детстве.

Ранее были опубликованы результаты собственных исследований, в которых продемонстрирована сравнительная характеристика пациентов, перенесших комплексное лечение по поводу краниальных и краниоспинальных опухолей в детстве, и здоровых лиц [9, 10]. Были сопоставлены данные липидного профиля, эндотелиальной функции и толерантности к физической нагрузке. Полученные результаты послужили поводом для проведения дополнительного анализа данных.

Цель – оценить влияние комплексной противоопухолевой терапии на показатели липидного и гормонального профиля у лиц, перенесших лечение опухоли ЦНС в детстве.

Материал и методы

Работа выполнена на кафедре кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Исследование зарегистрировано на сайте clinicaltrials.gov с номером NCT05641636 и выполнено в соответствии с этическими принципами проведения биомедицинских исследований, отраженными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протокол был одобрен локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (выписка из протокола №14-19 заседания локального этического Комитета от 13.11.2019).

Проведено одномоментное одноцентровое исследование. Включены пациенты, перенесшие комплексное лечение опухоли ЦНС в детстве. Все пациенты, завершившие лечение по поводу опухолей ЦНС в детском и подростковом возрасте не менее

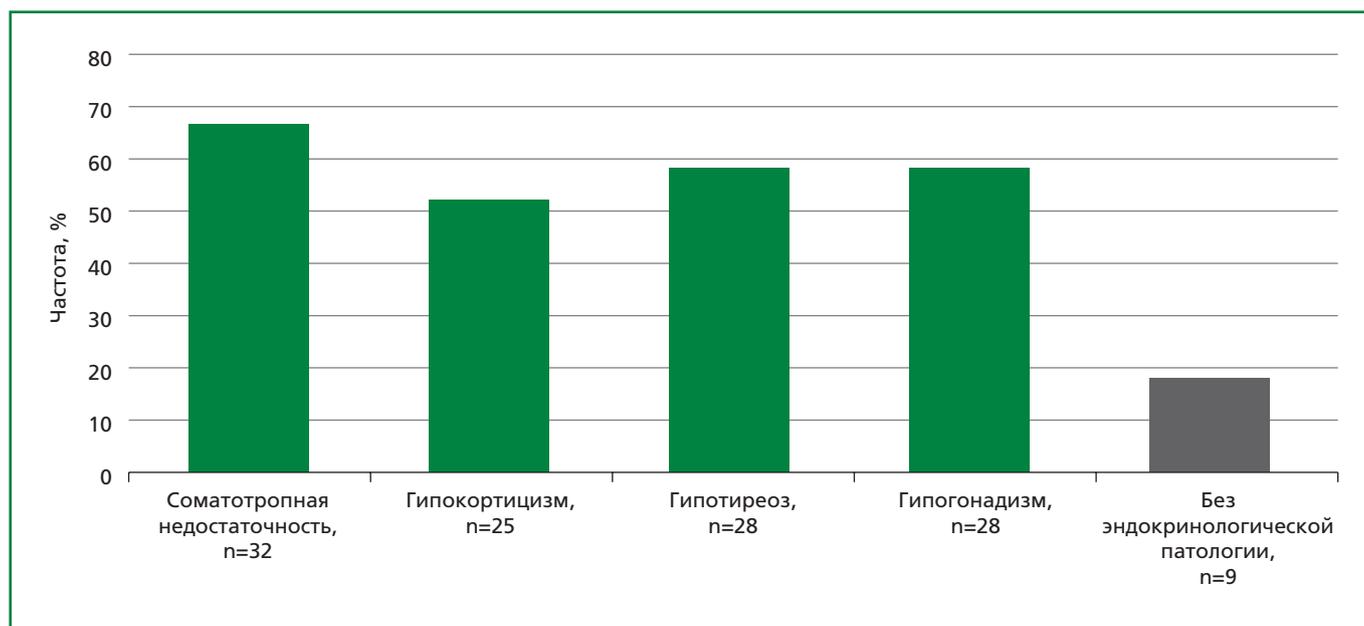


Рисунок. Эндокринологические нарушения у пациентов, перенесших комплексное лечение по поводу краниальных и краниоспинальных опухолей в детстве.

1 года до начала обследования, были направлены детским нейроонкологом в клинику эндокринологии для исключения и коррекции (при наличии) эндокринологических нарушений. Далее все пациенты направлялись в клинику кардиологии для обследования.

Критериями включения в основную группу были: 1) возраст от 16 до 40 лет; 2) перенесенное краниальное и/или краниоспинальное облучение в возрасте до 18 лет по поводу опухоли ЦНС; 3) завершение противоопухолевой терапии не менее чем за 1 год до включения в исследование; 4) наличие подписанного информированного согласия. Критерии исключения: 1) беременность и лактация; 2) наличие психической патологии, препятствующей участию в исследовании; 3) отсутствие оптимальной коррекции эндокринных нарушений (при наличии); 4) рецидив ЗНО; 5) новое ЗНО; 6) сведения о наличии сердечно-сосудистой патологии до онкологического лечения; 7) острые инфекционно-воспалительные заболевания; 8) тяжелая коморбидная патология; 9) выраженные неврологические нарушения. При соответствии критериям включения пациенты подписывали добровольное информированное согласие.

Исследование лабораторных показателей проводилось в централизованной лабораторно-диагностической службе Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при использовании анализаторов AU 5800, AU 480, Advia 1800. Для диагностики дислипидемии был исследован липидный профиль. На основании рекомендаций по кардиоваскулярной профилактике 2022 г. оптимальными считали следующие значения: общий холестерин сыворотки

(ОХС) $<5,0$ ммоль/л, ХС ЛНП $<3,0$ ммоль/л, холестерин липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛОНП) $<1,02$ ммоль/л, ХС ЛВП $>1,2$ ммоль/л, триглицериды $<1,7$ ммоль/л. Дислипидемию диагностировали при наличии одного и более показателей, выходящих за пределы указанных значений [11].

Взятие крови, оценка и коррекция эндокринологических нарушений осуществлялись в клинике эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). После 8-часового голодания натощак проводился забор крови из кубитальной вены для определения таких показателей, как трийодтиронин, тироксин (Т4), тиреотропный гормон (ТТГ), лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, соматотропный гормон, дигидроэпиандростерон, адренокортикотропный гормон, инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1).

Статистическая обработка проводилась с использованием программы анализа данных GraphPad Prism 9.2.0, а также с использованием языка программирования Python для построения моделей множественной логистической регрессии. Качественные показатели представляли в виде абсолютного числа наблюдений и доли в процентах от общего числа больных по выборке в целом или в соответствующей группе. Значения количественных параметров представлены в виде среднего арифметического \pm среднеквадратичного отклонения (Mean \pm SD). Для проверки на нормальность распределения использовали тест Шапиро–Уилка. Модели множественной регрессии строили с учетом множественного тестирования гипотез. Значение $p < 0,05$ считали статистически значимым.

Результаты

В группу исследования включены 48 пациентов, перенесших комплексное лечение опухоли ЦНС в детстве (средний срок после окончания лечения – $6,9 \pm 5,4$ лет), средний возраст которых составил $21,7 \pm 4,3$ года (41,7% – мужчины). Возраст на момент постановки диагноза – $13,6 \pm 4,3$ лет. Подробная клинично-демографическая характеристика пациентов, перенесших комплексное лечение опухоли ЦНС в детстве, опубликована ранее [9, 10]. Пациентам проводилось комплексное лечение онкологического заболевания, которое включало хирургическое вмешательство – тотальное или субтотальное удаление образования было проведено у 40 пациентов, КО получили 8 пациентов, краниоспинальное облучение – 40 пациентов, химиотерапевтическое лечение по различным протоколам, включавшим препараты платины, алкилирующие агенты и алкалоиды, получили 43 пациента. Онкологическое лечение сопровождалось приемом ГК, однако не всегда были указаны дозировка препарата и продолжительность приема. У 39 пациентов выявлены различные эндокринологические нарушения, обусловленные перенесенным противоопухолевым лечением (рис.).

Проведен корреляционный анализ, при котором выявлена положительная связь уровня ХС ЛНП с общей краниальной дозой ($r=0,414$; $p=0,007$). Также были выявлены статистически значимые корреляционные связи между показателями ОХС и ИФР-1 ($r=-0,41$; $p=0,028$), ХС ЛНП и ИФР-1 ($r=-0,44$; $p=0,028$), ХС ЛОНП и соматотропным гормоном ($r=-0,44$; $p=0,033$). Кроме того, обратная корреляционная связь была выявлена между ХС ЛНП и ТТГ ($r=-0,39$; $p=0,017$) и ХС ЛОНП и ТТГ ($r=-0,42$; $p=0,016$).

При проведении статистического моделирования с использованием множественной линейной регрессии оценивались следующие показатели: пол, возраст на момент постановки диагноза, возраст на момент начала лечения, возраст на момент окончания лечения, количество лет, прошедших после окончания лечения, дозы ЛТ, полученные на различные области, различные химиотерапевтические препараты, показатели гормонального профиля. Установлено, что химиотерапия не влияла на развитие дислипидемии. Общая краниальная доза являлась статистически значимым предиктором, влияющими на концентрацию ХС ЛНП у пациентов, перенесших онкологическое лечение опухоли ЦНС в детстве ($p=0,005$). Однако не обнаружено статистически значимых предикторов, влияющих на концентрацию ОХС, ХС ЛВП и триглицеридов.

Обсуждение

В настоящей работе обследованы 48 пациентов в возрасте от 16 до 40 лет (в среднем $21,7 \pm 4,3$ года), перенесших комплексное лечение, включающее опе-

ративное лечение, ЛТ и химиотерапию, опухоли ЦНС в детстве, через год и более после окончания ЛТ (средний срок $6,9 \pm 5,4$ года) для оценки развития дислипидемии.

В предшествующих исследованиях отмечена высокая распространенность дислипидемии у лиц, перенесших ЗНО в детстве [12]. В исследовании Н. Y. Jin и соавт. 127 из 230 (59,6%) пациентов имели хотя бы один из критериев дислипидемии [13]. Общая краниальная доза была предиктором развития дислипидемии за счет повышения уровня ХС ЛНП ($OR=2,866$, $p=0,003$).

В обзоре S. S. Min и соавт. показана связь ЛТ с увеличением частоты развития атеросклероза, а также с местом облучения и дозой ЛТ [5]. Как и в представленном исследовании, общая краниальная доза, полученная при ЛТ, была тесно связана с дислипидемией [5, 14], что свидетельствует об отрицательном влиянии высоких доз при КО на липидный профиль [15, 16]. Кроме того, в исследовании F. Mainieri и соавт. отмечено влияние длительного применения ГК на сердечно-сосудистый риск и дислипидемию у лиц, перенесших онкологическое заболевание в детстве, включая тех, кто получал химиолучевую терапию [17]. В представленном исследовании у всех пациентов онкологическое лечение сопровождалось приемом ГК.

В настоящее время имеются убедительные доказательства того, что дефицит гормона роста у взрослых вызывает целый ряд нарушений: дислипидемию (в частности, повышение ОХС, ХС ЛНП), абдоминальное ожирение, снижение минеральной плотности кости, нарушение сократительной функции миокарда, уменьшение мышечной силы и выносливости, нарушения сна и ухудшение качества жизни [18]. Т. Ю. Целовальниковой и соавт. было проведено исследование, в котором были изучены метаболические нарушения у пациентов после комплексного лечения медуллобластомы и острого лимфобластного лейкоза [19, 20]. Как и в настоящем исследовании, выявлена обратная корреляционная связь ИФР-1 с ОХС и ХС ЛНП ($r=-0,398$, $p=0,018$ в обоих случаях). У больных гипотиреозом ожидаемо отмечались более высокие уровни ХС ЛНП и ХС ЛОНП. Таким образом, предполагается, что причинами дислипидемии у пациентов, перенесших комплексное лечение опухоли ЦНС в детстве, может быть, в том числе применение ГК во время онкологического лечения и эндокринологические нарушения, в частности, соматотропная недостаточность и гипотиреоз.

Ограничение исследования

К ограничению исследования следует отнести небольшой размер выборки пациентов, перенесших комплексное лечение по поводу опухоли ЦНС в детстве. Одномоментное исследование не позволило изучить изменения лабораторных показателей с течением времени. Кроме того, сроки обследования после перенесенного лечения достаточно широко варьировали, что могло оказать влияние на наличие и выраженность

изучаемых параметров. Также отсутствовала информация о сердечно-сосудистом статусе пациентов до лечения. На момент включения в исследование у пациентов не было медицинской документации о перенесенном сердечно-сосудистом заболевании. Тем не менее это одно из немногих исследований, которое дает представление о состоянии липидного профиля у данного контингента пациентов, позволяет проанализировать возможные механизмы выявленных изменений и может быть основой для дальнейшего наблюдения.

Заключение

У пациентов, перенесших комплексное лечение по поводу опухоли ЦНС в детстве, выявлена высокая частота дислипидемии, связанная с общей краниальной дозой ЛТ. Учитывая наличие эндокринологических нарушений у пациентов, можно предположить их влияние на развитие дислипидемии, а также нельзя исключать неблагоприятное влияние приема ГК на липидный профиль. Полученные данные под-

тверждают необходимость разработки практических рекомендаций для динамического наблюдения этой специфической группы пациентов и своевременного выявления бессимптомных сердечно-сосудистых заболеваний.

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

Финансирование. Исследование проведено в рамках диссертационной работы "Кардиальная патология и факторы риска у пациентов, перенесших комплексное лечение по поводу краниальных и краниоспинальных опухолей в детстве". Финансирование осуществлялось Сеченовским Университетом за счет средств на утвержденные научно-исследовательские работы.

Funding. The study was performed as a part of the thesis research "Cardiac pathology and risk factors in patients after complex treatment for cranial and craniospinal tumors in childhood", with financial support from the Sechenov University from the approved research budget.

References / Литература

- Pollack IF, Agnihotri S, Broniscer A. Childhood brain tumors: current management, biological insights, and future directions. *J Neurosurg Pediatr.* 2019; 23(3):261-73. DOI:10.3171/2018.10.PEDS18377.
- Palmer JD, Tsang DS, Tinkle CL, et al. Late effects of radiation therapy in pediatric patients and survivorship. *Pediatr Blood Cancer.* 2021;68 Suppl 2:e28349. DOI:10.1002/pbc.28349.
- Xu W, Janss A, Packer RJ, et al. Endocrine outcome in children with medulloblastoma treated with 18 Gy of craniospinal radiation therapy. *Neuro Oncol.* 2004;6(2):113-8. DOI:10.1215/s1152851703000462.
- Goldberg JF, Hyun G, Ness KK, et al. Dyslipidemia and cardiovascular disease among childhood cancer survivors: a St. Jude Lifetime Cohort report. *J Natl Cancer Inst.* 2024;116(3):408-20. DOI:10.1093/jnci/djad222.
- Min SS, Wierzbicki AS. Radiotherapy, chemotherapy and atherosclerosis. *Curr Opin Cardiol.* 2017;32(4):441-7. DOI:10.1097/HCO.0000000000000404.
- Scott JX, Latha MS, Aruna R. Approach to metabolic syndrome in childhood cancer survivors. *Indian J Cancer.* 2015;52(2):169-72. DOI:10.4103/0019-509X.175840.
- McEniery PT, Dorosti K, Schiavone WA, et al. Clinical and angiographic features of coronary artery disease after chest irradiation. *Am J Cardiol.* 1987;60(13):1020-4. DOI:10.1016/0002-9149(87)90345-6.
- Darby SC, McGale P, Taylor CW, et al. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol.* 2005;6(8):557-65. DOI:10.1016/S1470-2045(05)70251-5.
- Novikova AI, Poltavskaya MG, Pavlova MG, et al. Risk factors for cardiovascular diseases in patients received complex treatment for cranial and craniospinal tumors in childhood. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(11):5175 (In Russ.) [Новикова А.И., Полтавская М.Г., Павлова М.Г. и др. Исследование факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, перенесших комплексное лечение по поводу краниальных и краниоспинальных опухолей в детстве. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(11):5175. DOI:10.15829/1560-4071-2022-5175.
- Novikova AI, Poltavskaya MG, Pavlova MG, et al. Cardiac Dysfunction and Exercise Tolerance in Patients after Complex Treatment for Cranial and Craniospinal Tumors in Childhood. *J Clin Med.* 2024;13(11):3045. DOI:10.3390/jcm13113045.
- Boytsov SA, Pogossova NV, Ansheles AA, et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(5):5452 (In Russ.) [Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(5):5452]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5452.
- Bhatnagar R, Dixit NM, Yang EH, Sallam T. Cancer therapy's impact on lipid metabolism: Mechanisms and future avenues. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:925816. DOI:10.3389/fcvm.2022.925816.
- Jin HY, Lee JA, Park M, Park HJ. Prevalence and Risk Factors of Metabolic Syndrome Components in Childhood Cancer Survivors. *J Adolesc Young Adult Oncol.* 2023;12(2):224-31. DOI:10.1089/jayao.2021.0227.
- Cacciotti C, Chordas C, Valentino K, et al. Cardiac dysfunction in medulloblastoma survivors treated with photon irradiation. *Neurooncol Pract.* 2022;9(4):338-43. DOI:10.1093/nop/npac030.
- Oeffinger KC, Buchanan GR, Eshelman DA, et al. Cardiovascular risk factors in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2001;23(7):424-30. DOI:10.1097/00043426-2001110000-00007.
- Gurney JG, Ness KK, Sibley SD, et al. Metabolic syndrome and growth hormone deficiency in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2006;107(6):1303-12. DOI:10.1002/cncr.22120.
- Mainieri F, Giannini C, Chiarelli F. Cardiovascular Risk in Childhood Cancer Survivors. *Biomedicines.* 2022;10(12):3098. DOI:10.3390/biomedicines10123098.
- Doga M, Bonadonna S, Gola M, et al. Growth hormone deficiency in the adult. *Pituitary.* 2006;9(4):305-11. DOI:10.1007/s11102-006-0410-y.
- Tseloval'nikova TYu, Pavlova MG, Zilov AV, et al. Metabolic disorders in medulloblastoma and acute lymphoblastic leukemia survivors. Obesity and metabolism. 2015;12(3):3-9 (In Russ.) [Целовальникова Т.Ю., Павлова М.Г., Зилова А.В., и др. Метаболические нарушения у пациентов после комплексного лечения медуллобластомы и острого лимфобластного лейкоза. *Ожирение и метаболизм.* 2015;12(3):3-9]. DOI:10.14341/omet201533.
- Nottage KA, Ness KK, Li C, et al. Metabolic syndrome and cardiovascular risk among long-term survivors of acute lymphoblastic leukaemia — From the St. Jude Lifetime Cohort. *Br J Haematol.* 2014;165(3):364-74. DOI:10.1111/bjh.12754.

Сведения об Авторах/About the Authors

Новикова Алёна Игоревна [Alena I. Novikova]

eLibrary SPIN 7185-4100, ORCID 0000-0003-2972-1795

Павлова Мария Геннадиевна [Maria G. Pavlova]

eLibrary SPIN 2205-1288, ORCID 0000-0001-6073-328X

Потемкина Надежда Александровна [Nadezhda A. Potemkina]

eLibrary SPIN 3674-3535, ORCID 0000-0001-5296-9313

Фадеев Леонид Борисович [Leonid B. Fadeev]

ORCID 0009-0004-1296-3477

Полтавская Мария Георгиевна [Maria G. Poltavskaya]

eLibrary SPIN 8248-2957, ORCID 0000-0003-4463-2897

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Интероцепция сердца и ее связь с психологическими характеристиками у пациентов с симптомным и бессимптомным течением желудочковой экстрасистолии

Лимонова А. С.^{1*}, Миненко И. А.¹, Сукманова А. А.^{1,2}, Давтян К. В.¹, Ершова А. И.¹, Драпкина О. М.¹

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

²Центр нейроэкономики и когнитивных исследований, Институт когнитивных нейронаук, Национальный исследовательский университет "Высшая школа экономики", Москва, Россия

Цель. Изучить interoцепцию сердца с помощью точности ощущения сердцебиения (ТОС) с применением теста с подсчетом сердечных сокращений и оценить наличие и характер связи сердечной interoцепции с психологическими характеристиками у пациентов с симптомным и бессимптомным течением желудочковой экстрасистолии (ЖЭС).

Материал и методы. В исследование были включены 34 пациента с ЖЭС: группы симптомного ($n=17$, медиана возраста – 43 года) и бессимптомного течения ЖЭС ($n=17$, медиана возраста – 42 года). Лица без сердечно-сосудистых заболеваний ($n=17$, медиана возраста – 40 лет) составили контрольную группу. Всем участникам исследования проведено суточное мониторирование артериального давления и электрокардиограммы. Интероцепция оценена с помощью ТОС в тесте с подсчетом числа сердечных сокращений. Участники заполняли опросники, направленные на оценку уровня депрессии, тревоги, алекситимии и восприятия тела.

Результаты. У пациентов с симптомной ЖЭС выявлен более высокий уровень личностной ($p<0,001$) и ситуативной ($p=0,011$) тревожности по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$). Общий индекс алекситимии оказался повышенным как у пациентов с симптомной ($p=0,004$), так и бессимптомной ЖЭС ($p=0,028$), по сравнению с контрольной группой. Балл по опроснику восприятия тела (наддиафрагмальная шкала) в группе с симптомной ЖЭС значимо выше как по сравнению с бессимптомной группой ($p=0,003$), так и с контрольной группой ($p<0,001$). Тенденция к более высокой interoцепции по показателю ТОС выявлена в группе с симптомной ЖЭС ($p=0,021$; после поправки $p=0,064$). Корреляции между уровнем interoцепции и психологическими характеристиками не обнаружено.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о возможной роли interoцепции сердца в формировании симптомов при ЖЭС, что может стать основой для разработки неинвазивных и немедикаментозных методов лечения, направленных на снижение интенсивности симптомов ЖЭС, с учетом уровней тревожности, алекситимии и восприятия тела у пациентов.

Ключевые слова: interoцепция сердца, желудочковая экстрасистолия, симптомы, сердцебиение, тест с подсчетом числа сердечных сокращений, алекситимия, тревожность, восприятие тела.



Для цитирования: Лимонова А. С., Миненко И. А., Сукманова А. А., Давтян К. В., Ершова А. И., Драпкина О. М. Интероцепция сердца и ее связь с психологическими характеристиками у пациентов с симптомным и бессимптомным течением желудочковой экстрасистолии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(6):610-617. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3144. EDN RLROLB

Cardiac interoception and its link with psychological characteristics in patients with symptomatic and asymptomatic premature ventricular contractions

Limonova A. S.^{1*}, Minenko I. A.¹, Sukmanova A. A.^{1,2}, Davtyan K. V.¹, Ershova A. I.¹, Drapkina O. M.¹

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

²National Research University Higher School of Economics, Moscow, Russia

Aim. To explore cardiac interoception (probed by interoceptive accuracy in the mental tracking task) and its association with psychological characteristics in groups of patients with symptomatic and asymptomatic premature ventricular contractions (PVC) and controls.

Material and methods. The study included 34 patients with PVC [17 individuals formed the group with symptomatic PVC (median age: 43 years) and 17 – formed the group with asymptomatic PVCs (median age: 42 years)] and 17 healthy subjects without cardiovascular diseases (median age: 40 years) in the control group. All study participants underwent 24-hour blood pressure and Holter monitoring. Interoception was assessed by interoceptive accuracy probed by behavioral test – mental tracking task. Participants completed questionnaires to assess levels of depression, anxiety, alexithymia and body perception.

Results. Patients with symptomatic PVC had significantly higher levels of personal ($p<0.001$) and situational ($p=0.011$) anxiety compared to controls ($p<0.001$). The total alexithymia index was elevated in both symptomatic ($p=0.004$) and asymptomatic patients ($p=0.028$) compared to controls. Body perception (supradiaphragmatic scale of the Body Perception Questionnaire) was significantly higher in the group with symptomatic PVC compared to both the asymptomatic group ($p=0.003$) and the control group ($p<0.001$). A trend towards higher interoceptive accuracy was found in the group with symptomatic PVC ($p=0.021$; after correction $p=0.064$). No correlation was found between the level of interoception and psychological characteristics.

Conclusion. Our findings suggest a possible role of cardiac interoception in the development of PVC symptoms, which may serve as a basis for the development of non-invasive and non-pharmacological treatment methods aimed at reducing the intensity of PVC symptoms, taking into account patients' levels of anxiety, alexithymia and body perception.

Keywords: cardiac interoception, premature ventricular contractions, symptoms, palpitations, mental tracking task, alexithymia, anxiety, body perception.

For citation: Limonova A. S., Minenko I. A., Sukmanova A. A., Davtyan K. V., Ershova A. I., Drapkina O. M. Cardiac interoception and its link with various psychological characteristics in patients with symptomatic and asymptomatic premature ventricular contractions. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(6):610-617. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3144. EDN RLROLB

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): limonova-alena@yandex.ru

Received/Поступила: 27.11.2024

Review received/Рецензия получена: 02.12.2024

Accepted/Принята в печать: 27.12.2024

Введение

Классическая модель заболеваний предполагает, что нарушение физиологических процессов приводит к развитию конкретных симптомов. Симптомы, в свою очередь, служат первичной причиной обращения пациентов за медицинской помощью и являются основой для построения врачами диагностического плана обследования [1]. В ситуациях, когда конкретное патофизиологическое изменение четко соответствует определенному симптому (например, в случае острой боли), диагностический процесс относительно прост. В то же время при системных процессах и хронических заболеваниях связь между субъективной оценкой (например, интенсивностью симптомов, описываемых пациентом) и результатами объективных исследований, отражающими степень выраженности заболевания, может значительно варьировать. Например, ощущение затрудненного дыхания (breathlessness) может возникать в результате интеграции информации от различных источников афферентной информации (рецепторы растяжения грудной клетки, хеморецепторы ствола головного мозга, мышечных волокон и др.) [2]. В связи с этим при хронических заболеваниях органов дыхания может наблюдаться низкая степень соответствия выраженности симптомов объективным методам обследования [3, 4]. Схожая ситуация характерна и для сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Например, жалобы на перебои в работе сердца могут не сопровождаться какими-либо изменениями на записи электрокардиограммы (ЭКГ) в момент предъявления пациентом жалоб [5, 6]. Кроме того, причиной жалоб на перебои в сердце или боль в груди могут быть психиатрические или психосоматические расстройства [7, 8]. Напротив, если врач расценивает жалобы пациента на нарушения сердечного ритма исключительно как проявление психологического или психиатрического расстройства, это может привести к неверному диагнозу и более позднему выявлению реально существующей аритмии [9]. Возможно и обратное: нарушение сердечного ритма, например, фибрилляция предсердий, может протекать бессимптомно [10], что повышает риск несвоевременной

постановки диагноза и назначения лечения для предотвращения развития осложнений.

В связи с вышеизложенными проблемами представляет интерес изучение роли interoцепции в формировании симптомов. Такой подход представляется логичным, исходя из самого определения interoцепции, под которой понимают процессы восприятия, интеграции и регуляции внутренних сигналов организма различными модальностями [11]. Для оценки interoцепции используют разные подходы: 1) опросники; 2) точность ощущения сердцебиения (ТОС) в различных модификациях теста с подсчетом сердечных сокращений (СС), которые в англоязычной литературе объединяют термином поведенческие тесты – behavioural tests [12]; 3) нейрофизиологический маркер interoцепции – сердечные вызванные потенциалы, регистрируемые при параллельной записи ЭКГ и электроэнцефалографии [13]. Роль interoцепции в восприятии симптомов становится все более актуальной темой исследований. В систематическом обзоре [14] продемонстрировано, что у людей с хроническими заболеваниями ТОС ниже по сравнению со здоровыми добровольцами. Однако результаты, касающиеся взаимосвязи симптомов и ТОС, остаются неоднозначными. При этом исследования, посвященные изучению связи interoцепции и выраженности симптомов у пациентов с ССЗ, единичны [5, 6]. В недавнем исследовании показано [15], что interoцепция ассоциирована с уровнем самоконтроля над заболеванием у таких пациентов. Авторы предполагают, что interoцепция может стать важной точкой приложения для разработки программ, направленных на улучшение самоконтроля у таких пациентов. Однако в данном исследовании interoцепцию оценивали с помощью опросника ("Многомерная оценка interoцептивной осведомленности"), что лишь частично характеризует индивидуальные interoцептивные особенности. Поэтому для изучения связи между ТОС и кардиологическими симптомами необходимы дальнейшие исследования. Более того, важно учитывать индивидуальные психологические особенности, которые влияют на interoцепцию и восприятие симптомов [16].

Описание характерных жалоб в аритмологии укладывается, как правило, в следующие группы:

ощущение частого, регулярного (пароксизмальные тахикардии) или нерегулярного (фибрилляция предсердий) сердцебиения (*palpitations*), а также перебоев в работе сердца. Жалоба на ощущение перебоев в работе сердца является одной из самых частых и желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) нередко выступает её причиной [17]. Тактика ведения пациентов с доброкачественной идиопатической ЖЭС определяется наличием симптомов и их влиянием на качество жизни пациентов [18]. Ранее нами было продемонстрировано [19], что у пациентов с ЖЭС ТОС выше в случаях, когда ЖЭС сопровождается симптомами (группа симптомной ЖЭС), по сравнению с пациентами, у которых ЖЭС протекает бессимптомно (группа бессимптомной ЖЭС). Кроме того, ТОС оказалась ассоциирована с интенсивностью симптомов по данным регрессионного анализа.

Цель исследования — изучить interoцепцию сердца с помощью ТОС с применением теста с подсчетом СС и оценить наличие и характер связи сердечной interoцепции с психологическими характеристиками у пациентов с симптомным и бессимптомным течением ЖЭС.

Материал и методы

Группы исследования

Исследование выполнено в ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России) и было одобрено локальным этическим комитетом (протокол №02-02/21 от 25.02.2021). Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Все участники исследования до включения в исследование подписали добровольное информированное согласие.

В исследование были включены лица, обращавшиеся за медицинской помощью, а также проходившие медицинские осмотры, в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России в период с 2023 г. до сентября 2024 г.

Критерии включения в группы пациентов с ЖЭС: возраст от 20 до 50 лет, наличие от 720 до 20000 ЖЭС по данным суточного мониторирования ЭКГ. Возраст участников исследования был ограничен с целью снижения риска наличия сопутствующих заболеваний и когнитивных нарушений, способных потенциально влиять на interoцепцию. Кроме того, участники с более чем 20000 ЖЭС по данным суточного мониторирования ЭКГ не были включены в исследование, чтобы исключить возможность невыявленной структурной патологии сердца. Структурная патология сердца у включенных участников была исключена на основании их предыдущего медицинского обследования, включая эхокардиографию и в некоторых случаях магнитно-резонансную томографию сердца.

Определение группы исследования (симптомная или бессимптомная ЖЭС) осуществлялось на основании опроса пациента, анализа результатов суточного мониторирования ЭКГ и сопровождающего дневника, выполненных в рамках данного исследования и анамнестически за последние полгода до исследования.

Чтобы устранить возможные факторы, влияющие на оценку interoцепции, были применены строгие **критерии исключения**: неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление (АД) ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолическое давление ≥ 90 мм рт.ст.) по данным домашнего, офисного, суточного мониторирования АД; другие аритмии, выявленные на ЭКГ или при суточном мониторировании ЭКГ; органическая патология сердца (гипертрофия миокарда ≥ 15 мм, перенесённый инфаркт миокарда, кардиомиопатии различной этиологии, невыясненные рубцовые изменения, врождённые пороки сердца); ранее диагностированный синдром обструктивного апноэ сна; значимый атеросклероз (стеноз артерий $\geq 50\%$); неврологические или психические заболевания; системные иммуновоспалительные заболевания; значимая патологии печени, почек или лёгких; эпилепсия; черепно-мозговая травма за последний год; использование препаратов, проникающих через гематоэнцефалический барьер; осложнения после вирусных/инфекционных заболеваний; эндокринные расстройства (например, диабет, ожирение (>30 кг/м²), дисфункция щитовидной железы); беременность.

К критериям исключения для группы контроля дополнительно относились: жалобы на перебои в сердце, артериальная гипертензия, выявление более 200 ЖЭС по данным суточного мониторирования ЭКГ.

Психологические опросники

Для исследования психоэмоционального состояния участников был использован ряд опросников: адаптированная русскоязычная версия [20] шкал ситуативной и личностной тревоги Спилбергера (STAI) [21]; госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) [22]; наддиафрагмальная шкала краткой версии опросника восприятия тела (BPQ-SF) [23], адаптированная на русский язык коллективом рабочей группы; адаптированная русскоязычная версия [24] Торонтской шкалы алекситимии (TAS) [25]. Общий индекс алекситимии рассчитан как сумма трех подшкал: трудности в описании чувств, трудности с идентификацией чувств и внешнеориентированное мышление. Участники, набравшие более 11 баллов в подшкале "Оценка уровня депрессии" опросника HADS, были исключены из исследования.

Протокол исследования

В день исследования пациенты заполняли психологические опросники. Для расчета индекса массы тела (ИМТ) по формуле $\text{ИМТ} = \text{вес, кг} / (\text{рост, м})^2$ проведено измерение роста и веса. Перед выполнением теста для оценки ТОС испытуемые в течение 5 мин находились в состоянии покоя.

Во время выполнения теста участники находились в отдельном кабинете без постороннего шума, в по-

Таблица 1. Клиническая характеристика групп

Параметр	С+ (n=17)	С- (n=17)	КГ (n=17)	Краскел–Уоллис Н-тест или χ^2 -критерий*		Post-hoc†			
				Н/ χ^2	р	Разница между группами	W/ χ^2	р	Р _{вн}
Пол, мужчины, n (%)	3 (17,65)	11 (64,71)	11 (64,71)	10,04	0,007	С-, КГ > С+	5,95	0,015	
Возраст, лет	43 [39; 46]	41 [38; 42]	40 [34; 44]	1,05	0,591				
ИМТ, кг/м ²	22,5 [20,2; 25,5]	24,6 [23,9; 27]	25,1 [21,9; 28,4]	3,93	0,14				
Курение, n (%)	1 (5,88)	4 (23,53)	1 (5,88)	3,4	0,183				
Прием медикаментозной терапии, n (%)	5 (29,4)	3 (17,65)	0	5,63	0,06 [‡]	С+ > КГ	3,75	0,053 [‡]	
САД, мм рт.ст.	106 [102; 116]	110 [105; 118]	115 [104; 120]	1,62	0,445				
ДАД, мм рт.ст.	74 [70; 80]	75,33 [72; 82]	77 [70; 85]	1,32	0,517				
ЧСС в покое, уд./мин	65,56 [63,3; 72,76]	68,36 [61,76; 74,04]	66,36 [64,63; 72,23]	0,25	0,884				
Число ЖЭС по результатам суточного мониторирования ЭКГ	3672 [920; 5485]	10173 [1902; 14536]	0 [0; 3]	36,06	р<0,01	С- > С+ С+ > КГ С- > КГ	76 289 289	0,018 <0,01 <0,01	0,018 <0,01 <0,01

Данные представлены в Ме [Q1; Q3], для категориальных показателей n (%). Значения р<0,05 выделены жирным шрифтом, * – в тестах свободный член был равен 2, число человек – 51, † – результат апостериорного сравнения тестом суммы рангов Вилкоксона для независимых измерений с поправкой Бенджамини–Хошберга (приведены результаты для р<0,1), ‡ – р<0,1
ДАД – диастолическое артериальное давление, ЖЭС – желудочковые экстрасистолы; ИМТ – индекс массы тела, КГ – контрольная группа, Р_{вн} – уровень значимости с поправкой Бенджамини–Хошберга, С+ – группа симптомной ЖЭС, С- – группа бессимптомной ЖЭС, САД – систолическое артериальное давление, ЧСС – число сердечных сокращений в минуту

ложении сидя, инструкции предъявлялись на мониторе. В тесте с подсчётом СС [23] участникам предлагалось сосредоточиться на своих сердцебиениях и подсчитать их количество в интервалах разной длительности (25, 30, 35, 40, 45 и 50 сек) [12]. Эти интервалы предъявляются в случайном порядке, причём их продолжительность заранее не сообщалась испытуемому. Перед выполнением теста участникам давали инструкцию о необходимости сосредоточиться на внутренних ощущениях и не прибегать к иным способам подсчета числа СС (например, пальпация пульса), считать только ощущаемые СС [26], не полагаясь на знание о своем пульсе в покое, а также не закрывать глаза во время выполнения теста. В случае отсутствия ощущений сердцебиения, участники могли дать нулевой ответ. Перед выполнением теста участники могли задать исследователю уточняющие вопросы, а с целью проверки правильности понимания инструкций проводилась тренировочная сессия (25 сек).

Программная реализация теста выполнена с использованием языка Python.

После теста было измерено систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление.

Оценка interoцепции (ТОС)

ТОС рассчитывали по модифицированной формуле индекса Шандри, предложенной S. N. Garfinkel и соавт. [12]. Модифицированный индекс позволяет корректировать ТОС в случае, когда количество под-

считанных участником сердцебиений значительно превышает реальные СС:

$$ТОС = \frac{1}{6} \sum \left(1 - \frac{|СС_{реал.} - СС_{ощущ.}|}{0,5 * (СС_{реал.} + СС_{ощущ.})} \right),$$

где СС_{реал.} – число фактических СС, измеренных с помощью ЭКГ, и СС_{ощущ.} – количество СС, которое ощутили участники. В СС_{реал.} входили как R-пики синусового ритма, так и экстрасистол.

Электрофизиологические данные

Регистрация ЭКГ (с помощью усилителя NVX-52 (ООО "Медицинские компьютерные системы"), частота дискретизации 500 Гц) выполнена с использованием трех биполярных отведений – с предплечий, с боковых поверхностей шеи, 2 см ниже ключиц. Для выделения R-зубцов в записи ЭКГ использована библиотека MNE языка программирования Python, при этом использовали отведение ЭКГ с наименьшим количеством артефактов. Далее выполнен визуальный контроль разметки врачом-кардиологом.

Статистический анализ

Анализ проводился с помощью среды R 4.3.1 с открытым исходным кодом. Сравнение групп по дихотомическим переменным (пол, курение, прием медикаментозной терапии) было проведено с помощью критерия χ^2 . Значимые общие различия или тенденции в группах были проверены с помощью отдельных χ^2 -тестов, сравнивающих пары групп. Сравнение трех групп по непрерывным переменным выполнено с помощью критерия Краскела–Уоллиса. Апостериорный

Таблица 2. Применяемая медикаментозная терапия в группах пациентов

Группы препаратов	C+ (n=17)	C- (n=17)
Бета-блокаторы	3	0
Антиаритмические препараты 1С класса	0	1
Бета-блокаторы+Антагонисты рецепторов ангиотензина II+Блокаторы кальциевых каналов	0	1
Бета-блокаторы+Антагонисты рецепторов ангиотензина II+Антиаритмические препараты 1С класса	0	1
Бета-блокаторы+Антиаритмические препараты 1С класса	1	0
Антагонисты рецепторов ангиотензина II+Антиаритмические препараты 1С класса	1	0

C+ – группа симптомной ЖЭС, C- – группа бессимптомной ЖЭС

Таблица 3. Оценка interoцепции и психологического статуса участников

Параметр	C+ (n=17)	C- (n=17)	КГ (n=17)	Краскел–Уоллис Н-тест*		Post-hoc†			
				Н	р	Разница между группами	W	р	Р _{вн}
ТОСподсчет	0,77 [0,21; 0,89]	-0,02 [-0,69; 0,38]	0,37 [-0,22; 0,86]	5,35	0,069 [‡]	C+ > C-	211	0,021	0,064 [‡]
STAI-T (личностная тревожность)	45 [39; 50]	37 [31; 48]	33 [29; 36]	15,35	<0,001	C+ > КГ C+ > C- C- > КГ	261 200,5 194,5	<0,001 0,054 [‡] 0,086 [‡]	<0,001 0,081 [‡] 0,086 [‡]
STAI-S (ситуативная тревожность)	25 [22; 30]	19 [16; 25]	19 [16; 22]	7,44	0,024	C+ > C- C+ > КГ	194 227	0,09 [‡] 0,004	0,134 0,011
TAS-20-R (общий индекс алекситимии)	43 [36; 48]	35 [29; 39]	25 [24; 33]	11,66	0,003	C+ > КГ C- > КГ	234 212	0,001 0,019	0,004 0,028
BPQ-SF (наддиафрагмальная реактивность вегетативной нервной системы)	25 [22; 29]	20 [18; 22]	17 [16; 20]	15,81	<0,001	C+ > C- C+ > КГ	231,5 250	0,002 <0,001	0,003 <0,001

Данные представлены в Ме [Q1; Q3], для категориальных показателей n (%). Значения p<0,05 выделены жирным шрифтом. ТОСподсчет 1 соответствовала максимальной точности, * – в тесте свободный член был равен 2, число человек – 51, † – результат апостериорного сравнения тестом суммы рангов Вилкоксона для независимых измерений с поправкой Бенджамина–Хохберга (приведены результаты для p<0,1), ‡ – p<0,1

BPQ-SF – краткая версия опросника восприятия тела, КГ – контрольная группа, Р_{вн} – уровень значимости с поправкой Бенджамина–Хохберга, C+ – группа симптомной ЖЭС, C- – группа бессимптомной ЖЭС, STAI – Шкала тревоги Спилбергера, TAS-20 – Торонтская шкала алекситимии, ТОСподсчет – точность ощущения сердцебиения в тесте с подсчетом сердечных сокращений

анализ значимых общих различий проведен с помощью теста суммы рангов Вилкоксона для пар независимых выборок с поправкой на множественные сравнения Бенджамина–Хохберга (wilcox.exact (x, y = NULL, alternative = "two.sided", mu = 0, paired = FALSE, exact = NULL, conf.int = FALSE, conf.level = 0,95, ...) из библиотеки exactRankTests). Связи между ТОС и результатами психологических опросников оценены с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R). Все тесты были двусторонними. За критический уровень значимости принято значение 0,05.

Результаты

В группе бессимптомной ЖЭС было больше мужчин, чем в контрольной группе и группе симптомных ЖЭС (табл. 1). Различия в применяемой медикаментозной терапии между пациентами с ЖЭС и контрольной группой были на уровне тенденции (табл. 2). Число ЖЭС по результатам суточного мониторинга ЭКГ было больше в группах больных

ЖЭС, чем в контрольной, и среди пациентов больше в группе симптомной ЖЭС, чем в группе с бессимптомной ЖЭС.

В табл. 3 представлены результаты оценки interoцепции и психологических характеристик в группах. Различия в группах по ТОСподсчет были на уровне тенденции (рис.). В симптомной группе значение ТОСподсчет было выше, по сравнению с бессимптомной (p=0,021, после поправки p=0,064). Группы различались по результатам всех шкал STAI, TAS-20 и BPQ-SF. У пациентов с симптомной ЖЭС выявлен более высокий уровень личностной (p<0,001) и ситуативной (p=0,011) тревожности по сравнению с контрольной группой. Общий индекс алекситимии оказался повышенным как у пациентов с симптомной (p=0,004), так и бессимптомной ЖЭС (p=0,028), по сравнению с контрольной группой. Балл по опроснику восприятия тела (наддиафрагмальная шкала) в группе с симптомной ЖЭС значимо выше как по сравнению с бессимптомной группой (p=0,003), так и с контрольной группой (p<0,001). Отсутствовали корреляции между результатами опросников и ТОС (табл. 4).

Таблица 4. Корреляции между ТОСподсчет и результатами шкал психологических опросников в группах

Параметр	С+ (n=17)		С- (n=17)		КГ (n=17)	
	R	p	R	p	R	p
ТОСподсчет						
STAI-T (личностная тревожность)	0,27	0,292	-0,08	0,77	0,13	0,624
STAI-S (ситуативная тревожность)	0,1	0,708	-0,14	0,595	0,33	0,191
TAS-20-R (общий индекс алекситимии)	0,02	0,933	-0,02	0,944	0,2	0,447
BPQ-SF (наддиафрагмальная реактивность вегетативной нервной системы)	-0,04	0,881	0,001	0,996	0,10	0,696

R – ранговый коэффициент корреляции Спирмена, BPQ-SF – Краткая версия опросника восприятия тела, КГ – контрольная группа, С+ – группа симптомной ЖЭС, С- – группа бессимптомной ЖЭС, STAI – Шкала тревоги Спилбергера, TAS-20 – Торонтская шкала алекситимии, ТОСподсчет – точность ощущения сердцебиения в тесте с подсчетом сердечных сокращений

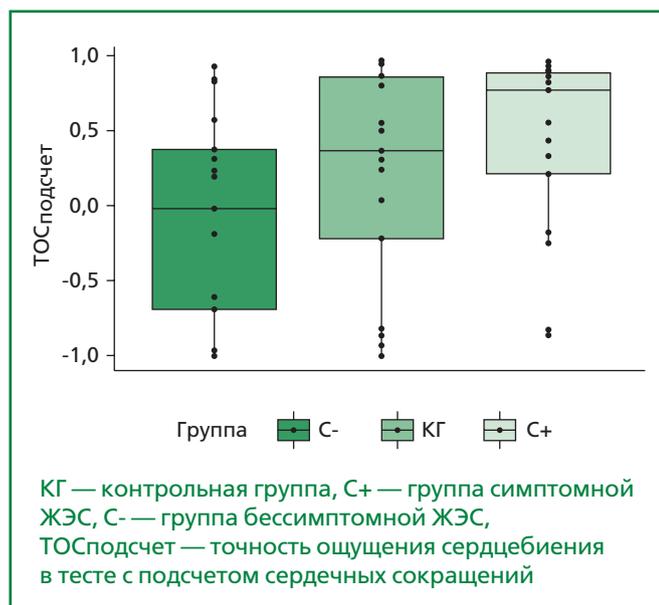


Рисунок. Сравнение групп по ТОСподсчет.

Обсуждение

Цель исследования — сравнение interoception, оцененной по показателю ТОС, между пациентами с симптомной и бессимптомной ЖЭС и контрольной группой. Для оценки ТОС использован тест с подсчетом СС, для которого ранее авторами продемонстрировано различие по показателю ТОС между пациентами с симптомной и бессимптомной ЖЭС [19]. Стоит отметить, что по данным суточного мониторирования ЭКГ у пациентов из бессимптомной группы выявлено значительно больше число ЖЭС, что исключает интерпретацию полученных результатов лишь в свете количества ЖЭС и подчеркивает актуальность рассмотрения симптоматики ЖЭС с учетом особенностей interoception.

Согласно данным литературы, ТОС может зависеть от пола [27]. Также описана связь женского пола с ощущением перебоев [28]. Напротив, бессимптомное течение фибрилляции предсердий характерно для мужчин [29]. Интересно, что связь женского пола с интенсивностью симптомов продемонстриро-

вана не только для кардиологических, но и гастроэнтерологических заболеваний [30]. Наши результаты, а именно преобладание женщин в симптомной группе, соответствует этим данным. Для изучения связи между симптомами и ТОС авторами ранее проведен регрессионный анализ, продемонстрировавший значимую ассоциацию, при этом с целью исключения влияния пола он был использован как ковариата [19].

Отсутствует общепринятая теория, объясняющая выраженность симптомов кардиологических заболеваний. Однако предложен ряд моделей для объяснения развития психосоматических расстройств. Основным положением этих моделей является факт того, что наличие или отсутствие ощущения симптомов не связано напрямую с изменениями физиологических процессов, а определяется результатом обработки головным мозгом поступающей interoceptive информации. Представляет интерес модель "восприятия-фильтра" (perception-filter model) [31], которую А. Schulz и соавт. применили к interoceptive сигналам для объяснения нейрофизиологических механизмов психосоматических нарушений [32]. В этой модели можно выделить три уровня: 1) изменение афферентного сигнала; 2) изменение активности фильтра (порога для восприятия) и 3) повышение самого восприятия. ТОС относится к последнему звену этой модели. При сравнении показателя ТОС между тремя группами значимые различия утратили статистическую значимость после применения поправки на множественные сравнения, что, вероятно, связано с небольшим размером выборки. Однако этот результат заслуживает внимания, так как более высокие значения ТОС в группе с симптомной ЖЭС согласуются с данной моделью. Полученные результаты соответствуют данным исследования [33], в котором лица, отмечавшие более частые симптомы и более высокий уровень негативной аффективности, демонстрировали большую точность в задании interoceptive классификации, когда им предлагалось различать дыхательные стимулы различной интенсивности. В исследовании А. J. Barsky и соавт. [6] показано, что у пациентов с жалобами на перебои в работе сердца ТОС выше по сравнению с группой контроля. В другом исследовании также продемонстрировано, что ТОС при выполнении теста с подсчетом СС выше у пациентов

с аритмией (фибрилляцией предсердий или пароксизмальной наджелудочковой тахикардией) по сравнению с группой контроля и группой пациентов, у которых в момент жалоб на перебои в сердце на ЭКГ был зарегистрирован синусовый ритм [5]. Полученные нами данные отражают тенденцию к более высокому уровню ТОС у симптомных пациентов, по сравнению с контрольной группой, и к более низкому – у бессимптомных. На основании модели предиктивного кодирования (predictive coding model) [1] можно предполагать, что в случае бессимптомной ЖЭС постоянный поток афферентной информации о внеочередных желудочковых сокращениях перестраивает систему восприятия таким образом, что данная информация перестает достигать уровня сознания, то есть вызывать ощущение перебоев. Данная интерпретация отчасти подтверждается фактом большего количества ЖЭС за сутки у пациентов с бессимптомной ЖЭС.

Вне зависимости от рассматриваемой модели развития симптомов, стоит учитывать факторы, влияющие на процесс восприятия симптомов: уровень внимания к внутренним ощущениям, а также психологические особенности [16]. Результаты настоящего исследования продемонстрировали, что группа пациентов с симптомными ЖЭС характеризуется значимо повышенным уровнем личностной и ситуативной тревожности, алекситимии и наддиафрагмальной реактивности вегетативной нервной системы относительно контрольной группы. У пациентов с бессимптомными ЖЭС также выявлен повышенный уровень алекситимии по сравнению со здоровыми лицами. Однако баллы психологических опросников не коррелировали с показателями ТОС ни в одной из групп. Полученные данные могут указывать на то, что повышенные оценки interoцепции у пациентов с симптомной ЖЭС связаны с общим психологическим профилем, характерным для данной группы, но не с обособленными личностными характеристиками.

Исследования, посвященные изучению взаимосвязи между interoцепцией сердца и различными психологическими состояниями демонстрируют неоднозначные результаты. Так, несмотря на существующие доказательства связи interoцепции с такими психологическими параметрами как тревога, алекситимия [34] и восприятие тела [35], некоторые исследования указывают на отсутствие зависимости между этими факторами [36]. Полученные в настоящем исследовании результаты согласуются с представленными в литературе данными и позволяют предположить, что связь между interoцепцией и психологическими характеристиками является комплексным феноменом, не укладывающимся в рамки линейной зависимости между показателями ТОС и баллами психологических опросников.

Особый интерес представляют результаты, полученные в ходе исследования алекситимии у пациентов с ЖЭС. Высокий уровень алекситимии характерен для пациентов с ЖЭС независимо от наличия ощуща-

емых симптомов, однако только группа с симптомной ЖЭС продемонстрировала повышенные показатели interoцептивной точности (ТОС). Полученные данные расходятся с представлением, что высокий уровень алекситимии связан со снижением interoцептивного навыка [37]. Наблюдаемый результат может быть связан с тем, что пациенты, ощущающие симптомы ЖЭС, также характеризовались повышенным уровнем личностной и ситуативной тревожности и наддиафрагмальной реактивности вегетативной нервной системы. Данные психологические факторы тесно взаимосвязаны с тем, насколько часто пациенты сообщают о симптомах заболевания и с тем, насколько они склонны преувеличивать интенсивность соматических ощущений [16]. Известно, что лица с высокой тревожностью склонны переоценивать свои симптомы [38]. Высокий уровень алекситимии также может усиливать выраженность симптомов, поскольку проблемы с распознаванием эмоций часто сопровождаются усилением телесных ощущений, связанных с эмоциональным возбуждением, или их неправильной интерпретацией как признаков заболевания [39]. Повышенная наддиафрагмальная реактивность вегетативной нервной системы напрямую связана с усилением реакции организма на поступающие стимулы.

Ограничения исследования

Значимые различия по показателю ТОС не сохранились после применения поправки на множественный сравнения, что может быть обусловлено небольшим размером групп. Также стоит учитывать, что значимое различие по полу, возможно, влияет на результаты психологических опросников.

Заключение

Полученные результаты о тенденции к различиям в interoцепции сердца, а также различиях в уровнях тревожности, алекситимии и восприятии тела у пациентов с симптомной и бессимптомной ЖЭС могут стать основой для разработки методов неинвазивной модуляции interoцепции с целью уменьшения симптоматики ЖЭС. Для категории пациентов, для которой лечение ЖЭС заключается только в коррекции симптомов, разработка нового неинвазивного и немедикаментозного метода лечения представляется перспективным направлением.

Отношения и Деятельность. Нет.

Relationships and Activities. None.

Финансирование: Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-00507, <https://rscf.ru/project/22-15-00507>.

Funding: This research was funded by the Russian Science Foundation, grant number 22-15-00507, <https://rscf.ru/project/22-15-00507>.

References / Литература

1. Van den Bergh O, Withöft M, Petersen S, et al. Symptoms and the body: Taking the inferential leap. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;74(Pt A):185-203. DOI:10.1016/j.neubiorev.2017.01.015.
2. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, et al.; American Thoracic Society Committee on Dyspnea. An Official American Thoracic Society Statement: Update on the Mechanisms, Assessment, and Management of Dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(4):435-52. DOI:10.1164/rccm.201111-2042ST.
3. Janssens T, Verleden G, De Peuter S, et al. Inaccurate perception of asthma symptoms: A cognitive — affective framework and implications for asthma treatment. *Clin Psychol Rev.* 2009;29(4):317-27. DOI:10.1016/j.cpr.2009.02.006.
4. Müllerová H, Lu C, Li H, Tabberer M. Prevalence and Burden of Breathlessness in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Managed in Primary Care. *PLoS One.* 2014;9(1):e85540. DOI:10.1371/journal.pone.0085540.
5. Ehlers A, Mayou RA, Sprigings DC, Birkhead J. Psychological and Perceptual Factors Associated With Arrhythmias and Benign Palpitations. *Psychosom Med.* 2000;62(5):693-702. DOI:10.1097/00006842-200009000-00014.
6. Barsky AJ, Cleary PD, Brener J, Ruskin JN. The Perception of Cardiac Activity in Medical Outpatients. *Cardiology.* 1993;83(5-6):304-15. DOI:10.1159/000175986.
7. Barsky AJ, Delamater BA, Clancy SA, et al. Somatized psychiatric disorder presenting as palpitations. *Arch Intern Med.* 1996;156(10):1102-8.
8. Jonsbu E, Dammen T, Morken G, et al. Cardiac and psychiatric diagnoses among patients referred for chest pain and palpitations. *Scand Cardiovasc J.* 2009;43(4):256-9. DOI:10.1080/14017430902946749.
9. Carlöf C, Iwarzon M, Jensen-Urstad M, et al. Women with PSVT are often misdiagnosed, referred later than men, and have more symptoms after ablation. *Scand Cardiovasc J.* 2017;51(6):299-307. DOI:10.1080/14017431.2017.1385837.
10. Dilaveris PE, Kennedy HL. Silent atrial fibrillation: epidemiology, diagnosis, and clinical impact. *Clin Cardiol.* 2017;40(6):413-8. DOI:10.1002/clc.22667.
11. Chen WG, Schloesser D, Arensdorf AM, et al. The Emerging Science of Interoception: Sensing, Integrating, Interpreting, and Regulating Signals within the Self. *Trends Neurosci.* 2021;44(1):3-16. DOI:10.1016/j.tins.2020.10.007.
12. Garfinkel SN, Seth AK, Barrett AB, et al. Knowing your own heart: Distinguishing interoceptive accuracy from interoceptive awareness. *Biol Psychol.* 2015;104:65-74. DOI:10.1016/j.biopsycho.2014.11.004.
13. Coll MP, Hobson H, Bird G, Murphy J. Systematic review and meta-analysis of the relationship between the heartbeat-evoked potential and interoception. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021;122:190-200. DOI:10.1016/j.neubiorev.2020.12.012.
14. Locatelli G, Matus A, James R, et al. What is the role of interoception in the symptom experience of people with a chronic condition? A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2023;148:105142. DOI:10.1016/j.neubiorev.2023.105142.
15. Lee CS, Chu SH, Dunne J, et al. Body listening in the link between symptoms and self-care management in cardiovascular disease: A cross-sectional correlational descriptive study. *Int J Nurs Stud.* 2024;156:104809. DOI:10.1016/j.ijnurstu.2024.104809.
16. Van den Bergh O, Bogaerts K, Van Diest I. Symptom Perception, Awareness and Interpretation. In: Wright JD (editor). *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences (Second Edition)*. Elsevier; 2015:866-72. DOI:10.1016/B978-0-08-097086-8.14137-6.
17. Klewer J, Springer J, Morshedzadeh J. Premature Ventricular Contractions (PVCs): A Narrative Review. *Am J Med.* 2022;135(11):1300-5. DOI:10.1016/j.amjmed.2022.07.004.
18. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 2022;43(40):3997-4126. DOI:10.1093/eurheartj/ehac262.
19. Limonova AS, Minenko IA, Sukmanova AA, et al. Exploring the Link between Interoception and Symptom Severity in Premature Ventricular Contractions. *J Clin Med.* 2024;13(24):7756. DOI:10.3390/jcm13247756.
20. Hanin Y. A Brief Guide for the Spielberger C.D. State-Trait Anxiety Inventory. LNI-ITEK; 1976 (In Russ.) [Ханин Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера. Ленинград: ЛНИ-ИТЕК, 1976].
21. Spielberger C, Gorsuch R, Lushene R, et al. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA Consulting Psychologists Press. 1983.
22. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361-70. DOI:10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
23. Cabrera A, Kolacz J, Pailhez G, et al. Assessing body awareness and autonomic reactivity: Factor structure and psychometric properties of the Body Perception Questionnaire-Short Form (BPQ-SF). *Int J Methods Psychiatr Res.* 2018;27(2):e1596. DOI:10.1002/mpr.1596.
24. Starostina EG, Taylor GD, Quilty L, et al. A new 20-item version of the Toronto Alexithymia scale: validation of the Russian language translation in a sample of medical patients. *Soc Clin Psychiatry.* 2010;20(4):31-8 (In Russ) [Старостина Е.Г., Тейлор Г.Д., Квилти Л.К. и др. Торонтская шкала алекситимии (20 пунктов): валидизация русскоязычной версии на выборке терапевтических больных. Социальная и клиническая психиатрия. 2010;20(4):31-8].
25. Bagby RM, Parker JDA, Taylor GJ. The twenty-item Toronto Alexithymia scale — I. Item selection and cross-validation of the factor structure. *J Psychosom Res.* 1994;38(1):23-32. DOI:10.1016/0022-3999(94)90005-1.
26. Desmedt O, Luminet O, Corneille O. The heartbeat counting task largely involves non-interoceptive processes: Evidence from both the original and an adapted counting task. *Biol Psychol.* 2018;138:185-8. DOI:10.1016/j.biopsycho.2018.09.004.
27. Prentice F, Murphy J. Sex differences in interoceptive accuracy: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2022;132:497-518. DOI:10.1016/j.neubiorev.2021.11.030.
28. Mayou R, Sprigings D, Birkhead J, et al. Characteristics of patients presenting to a cardiac clinic with palpitation. *QJM.* 2003;96(2):115-23. DOI:10.1093/qjmed/hcg017.
29. Flaker GC, Belew K, Beckman K, et al; AFFIRM Investigators. Asymptomatic atrial fibrillation: Demographic features and prognostic information from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J.* 2005;149(4):657-63. DOI:10.1016/j.ahj.2004.06.032.
30. Mavroudis G, Strid H, Jonefjäll B, Simrén M. Visceral hypersensitivity is together with psychological distress and female gender associated with severity of IBS-like symptoms in quiescent ulcerative colitis. *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33(3):e13998. DOI:10.1111/nmo.13998.
31. Rief W, Barsky AJ. Psychobiological perspectives on somatoform disorders. *Psychoneuroendocrinology.* 2005;30(10):996-1002. DOI:10.1016/j.psyneuen.2005.03.018.
32. Schulz A, Rost S, Flasiniski T, et al. Distinctive body perception mechanisms in high versus low symptom reporters: A neurophysiological model for medically-unexplained symptoms. *J Psychosom Res.* 2020;137:110223. DOI:10.1016/j.jpsychores.2020.110223.
33. Petersen S, Van Staeyen K, Vögele CC, et al. Interoception and symptom reporting: disentangling accuracy and bias. *Front Psychol.* 2015;6:732. DOI:10.3389/fpsyg.2015.00732.
34. Bonaz B, Lane RD, Oshinsky ML, et al. Diseases, Disorders, and Comorbidities of Interoception. *Trends Neurosci.* 2021;44(1):39-51. DOI:10.1016/j.tins.2020.09.009.
35. Duschek S, Werner NS, Reyes del Paso GA, et al. The Contributions of Interoceptive Awareness to Cognitive and Affective Facets of Body Experience. *J Individ Differ.* 2015;36(2):110-8. DOI:10.1027/1614-0001/a000165.
36. Körmendi J, Ferentzi E, Petzke T, et al. Do we need to accurately perceive our heartbeats? Cardiac interoceptive accuracy and sensibility are independent from indicators of negative affectivity, body awareness, body image dissatisfaction, and alexithymia. *PLoS One.* 2023;18(7):e0287898. DOI:10.1371/journal.pone.0287898.
37. Shah P, Hall R, Catmur C, Bird G. Alexithymia, not autism, is associated with impaired interoception. *Cortex.* 2016;81:215-20. DOI:10.1016/j.cortex.2016.03.021.
38. de Houwer J, Hermans D (editors). *Cognition and Emotion. Reviews of Current Research and Theories*. Psychology Press; 2010. DOI:10.4324/9780203853054.
39. Sancassiani F, Montisci R, Meloni L, et al. Why is it Important to Assess and Treat Alexithymia in the Cardiac Field? An Overview of the Literature. *Clin Pract Epidemiol Ment Heal.* 2023;19:e174501792307140. DOI:10.2174/17450179-v19-230810-2022-HT15-4764-1.

Сведения об Авторах/About the Authors

Лимонова Елена Сергеевна [Alena S. Limonova]

eLibrary SPIN 1762-2462, ORCID 0000-0003-1500-3696

Миненко Ирина Алексеевна [Irina A. Minenko]

eLibrary SPIN 9497-7089, ORCID 0000-0003-3131-9770

Сукманова Анастасия Александровна [Anastasiia A. Sukmanova]

eLibrary SPIN 4131-9858, ORCID 0000-0001-5218-7012

Давтян Карпет Воваевич [Karapet V. Davtyan]

eLibrary SPIN 1715-6868, ORCID 0000-0003-3788-3997

Ершова Александра Игоревна [Alexandra I. Ershova]

eLibrary SPIN 5292-5612, ORCID 0000-0001-7989-0760

Драпкина Оксана Михайловна [Oksana M. Drapkina]

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-биохимические маркеры реактивности тромбоцитов при приеме ацетилсалициловой кислоты (в составе двойной антитромбоцитарной терапии) в подострый период инфаркта миокарда

Пронько Т. П. *, Снежицкий В. А., Копыцкий А. В.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь

Цель. Исследовать маркеры, определяющие резидуальную тромбоцитарную активность в подострый период инфаркта миокарда (ИМ) при приеме ацетилсалициловой кислоты (АСК) в составе двойной антитромбоцитарной терапии.

Материал и методы. По результатам агрегометрии 405 пациентов с ИМ (79,5% мужчин и 20,5% женщин, средний возраст – 58,0 лет) были разделены на группы: 11 пациентов с низкой резидуальной тромбоцитарной активностью (группа 1), 236 пациентов с оптимальной тромбоцитарной активностью (группа 2) и 158 пациентов с высокой резидуальной тромбоцитарной активностью (ВРТА, группа 3). Все исследования выполнялись на 12-14 сутки ИМ: агрегометрия на агрегометре Multiplate (Германия) с несколькими индукторами агрегации, общий анализ крови и исследование тромбоцитарных индексов, определение содержания эндотелина-1, фактора Виллебранда, sP-селектина и растворимого лиганда CD40.

Результаты. Параметры, влияющие на значение ASPItest по данным однофакторного линейного регрессионного анализа: индекс массы тела ($\beta=0,53$, 95% ДИ 0,11-0,96; $p=0,013$); окружность талии ($\beta=0,31$, 95% ДИ 0,14-0,49; $p=0,0004$); скорость оседания эритроцитов ($\beta=0,27$, 95% ДИ 0,12-0,42; $p=0,0004$); количество лейкоцитов ($\beta=1,47$, 95% ДИ 0,51-2,42; $p=0,0027$); количество тромбоцитов ($\beta=0,042$, 95% ДИ 0,019-0,064; $p=0,00025$); тромбокрит ($\beta=36,8$, 95% ДИ 14,6-59,1; $p=0,0012$); средний объем тромбоцитов ($\beta=1,94$, 95% ДИ 0,06-3,84; $p=0,043$); ширина распределения тромбоцитов ($\beta=1,36$, 95% ДИ 0,22-2,51; $p=0,02$); креатинин ($\beta=0,11$, 95% ДИ 0,011-0,21; $p=0,03$); С-реактивный белок ($\beta=0,18$, 95% ДИ 0,05-0,32; $p=0,007$); TRAP-test ($\beta=0,18$, 95% ДИ 0,11-0,24; $p=0,000001$); фибриноген ($\beta=2,6$, 95% ДИ 1,17-4,02; $p=0,0004$). В модель бинарной логистической регрессии для расчета вероятности развития ВРТА к АСК вошли следующие факторы: количество тромбоцитов, процент объема больших тромбоцитов, содержание фибриногена, эндотелина-1 и фактора Виллебранда. При пороге отсеечения по вероятности $p_0=0,5412$ для данной модели: чувствительность – 81,08%, специфичность – 73,21%, точность классификации – 76,34%, площадь под ROC-кривой – 0,79 (ДИ 0,696-0,883).

Заключение. На 12-14 сутки ИМ чрезмерный ответ на АСК выявлен у 2,7% пациентов; недостаточный ответ на АСК – у 39,0%. Клинико-биохимическими маркерами ВРТА к АСК в подострый период ИМ являются количество тромбоцитов, процент объема больших тромбоцитов, содержание фибриногена, эндотелина-1 и фактора Виллебранда.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, подострый период, ацетилсалициловая кислота, двойная антитромбоцитарная терапия, высокая и низкая резидуальная тромбоцитарная активность, агрегометрия, тромбоциты, тромбоцитарные индексы.



Для цитирования: Пронько Т. П., Снежицкий В. А., Копыцкий А. В. Клинико-биохимические маркеры реактивности тромбоцитов при приеме ацетилсалициловой кислоты (в составе двойной антитромбоцитарной терапии) в подострый период инфаркта миокарда. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(6):618-624. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3037. EDN OPRKXD

Platelet reactivity clinical and biochemical markers when taking acetylsalicylic acid as part of dual antiplatelet therapy in the myocardial infarction subacute period

Pronko T. P. *, Snezhitskiy V. A., Kopytskiy A. V.

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Aim. To study markers that determine residual platelet reactivity in the subacute period of myocardial infarction (MI) during the administration of acetylsalicylic acid (ASA) as part of dual antiplatelet therapy.

Material and methods. 405 patients with MI (79.5% men and 20.5% women, average age 58.0 years) were divided into groups based on aggregometry results. Group 1 – 11 patients with low residual platelet reactivity, group 2 – 236 patients with optimal platelet reactivity, group 3 – 158 patients with high residual platelet reactivity (HRPR). All studies were performed on days 12-14 after MI: aggregometry on a Multiplate aggregometer (Germany) with several aggregation inducers, a blood test and a study of platelet indices, determination of endothelin-1, von Willebrand factor, sP-selectin and soluble CD40 ligand levels.

Results. Parameters influencing the ASPItest value according to univariate linear regression analysis: body mass index ($\beta=0.53$, 95% CI: 0.11-0.96; $p=0.013$); waist circumference ($\beta=0.31$, 95% CI: 0.14-0.49; $p=0.0004$); erythrocyte sedimentation rate ($\beta=0.27$, 95% CI: 0.12-0.42; $p=0.0004$); white blood cells count ($\beta=1.47$, 95% CI: 0.51-2.42; $p=0.0027$); platelets count ($\beta=0.042$, 95% CI: 0.019-0.064; $p=0.00025$); thrombocrit ($\beta=36.8$, 95% CI: 14.6-59.1; $p=0.0012$); mean platelet volume ($\beta=1.94$, 95% CI: 0.06-3.84; $p=0.043$); platelet distribution width ($\beta=1.36$, 95% CI: 0.22-2.51; $p=0.02$); creatinine ($\beta=0.11$, 95% CI: 0.011-0.21; $p=0.03$); C-reactive protein ($\beta=0.18$, 95% CI: 0.05-0.32; $p=0.007$); TRAP-test ($\beta=0.18$, 95% CI: 0.11-0.24; $p=0.000001$); fibrinogen ($\beta=2.6$, 95% CI: 1.17-4.02; $p=0.0004$). The binary logistic regression model to calculate the probability of developing HRPR to ASA included the following factors: platelet count, percentage of large platelet volume (PLCR), fibrinogen, endothelin-1 and von Willebrand factor. With a probability cutoff $p_0=0.5412$ for this model: sensitivity – 81.08%, specificity – 73.21%, classification accuracy – 76.34%, area under the ROC curve – 0.79 (CI: 0.696-0.883).

Conclusion. There are 2.7% of patients with an excessive response to ASA and 39.0% with an insufficient response to ASA on days 12-14 of MI. Clinical and biochemical markers of HRPR to ASA in the subacute period of MI are the number of platelets, PLCR, fibrinogen, endothelin-1 and von Willebrand factor.

Keywords: myocardial infarction, subacute period, acetylsalicylic acid, dual antiplatelet therapy, high and low residual platelet reactivity, aggregometry, platelets, platelet indices.

For citation: Pronko T. P., Snezhitskiy V. A., Kaputski A. V. Platelet reactivity clinical and biochemical markers when taking acetylsalicylic acid as part of dual antiplatelet therapy in the myocardial infarction subacute period. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(6):618-624. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3037. EDN OPRKXD

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

Received/Поступила: 25.03.2024

Review received/Рецензия получена: 05.09.2024

Accepted/Принята в печать: 28.11.2024

Введение

Назначение длительной двойной антитромбоцитарной терапии (ДААТ) сопряжено с риском тромбоза и вероятностью кровотечения. Современные рекомендации по терапии антитромбоцитарными лекарственными средствами опираются на данные о выживаемости пациентов, однако не учитывают антитромбоцитарные эффекты препаратов из-за отсутствия лабораторного контроля их влияния на тромбоциты в проводимых исследованиях [1]. У пациентов с высокой резидуальной тромбоцитарной активностью (ВРТА) как на ацетилсалициловую кислоту (АСК), так и на клопидогрел, чаще развиваются тромбоз стента, инфаркт миокарда (ИМ), растет сердечно-сосудистая смертность, по сравнению с пациентами, чувствительными к данным препаратам [2], в то время как низкая резидуальная тромбоцитарная активность (НРТА) в период ДААТ сопряжена с повышенной частотой кровотечений [3]. Эффективность АСК зависит не только от активности циклооксигеназы 1, но также от наличия и особенностей метаболизма субстратов этого фермента, активности других клеток (лейкоцитов, эндотелиоцитов), взаимодействующих с тромбоцитами, сопутствующих заболеваний, времени, прошедшего с момента развития ИМ. Изучение частоты распространения ВРТА и НРТА к АСК у пациентов в разные сроки ИМ, и знание факторов, влияющих на их развитие, имеет большое клиническое значение. Дальнейшие исследования метаболических процессов в тромбоцитах и взаимодействующих с ними клетках, связанных с эффективностью АСК, могут привести к выявлению дополнительных механизмов ВРТА и НРТА, что будет способствовать профилактике развития связанных с ними осложнений.

Цель исследования — изучить маркеры, определяющие резидуальную тромбоцитарную активность в подострый период ИМ при приеме АСК в составе ДААТ.

Материал и методы

В зависимости от чувствительности к АСК 405 пациентов с ИМ были разделены на три группы. В груп-

пу 1 вошли пациенты с чрезмерным ответом на АСК (с НРТА) — 11 (2,7%) человек, в группу 2 — пациенты с достаточным ответом на АСК (с оптимальной тромбоцитарной активностью (ОТА)) — 236 (58,3%) человек, в группу 3 — пациенты с недостаточным ответом на АСК (с ВРТА) — 158 (39,0%) человек.

Информированное согласие на участие в исследовании было подписано каждым пациентом, включенным в исследование. АСК 75 мг/сут. (таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой) и клопидогрел 75 мг/сут. составили ДААТ. Пациенты изначально находились в Гродненском областном клиническом кардиологическом центре, в Гродненской областной клинической больнице медицинской реабилитации проводился этап реабилитации, что позволяло решить вопрос с приверженностью лечению, все назначаемые лекарственные средства принимались под контролем медицинского персонала.

Включенным в исследование пациентам на 12-14 сутки ИМ проводились все диагностические мероприятия. Общеклинические обследования, биохимический анализ крови (глюкоза, креатинин, общий холестерин, С-реактивный белок (СРБ)), общий анализ крови с определением тромбоцитарных индексов: СОТ — средний объем тромбоцита, ШРТ — ширина распределения тромбоцитов по их объему, тромбокрит — величина, отражающая процент объема тромбоцитов, ПОБТ — процент объема больших тромбоцитов (размером более 30 фл) к общему объему тромбоцитов. При помощи иммуноферментного анализа определялось содержание фактора Виллебранда, sP-селектина, эндотелина-1 и растворимого лиганда CD40 у 145 человек на анализаторе Sunrise (TECAN, Австрия), наборы тест систем Fine Biotech, Китай. Реовазографическим методом на "Импекарде-М", Беларусь определялась эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) у 345 человек при помощи пробы с реактивной гиперемией [4]. На агрегометре Multiplate (Verum Diagnostica GmbH, Германия) исследовалась тромбоцитарная активность, ВРТА (недостаточный эффект АСК) определялась по данным ASPItest (индуктор — арахидоновая кислота) при значении площади под агрегационной кривой выше 30 U, НРТА (чрезмерный эффект АСК) — при значении площади под агрегационной

Таблица 1. Клинические и лабораторные показатели в группах с разным ответом на АСК

Показатели	Группа 1, НРТА (n=11)	Группа 2, ОТА (n=236)	Группа 3, ВРТА (n=158)	ТКФ или Критерий Н Краскелла- Уоллиса, p
Возраст, лет	58,0 [52,0; 71,0]	59,0 [52,0; 66,0]	57,0 [51,0; 63,0]	5,3; p=0,07
Мужчины / Женщины, n (%)	5 (45,5) / 6 (54,5) ^{&&}	184 (78,0) / 52 (22,0)	133 (84,2) / 25 (15,8)	0,0081
Q-ИМ / не-Q-ИМ, n (%)	9 (81,8) / 2 (18,2)	189 (80,1) / 47 (19,9)	129 (81,6) / 29 (18,4)	0,94
Локализация ИМ (передний / нижний и задне-базальный), n (%)	6 (54,5) / 5 (45,5)	110 (46,6) / 126 (53,4)	80 (50,6) / 78 (49,4)	0,68
ФК по NYHA, n (%)				$\chi^2=3,6$; p=0,47
1	1 (9,1)	45 (19,1)	28 (17,7)	
2	10 (90,9)	160 (67,8)	105 (66,5)	
3	-	31 (13,1)	25 (15,8)	
Реперфузионная терапия, n (%)				$\chi^2=10,9$; p>0,05
ТЛТ	3 (27,3)	14 (5,9)	13 (8,2)	
ТЛТ+ЧКВ	2 (18,2)	64 (27,1)	33 (20,9)	
ЧКВ	6 (54,5)	135 (57,2)	101 (63,9)	
Консервативно	-	23 (9,8)	11 (7,0)	
АГ, n (%)	11 (100,0)	227 (96,2)	154 (97,5)	-
Продолжительность АГ, лет	5,0 [1,0; 10,0]	5,0 [1,0; 14,0]	5,0 [1,0; 14,0]	0,2; p=0,9
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	1 (9,1)	40 (17,0)	21 (13,3)	0,6
Сахарный диабет, n (%)	0	34 (14,4)	18 (11,4)	0,4
Отягощенная наследственность, n (%)	7 (63,6)	129 (54,7)	99 (62,7)	0,27
Количество имплантированных стентов	2,0 [1,0; 2,5]	2,0 [1,0; 3,0]	2,0 [1,0; 2,0]	0,08; p=0,96
Курение, n (%)	5 (45,5)	145 (61,4)	116 (73,4)*	0,015
Продолжительность курения, лет	25,0 [25,0; 26,0]	30,0 [25,0; 40,0]	30,0 [20,0; 40,0]	4,8; p=0,09
Количество сигарет в сутки, штук	20,0 [20,0; 30,0]	20,0 [15,0; 30,0]	20,0 [10,0; 20,0]	2,3; p=0,31
Индекс массы тела, кг/м ²	27,7 [25,0; 28,9]	27,8 [24,9; 31,1]	28,1 [26,1; 31,1]	2,0; p=0,36
Окружность талии, см	88,0 [86,0; 101,0] ^{&}	99,0 [91,0; 106,0]	100,0 [94,0; 107,0]	8,2; p=0,016
Лица с ожирением, n (%)	2 (18,2)	77 (32,6)	53 (33,5)	0,68
Тропонин, нг/л	6,0 [0,8; 29,2]	3,1 [0,7; 10,0]	5,9 [1,6; 10,0]	1,4; p=0,49
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,3 [4,6; 5,8]	5,5 [5,1; 6,0]	5,5 [4,9; 6,1]	2,9; p=0,23
Общий холестерин, ммоль/л	4,2 [3,8; 5,0]	3,7 [3,2; 4,5]	3,8 [3,3; 4,6]	3,2; p=0,2
Креатинин, мкмоль/л	78,0 [76,0; 82,0]	87,0 [78,0; 98,0]	88,0 [79,0; 101,0]	4,8; p=0,09
СКФ по формуле СКД-EPI, мл/мин/1,73 м ²	78,0 [68,0; 90,0]	79,0 [68,0; 90,0]	82,0 [70,0; 95,0]	1,4; p=0,49
Лейкоциты x10 ⁹ /л	8,29 [6,0; 8,9]	7,4 [6,3; 8,6] [#]	8,0 [6,7; 9,7]	7,4; p=0,025
Эритроциты x10 ¹² /л	4,3 [4,0; 4,9]	4,6 [4,2; 5,0]	4,7 [4,4; 5,0]	4,4; p=0,11
Гемоглобин, г/л	131,0 [124,0; 149,0]	142,0 [133,0; 153,0]	146,0 [137,0; 154,0]	6,4; p=0,042
Тромбоциты x10 ⁹ /л	281,0 [229,0; 297,0]	271,0 [227,0; 330,5]	299,0 [242,0; 363,0]*	7,9; p=0,019
СОТ, фл	9,9 [9,4; 10,7]	9,9 [9,3; 10,6]	10,1 [9,4; 10,8]	2,8; p=0,25
ШРТ, %	11,3 [9,7; 12,1]	11,2 [10,1; 12,5]	11,8 [10,5; 13,0]	4,9; p=0,09
Тромбокрит, %	0,29 [0,25; 0,31]	0,28 [0,23; 0,33]	0,3 [0,26; 0,36]**	9,3; p=0,0097
ПОБТ, %	26,6 [19,3; 30,4]	25,6 [21,0; 30,4]	26,8 [21,8; 32,0]	1,9; p=0,39
СОЭ, мм/ч	14,0 [8,0; 32,0]	20,0 [13,0; 30,0] [#]	24,0 [14,0; 36,0]	8,8; p=0,012
TRAP-test, U	110,5 [89,0; 120,0]	91,0 [77,0; 110,0]	104,0 [89,0; 121,0]****	19,8; p=0,0001
Эндотелин-1, пг/мл	3,3 [2,6; 7,1]	5,0 [3,7; 7,7]	6,0 [3,7; 8,3]	2,13; p=0,34
Фактор Виллебранда, нг/мл	138,3 [125,2; 159,9]	173,1 [134,6; 201,6]	180,1 [140,5; 206,4]	2,7; p=0,25
CD40L, пг/мл	168,4 [141,4; 206,6]	169,5 [139,0; 208,2]	169,5 [131,3; 227,9]	0,003; p=0,99
P-селектин, нг/мл	1,9 [1,2; 2,8]	2,4 [1,5; 3,2]	2,1 [1,6; 3,4]	1,18; p=0,55
СРБ, мг/л	1,0 [0,0; 3,0] ^{&&}	4,0 [2,0; 9,5] [#]	6,0 [3,0; 11,5]*	19,3; p=0,0001
Фибриноген, г/л	4,1 [3,4; 4,7]	4,6 [3,7; 5,5]	5,0 [3,8; 5,9]	8,7; p=0,013
ЭЗВД, %	-11,6 [-13,75; -5,4]	0,18 [-11,9; 13,7]	0,81 [-12,1; 14,2]	5,7; p=0,057

Данные представлены как Ме [Q1; Q3], если не указано иное

– статистически значимые различия между группами 1 и 2, где # – p<0,05; & – статистически значимые различия между группами 1 и 3, где & – p<0,05; && – p<0,01; &&& – p<0,001; * – статистически значимые различия между группами 2 и 3, где * – p<0,05; ** – p<0,01; **** – p<0,0001

НРТА – низкая резидуальная тромбоцитарная активность, ОТА – оптимальная тромбоцитарная активность, ВРТА – высокая резидуальная тромбоцитарная активность, ИМ – инфаркт миокарда, ФК по NYHA – функциональный класс по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, ТЛТ – тромболитическая терапия, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СОТ – средний объем тромбоцитов, ШРТ – ширина распределения тромбоцитов по их объему, ПОБТ – процент объема больших тромбоцитов (размером более 30 фл) к общему объему тромбоцитов, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация

Таблица 2. Предикторы модели вероятности развития ВРТА и их характеристики

Предиктор	Оценка коэффициента	p	ОШ	95% ДИ для ОШ
Свободный член	-11,1723	0	-	-
Количество тромбоцитов (v1)	0,013	0,0006	1,0130	1,0061-1,0211
ПОБТ (v2)	0,0935	0,0069	1,0980	1,0294-1,1798
Фибриноген (v3)	0,5877	0,002	1,7998	1,2585-2,6651
Эндотелин-1 (v4)	0,1241	0,0207	1,1322	1,0269-1,2694
Фактор Виллебранда (v5)	0,0089	0,0465	1,0089	1,0003-1,0180

ВРТА – высокая резидуальная тромбоцитарная активность, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ПОБТ – процент объема больших тромбоцитов (размером более 30 фл) к общему объему тромбоцитов

кривой ниже 10 U. Для определения потенциальной агрегационной активности тромбоцитов проводился TRAP-test (индуктор пептид активатор тромбин рецепторов) [5].

Для статистического анализа использовали программу "Statsoft Statistica 10" и язык программирования "R", дополненный пакетами "pROC" и "ROCR". Описательные статистики были представлены медианой и квартильным интервалом ("Me [Q1; Q3]"), так как все количественные переменные были распределены по законам, отличным от нормального (для проверки нормальности использовался критерий Лиллиефорса). Сравнение количественных переменных между 3 группами выполнялось при помощи непараметрического критерия Краскелла–Уоллиса с последующими апостериорными попарными сравнениями по критерию Данна. Непараметрическим критерием Манна–Уитни сравнивали 2 независимые группы. Для сравнения категориальных дихотомических распределений между 3 независимыми группами использовался критерий однородности χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера (ТКФ). При необходимости выполнялись последующие попарные апостериорные сравнения распределений между группами (с поправкой Бонферрони для p-значений) при помощи тех же критериев (при необходимости для таблиц 2x2 для критерия χ^2 Пирсона применялась поправка Йейтса). Для описания корреляционных связей между количественными переменными использовался коэффициент ранговой корреляции Rs-Спирмена. Также определялись значения β -коэффициентов (с 95% доверительными интервалами (ДИ)) соответствующих уравнений простой линейной регрессии, описывающих частное влияние независимых предикторов на непрерывную переменную "ASPItest". Также строились модели бинарной логистической регрессии для изучения совокупного влияния набора предикторов на дихотомическую зависимую переменную. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты исследования пациентов с различным ответом на АСК в подострый период ИМ представле-

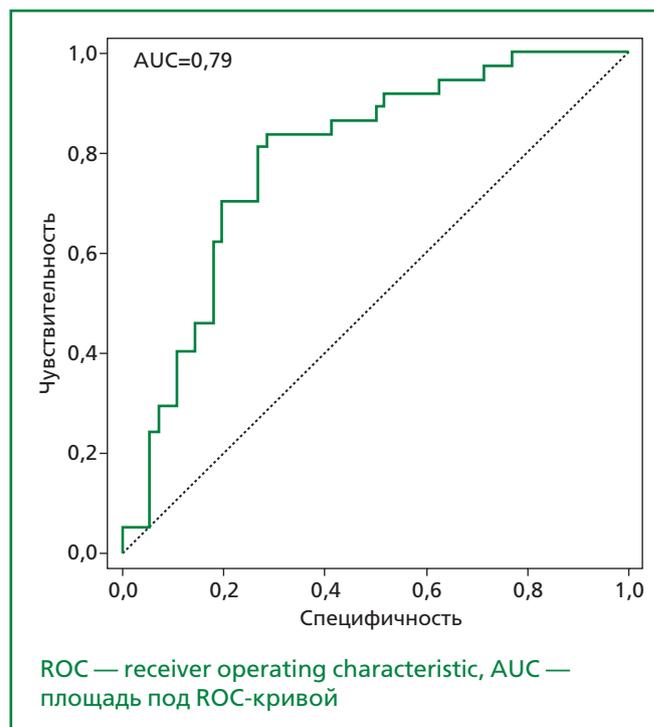


Рисунок. ROC-кривая модели.

ны в табл. 1. Пациенты исследуемых групп различаются по полу, частоте курения, окружности талии, количеству лейкоцитов, тромбоцитов, уровню гемоглобина, значениям тромбокрита, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), значениям TRAP-test, содержанию СРБ и фибриногена. Попарное сравнение показателей между группами демонстрирует, что в группе 1 по сравнению с группой 2 было выше количество лейкоцитов ($p=0,02$), были ниже СОЭ ($p=0,023$) и содержание СРБ ($p=0,013$), по сравнению с группой 3 чаще встречались женщины (ТКФ=0,0015), была меньше окружность талии ($p=0,026$) и ниже содержание СРБ ($p=0,0005$). У пациентов группы 3 по сравнению с группой 2 был выше доля курящих лиц (ТКФ=0,05), выше количество тромбоцитов ($p=0,022$), значения тромбокрита ($p=0,007$), TRAP-test ($p=0,00004$), содержание СРБ ($p=0,011$).

При корреляционном анализе выявлены ассоциации между ASPItest и курением ($R_s=0,12$; $p=0,017$),

индексом массы тела ($R_s=0,1$; $p=0,041$), окружностью талии ($R_s=0,15$; $p=0,002$), количеством лейкоцитов ($R_s=0,15$; $p=0,0018$), эритроцитов ($R_s=0,13$; $p=0,012$), тромбоцитов ($R_s=0,12$; $p=0,021$), уровнем гемоглобина ($R_s=0,12$; $p=0,017$), значениями тромбокриты ($R_s=0,12$; $p=0,0014$), ШПТ ($R_s=0,16$; $p=0,0016$), ПОБТ ($R_s=0,13$; $p=0,025$), содержанием в крови креатинина ($R_s=0,11$; $p=0,024$), СРБ ($R_s=0,17$; $p=0,0005$), фибриногена ($R_s=0,18$; $p=0,0007$) и значениями TRAP-test ($R_s=0,22$; $p=0,000014$).

Параметры, влияющие на значение ASPItest по данным однофакторного линейного регрессионного анализа: окружность талии ($\beta=0,31$, 95% ДИ 0,14-0,49; $p=0,0004$); индекс массы тела ($\beta=0,53$, 95% ДИ 0,11-0,96; $p=0,013$); СОЭ ($\beta=0,27$, 95% ДИ 0,12-0,42; $p=0,0004$); количество лейкоцитов ($\beta=1,47$, 95% ДИ 0,51-2,42; $p=0,0027$); количество тромбоцитов ($\beta=0,042$, 95% ДИ 0,019-0,064; $p=0,00025$); значения тромбокриты ($\beta=36,8$, 95% ДИ 14,6-59,1; $p=0,0012$); СОТ ($\beta=1,94$, 95% ДИ 0,06-3,84; $p=0,043$); ШПТ ($\beta=1,36$, 95% ДИ 0,22-2,51; $p=0,02$); креатинин ($\beta=0,11$, 95% ДИ 0,011-0,21; $p=0,03$); СРБ ($\beta=0,18$, 95% ДИ 0,05-0,32; $p=0,007$); TRAP-test ($\beta=0,18$, 95% ДИ 0,11-0,24; $p=0,000001$); фибриноген ($\beta=2,6$, 95% ДИ 1,17-4,02; $p=0,0004$).

Модель бинарной логистической регрессии строилась для установления вероятности развития ВРТА у пациентов в подострую стадию ИМ. Для построения модели использованы данные 93 пациентов, так как у них имелся полный набор измерений по переменным, вошедшим в модель. Данная выборка по основным параметрам (пол, возраст, сопутствующая патология, частота встречаемости ВРТА, показатели общего анализа крови и т. д.) была сопоставима с основной выборкой пациентов. Параметры модели приведены в табл. 2.

Вероятность ВРТА (p) по построенной модели определяется по формуле:

$$p = 1 / (1 + \exp(-z)),$$

где \exp – экспонента для аргумента z ; z – т. н. линейный предиктор, который определяется как (см. табл. 2)

$$z = -11,1723 + 0,013 \cdot v_1 + 0,0935 \cdot v_2 + 0,5877 \cdot v_3 + 0,1241 \cdot v_4 + 0,0089 \cdot v_5.$$

Данное уравнение позволяет разделять пациентов на 2 класса: при выполнении условия $p < p_0$ пациент классифицируется как пациент без ВРТА, при $p \geq p_0$ – как пациент с ВРТА. Указанная выше вероятность p_0 называется пороговой, и в данном случае она равна $p_0=0,5412$. Выбор p_0 выполнен при помощи ROC-анализа, в ходе которого было подобрано такое значение пороговой вероятности, при котором разность между чувствительностью (Se) и специфичностью (Sp) была наименьшей. При данном значении p_0 достигались следующие показатели: $Se=81,08\%$, $Sp=73,21\%$. ROC-кривая модели приведена на рис., площадь под данной ROC-кривой составила 0,79 (95% ДИ 0,696-0,883).

Обсуждение

ВРТА на АСК у пациентов в подострый период ИМ встречается в 11,0-22,0% [6-8], эти данные ниже результата, полученного в настоящем исследовании – 39,0%, хотя есть работы, демонстрирующие 40,3% ВРТА на АСК [9], что согласуется с полученными результатами. Частота НРТА к АСК была невелика в исследуемой выборке и составила 2,7%. Однако при поиске в библиографических базах данных не найдены работы, посвященные частоте встречаемости НРТА на АСК у пациентов с ИМ в подострый период, получающих АСК и клопидогрел в качестве ДААТ.

Пациенты с разным ответом на АСК в подострый период ИМ различались по полу, частоте курения, окружности талии, количеству лейкоцитов, тромбоцитов, уровню гемоглобина, значениям тромбокриты, СОЭ, TRAP-test, содержанию СРБ и фибриногена. Следующие показатели: количество тромбоцитов, ПОБТ, содержание фибриногена, эндотелина-1 и фактора Виллебранда были использованы для построения модели для определения вероятности развития ВРТА на АСК. Из-за малого количества пациентов (11 человек) модель для определения НРТА не была создана.

Известно, что эндотелий сосудов, тромбоциты и ферментные системы плазмы взаимосвязаны и сопричастны в развитии тромботических осложнений [10]. Изменение количества тромбоцитов в разные периоды ИМ связано с неблагоприятным прогнозом для данной категории пациентов [11, 12]. W. Stolarek и соавт. показано, что количество тромбоцитов ассоциировано с ВРТА на АСК у пациентов с ИМ [13]. Возможно, это связано с повышенным оборотом тромбоцитов в крови при ИМ [14]. По результатам настоящего исследования, у пациентов с различной эффективностью АСК было разное количество тромбоцитов в общем анализе крови, и данный параметр включен в модель определения вероятности ВРТА.

ПОБТ – один из тромбоцитарных индексов, позволяющий судить о активности и тромбогенности тромбоцитов [15]. Большие по размерам тромбоциты более реактивные и тромбогенные [15, 16]. Высокие значения ПОБТ, определенные на 7 сутки ИМ, были связаны с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ИМ, в отличие от результатов, полученных при поступлении пациентов в стационар [17]. И хотя исследования демонстрируют связь ВРТА на АСК со значениями СОТ [18], подобной связи с ПОБТ не обнаружено [19]. Согласно нашим данным, ПОБТ в группах с разным ответом на АСК был сопоставим, однако данный показатель вошел в уравнение для прогнозирования вероятности развития ВРТА.

Маркерами дисфункции эндотелия могут служить содержание эндотелина-1 и фактора Виллебранда в крови, содержание которых при повреждении эндотелиоцитов повышается [20], и эндотелиоциты становятся доступными (адгезивными) для тромбоцитов [21]. Высокое содержание эндотелина-1

в плазме рассматривается как предиктор неблагоприятного исхода у пациентов, которые перенесли ИМ [22]. Повышенные уровни агрегации тромбоцитов и эритроцитов ассоциированы с увеличением концентрации эндотелина-1 [23]. Фактор Виллебранда — один из самых больших гликопротеидов плазмы, продуцируемый клетками сосудистого эндотелия, связан как с системой гемостаза, так и с регуляцией сосудистого тонуса [24]. Фактор Виллебранда рекрутирует и активирует тромбоциты посредством взаимодействия с комплексом гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов Ib-IX-V. Гликопротеиновые рецепторы IIb/IIIa являются точкой взаимодействия фактора Виллебранда и фибриногена [25]. Показано значительное усиление адгезии и агрегации тромбоцитов при повышенном уровне фактора Виллебранда в присутствии фибриногена, что позволяет расценивать увеличение концентраций этих факторов как один из предикторов гиперкоагуляции [26]. Согласно данным проведенного исследования, в группах с разным ответом на АСК содержание эндотелина-1 и фактора Виллебранда было сопоставимо, а содержание фибриногена статистически значимо различалось и было максимальным в подгруппе ВРТА. Более того, содержание фибриногена по данным однофакторного линейного регрессионного анализа было фактором, независимо влияющим на показатели ASPItest. Тем не менее все вышеперечисленные параметры (содержание эндотелина-1, фактора Виллебранда и фибриногена в крови) были включены в прогностическую для ВРТА модель.

Таким образом, маркерами, ассоциированными с недостаточной эффективностью АСК в подострый период ИМ, могут быть тромбоциты с повышенной реактивностью и дисфункция эндотелия. Как показывают многочисленные исследования, вариабельность ответа на АСК и другие антитромбоцитарные лекарственные средства является клинически значимым феноменом. Более широкое внедрение агрегометрии в клиническую практику может быть полезным для оптимизации ДААТ и прогнозирования се-

рьезных неблагоприятных сердечных событий. И так как нет единых разработанных стратегий диагностики и преодоления вариабельности ответа на АСК, то врачу приходится полагаться лишь на знания факторов риска ВРТА и НРТА. Безусловно, назначать то или иное антитромбоцитарное лекарственное средство пациентам с ИМ необходимо как в соответствии с международными рекомендациями, так и с учетом индивидуальных особенностей пациента, принимая во внимание возможное развитие ВРТА и НРТА.

Ограничения исследования

Ограничениями данного исследования является одноцентровый характер, малое количество пациентов в группе с НРТА к АСК.

Заключение

У 2,7% пациентов с подострым ИМ наблюдался чрезмерный ответ на АСК, у 39,0% — недостаточный ответ. Количество тромбоцитов в общем анализе крови, ПОБТ, содержание фибриногена, эндотелина-1 и фактора Виллебранда являются клинико-биохимическими маркерами ВРТА к АСК в подострый период ИМ ($Se=81,08\%$, $Sp=73,21\%$).

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

Финансирование: Работа выполнена при поддержке Гродненского государственного медицинского университета и ГНТП "Новые методы оказания медицинской помощи 2016-2020 годы", подпрограмма "Болезни системы кровообращения", договор 02.11/2017.

Funding: The study was supported by the Grodno State Medical University, SSTP "New methods of providing medical care 2016-2020", subprogram "Diseases of the circulatory system", agreement 02.11/2017.

References / Литература

1. Saluhov VV, Guljaev NI, Chepel' AI, et al. Preventive antiplatelet therapy of ischemic heart disease complications in conditions of variability of platelet response. Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im. N.I. Pirogova. 2020;15(4):82-90 (In Russ.) [Салухов В.В., Гуляев Н.И., Чепель А.И. и др. Профилактика осложнений ИБС при вариабельном тромбоцитарном ответе. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2020;15(4):82-90]. DOI:10.25881/BPNMSC.2020.20.88.016.
2. Kukulka K, Klopotowski M, Kunicki P, et al. Platelet aggregation and the risk of stent thrombosis or bleeding in elective percutaneous coronary intervention patients. Blood Coagul Fibrinolysis. 2017;28(5):383-8. DOI:10.1097/MBC.0000000000000614.
3. Čolić MD, Čalića BM, Milosavljević BM, et al. Low on-treatment platelet reactivity predicts long-term risk of bleeding after elective PCI. J Interv Cardiol. 2015;28(6):531-43. DOI:10.1111/joic.12251.
4. Vorobyev AP. Computer rheograph "Impekard-M". Method of application. Minsk; 2007 (in Russ.) [Воробьев А.П. Компьютерный реограф "Импекард". Методика применения. Минск; 2007].
5. Krüger JC, Meves SH, Kara K, et al. Monitoring ASA and P2Y12-specific platelet inhibition — comparison of conventional (single) and multiple electrode aggregometry. Scand J Clin Lab Invest. 2014;74(7):568-74. DOI:10.3109/00365513.2014.913305.
6. Frolova NS, Shakhnovich RM, Kaznacheeva EM, et al. Aspirin resistance in patients with acute coronary syndrome. Part 1. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2010;9(6):40-6 (In Russ.) [Фролова Н.С., Шахнович Р.М., Казначеева Е.М. и др. Резистентность к аспирину у больных с острым коронарным синдромом. Часть 1. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010;9(6):40-6].
7. Salama MM, Morad AR, Saleh MA, et al. Resistance to low-dose aspirin therapy among patients with acute coronary syndrome in relation to associated risk factors. J Clin Pharm Ther. 2012;37(6):630-6. DOI:10.1111/j.1365-2710.2009.01083.x.
8. Alfredsson J, Swahn E, Gustafsson KM, et al. Individual long-term variation of platelet reactivity in patients with dual antiplatelet therapy after myocardial infarction: Results from Assessing Platelet Activity in Coronary Heart Disease (APACHE). Platelets. 2019;30(5):572-8. DOI:10.1080/09537104.2018.1479519.
9. Hobikoglu GF, Norgaz T, Aksu H, et al. High frequency of aspirin resistance in patients with acute coronary syndrome. Tohoku J Exp Med. 2005;207(1):59-64. DOI:10.1620/tjem.207.59.
10. Gromov AA, Kruchinina MV, Schwartz YS, et al. System of hemostasis and atherogenesis. Atherosclerosis. 2016;12(3):39-60 (In Russ.) [Громов А.А., Кручинина М.В., Шварц Я.Ш. и др. Система гемостаза и атерогенез. Атеросклероз. 2016;12(3):39-60].

- Małyszczak A, Łukawska A, Dylag I, et al. Blood platelet count at hospital admission impacts long-term mortality in patients with acute coronary syndrome. *Cardiology*. 2020;145(3):148-54. DOI:10.1159/000505640.
- Psarakis G, Farmakis I, Zafeiropoulos S, et al. Predictive Role of Platelet-Associated Indices on Admission and Discharge in the Long-Term Prognosis of Acute Coronary Syndrome Patients. *Angiology*. 2022;73(5):453-60. DOI:10.1177/00033197211052134.
- Stolarek W, Kasprzak M, Obońska K, et al. Acetylsalicylic acid resistance risk factors in patients with myocardial infarction. *Pharmacol Rep*. 2015;67(5):952-8. DOI:10.1016/j.pharep.2015.02.006.
- Lukianets KYu, Pchelin IYu. Acetylsalicylic acid resistance: risk factors, mechanisms, diagnostic tests. *Juvenis scientia*. 2020;6(2):16-34 (In Russ.) [Лукьянец К.Ю., Пчелин И.Ю. Резистентность к терапии препаратами ацетилсалициловой кислоты: факторы риска, механизмы, методы диагностики. *Juvenis Scientia*. 2020;6(2):16-34]. DOI:10.32415/jscientia_2020_6_2_16-34.
- Malinova LI, Furman NV, Dolotovskaya PV, et al. Platelet indices as markers of platelet turnover and aggregation: pathophysiological interpretation, clinical impact, perspectives in research (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2017;13(4):813-20 (In Russ.) [Малинова Л.И., Фурман Н.В., Долотовская П.В. и др. Тромбоцитарные индексы как маркеры интенсивности тромбоцитогенеза и агрегационной активности тромбоцитов: патофизиологическая трактовка, клиническое значение, перспективы исследования (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2017;13(4):813-20]. DOI:10.3390/jcm12186074.
- Nardin M, Verdoia M, Cao D, et al. Platelets and the Atherosclerotic Process: An Overview of New Markers of Platelet Activation and Reactivity, and Their Implications in Primary and Secondary Prevention. *J Clin Med*. 2023;12(18):6074. DOI:10.3390/jcm12186074.
- Zhehestovska DV, Hrebenyk MV. Diagnostic and prognostic utility of the platelet parameters in patients with acute myocardial infarction. *J Educ Health Sport*. 2021;11(3):67-76. DOI:10.12775/JEHS.2021.11.03.008.
- Kim YG, Suh JW, Yoon CH, et al. Platelet volume indices are associated with high residual platelet reactivity after antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Atheroscler Thromb*. 2014;21(5):445-53. DOI:10.5551/jat.20156.
- Verdoia M, Pergolini P, Rolla R, et al; Novara Atherosclerosis Study Group (NAS). Platelet Larger Cell Ratio and High-on Treatment Platelet Reactivity During Dual Antiplatelet Therapy. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2015;29(5):443-50. DOI:10.1007/s10557-015-6616-3.
- Samolyuk MO, Grigorieva NYu. Evaluation of endothelial dysfunction and the possibility of its correction at the present stage in patients with cardiovascular diseases. *Kardiologia*. 2019;59(3S):4-9 (In Russ.) [Самолук М.О., Григорьева Н.Ю. Оценка эндотелиальной дисфункции и возможности ее коррекции на современном этапе у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Кардиология*. 2019;59(3S):4-9]. DOI:10.18087/cardio.2524.
- Barinov EF, Sulaeva ON, Prylutskaia IA, et al. Role and mechanisms of platelets participation in inflammation. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2014;(4):27-33 (In Russ.) [Баринев Э.Ф., Сулаева О.Н., Прилуцкая И.А. и др. Роль и механизмы участия тромбоцитов в воспалении. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2014;(4):27-33].
- Olivier A, Girerd N, Michel JB, et al; EPHEUS Investigators. Combined baseline and one-month changes in big endothelin-1 and brain natriuretic peptide plasma concentrations predict clinical outcomes in patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction: insights from the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHEUS) study. *Int J Cardiol*. 2017;241:344-50. DOI:10.1016/j.ijcard.2017.02.018.
- Samodova AV, Dobrodeeva LK. The ratio of the content of the extracellular pool of signaling molecules and the activity of intercellular blood contacts in normal and pathological conditions. *Clinical Medicine*. 2022;100(9-10):456-63. (In Russ.) [Самодова А.В., Добродеева Л.К. Соотношение содержания внеклеточного пула сигнальных молекул и активности межклеточных контактов крови в норме и патологии. *Клиническая медицина*. 2022;100(9-10):456-63]. DOI:10.30629/0023-2149-2022-100-9-10-456-463.
- Chernova YV. Von Willebrand factor. *HERALD of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2018;10(4):73-80 (In Russ.) [Чернова Е.В. Фактор Виллебранда. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2018;10(4):73-80]. DOI:10.17816/mechnikov201810473-80.
- Bakunovich AV, Bulanova KY, Lobanok LM. Molecular mechanisms of platelet aggregation. *Journal of the Belarusian State University. Ecology*. 2017;(4):40-51. (In Russ.) [Бакунович А.В., Буланова К.Я., Лобанок Л.М. Молекулярные механизмы агрегации тромбоцитов. *Журнал Белорусского государственного университета. Экология*. 2017;(4):40-51].
- Miszta A, Pelkmans L, Lindhout T, et al. Thrombin-dependent incorporation of von Willebrand factor into a fibrin network. *J Biol Chem*. 2014;289(52):35979-86. DOI:10.1074/jbc.M114.591677.

Сведения об Авторах/About the Authors

Пронько Татьяна Павловна [Tatyana P. Pronko]

eLibrary SPIN 5384-1400, ORCID 0000-0003-2126-5246

Снежицкий Виктор Александрович [Viktor A. Snezhitskiy]

eLibrary SPIN 1697-0116, ORCID 0000-0002-1706-1243

Копыцкий Андрей Витальевич [Andrei V. Kapytski]

eLibrary SPIN 5247-4972, ORCID 0000-0002-1862-4300

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Влияние сервиса поддержки принятия врачебных решений на соблюдение клинических рекомендаций и достижение целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности у пациентов с риском развития сердечно-сосудистых осложнений (исследование SuccESS)

Астракова (Бенимецкая) К. С.^{1,2*}, Михеенко И. Л.¹, Уранов А. Е.¹, Гартунг А. А.¹, Ковалёв Е. А.¹, Спиридонов А. А.², Шестова И. И.³, Строкольская И. Л.⁴, Мешкова М. А.⁵, Есев Л. И.⁶, Резник А. В.⁶, Петраковская В. А.⁶, Шангина А. М.⁷, Ефремова Ю. Е.⁷, Сергиенко И. В.⁷, Ежов М. В.⁷, Барбараш О. Л.⁸, Палеев Ф. Н.⁷

¹Научная группа ООО "МедикБук", Новосибирск, Россия

²Институт медицины и психологии им. В. Зельмана, Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

³Тульский областной клинический кардиологический диспансер, Тула, Россия

⁴Кузбасский клинический кардиологический диспансер им. акад. Л. С. Барбараша, Кемерово, Россия

⁵Липецкая областная клиническая больница, Липецк, Россия

⁶ООО "Новартис Фарма", Москва, Россия

⁷Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва, Россия

⁸Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия

Цель. Оценить эффективность внедрения сервиса поддержки принятия врачебных решений (СППВР) в повышении частоты мониторинга холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) у пациентов, госпитализированных по поводу острых сердечно-сосудистых осложнений (ССО), пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или дислипидемией.

Материал и методы. В неинтервенционном ретроспективном многоцентровом исследовании с оценкой влияния СППВР с использованием автоматической обработки данных электронных медицинских карт на соблюдение клинических рекомендаций у пациентов с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (SuccESS) принимали участие пациенты 49 медицинских организаций трёх регионов Российской Федерации, разделённые на две когорты. В основную когорту вошли пациенты, госпитализированные по поводу острых ССО: включено 12227 пациентов в первом, 11364 – во втором периоде наблюдения. В дополнительную когорту вошли пациенты со стабильной ИБС или дислипидемией – 54469 пациентов в первом, 94616 – во втором периоде наблюдения. Проводился анализ ведения пациентов врачами в условиях реальной клинической практики за период до внедрения (первый период) и после внедрения СППВР (второй период). Медианная длительность наблюдения составила >158 дней в первом периоде наблюдения, >227 дней – во втором периоде.

Результаты. Во втором периоде наблюдения имел место прирост доли пациентов, у которых в электронных медицинских картах присутствовали данные о контроле ХС ЛНП – с 12,3 до 18,8% (здесь и далее – относительное изменение +52,3%, $p < 0,001$) в основной когорте и с 12,3 до 19,8% (+61,7%, $p < 0,001$) – в дополнительной когорте. Доля пациентов с инфарктом миокарда, нестабильной стенокардией в основной когорте, не осуществлявших диспансерное наблюдение (ДН), уменьшилась с 33,1 до 25,5% (-23%, $p < 0,001$). Доля пациентов с ишемическим инсультом, транзиторной ишемической атакой в основной когорте, не осуществлявших ДН, уменьшилась с 66,6 до 39,3% (-41%, $p < 0,001$). В дополнительной когорте зафиксировано уменьшение доли пациентов, не осуществлявших ДН, с 38,2 до 27,6% (-28%, $p < 0,001$). Отмечалось снижение частоты применения низкоинтенсивной/умеренно интенсивной статинотерапии в основной когорте с 12,5 до 9% (-27%, $p < 0,001$), в дополнительной когорте – с 47,4 до 40% (-15%, $p < 0,001$). Наблюдалось повышение частоты применения высокоинтенсивной терапии статинами в дополнительной когорте с 42,7 до 49,9% (+17%, $p < 0,001$) и уменьшение количества госпитализаций по поводу инфаркта миокарда, ишемического инсульта во втором периоде наблюдения с 3,6 до 1,7% (-53%, $p < 0,001$) в основной когорте, в дополнительной когорте – с 0,1 до 0,06% (-40%, $p = 0,01$).

Заключение. Результаты исследования демонстрируют положительное влияние СППВР на качество и организацию медицинской помощи. СППВР может применяться для оптимизации принятия клинических и управленческих решений.

Ключевые слова: вторичная профилактика, гиполипидемическая терапия, клинические рекомендации, нарушения липидного обмена, дислипидемия, система поддержки принятия врачебных решений, холестерин липопротеинов низкой плотности, сердечно-сосудистый риск.



Для цитирования: Астракова (Бенимецкая) К. С., Михеенко И. Л., Уранов А. Е., Гартунг А. А., Ковалёв Е. А., Спиридонов А. А., Шестова И. И., Строкольская И. Л., Мешкова М. А., Есев Л. И., Резник А. В., Петраковская В. А., Шангина А. М., Ефремова Ю. Е., Сергиенко И. В., Ежов М. В., Барбараш О. Л., Палеев Ф. Н. Влияние сервиса поддержки принятия врачебных решений на соблюдение клинических рекомендаций и достижение целевого уровня холестерина

липопротеинов низкой плотности у пациентов с риском развития сердечно-сосудистых осложнений (Исследование SuccESS). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(6):625-636. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3138. EDN BWLQBK

The impact of clinical decision support systems on adherence to clinical guidelines and achieving target levels of low-density lipoprotein cholesterol in patients at risk of developing cardiovascular events (SuccESS)

Astrakova (Benimetskaya) K. S.^{1,2*}, Mikheenko I. L.¹, Uranov A. E.¹, Gartung A. A.¹, Kovalev E. A.¹, Spiridonov A. A.², Shestova I. I.³, Strokolskaya I. L.⁴, Meshkova M. A.⁵, Esev L. I.⁶, Reznik A. V.⁶, Petrakovskaia V. A.⁶, Shangina A. M.⁷, Eremova Yu. E.⁷, Sergienko I. V.⁷, Ezhov M. V.⁷, Barbarash O. L.⁸, Paleev P. N.⁷

¹MedikBook LLC Scientific Group, Novosibirsk, Russia

²V. Zelman Institute for Medicine and Psychology, Novosibirsk, Russia

³Tula Regional Clinical Cardiological Dispensary, Tula, Russia

⁴Kemerovo Cardiology Dispensary, Kemerovo, Russia

⁵Lipetsk Regional Clinical Hospital, Lipetsk, Russia

⁶Novartis Pharma LLC, Moscow, Russia

⁷National Medical Research Center for Cardiology named after Academician E. I. Chazov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁸Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Aim. To assess the effectiveness of clinical decision support system (CDSS) implementation strategy in increasing the frequency of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) monitoring in patients hospitalized for acute cardiovascular events (CVEs), in patients with coronary artery disease (CAD) or dyslipidemia.

Material and methods. A non-interventional, retrospective, multicentre study assessing the impact of a CDSS with automatic electronic medical record (EMR) data processing on adherence to guidelines in patients at risk of cardiovascular diseases (SuccESS) was performed. The study included two cohorts of patients from healthcare facilities in three regions of Russia. The main cohort consisted of patients hospitalized for acute CVEs, with 12,227 patients included in the first follow-up period and 11,364 patients included in the second follow-up period. The additional cohort consisted of patients with stable CAD or dyslipidemia, with 54,469 patients included in the first follow-up period and 94,616 patients included in the second follow-up period. The study assessed follow-up findings in real-world clinical practice before and after the CDSS was implemented (first and second follow-up periods, respectively). The median duration of follow-up in the main cohort was >158 days in the first follow-up period and >227 days in the second follow-up period.

Results. In the second follow-up period the proportion of patients with available data on LDL-C control in the EMR increased from 12.3% to 18.8% (here and further – relative change: +52.3%, $p < 0.001$) in the main cohort and from 12.3% to 19.8% (+61.7%, $p < 0.001$) in the additional cohort. The proportion of patients with myocardial infarction and unstable angina in the main cohort who did not visit a general practitioner or cardiologist during the follow-up period decreased from 33.1% to 25.5% (-23%, $p < 0.001$). The proportion of patients with ischemic stroke and transient ischemic attack (TIA) in the main cohort who did not visit a general practitioner or neurologist during the follow-up period decreased from 66.6% to 39.3% (-41%, $p < 0.001$). In the additional cohort, the proportion of patients who did not visit a general practitioner or cardiologist decreased from 38.2% to 27.6% (-28%, $p < 0.001$). The use of low-intensity/moderate-intensity statin therapy decreased from 12.5% to 9% (-27%, $p < 0.001$) in the main cohort and from 47.4% to 40% (-15%, $p < 0.001$) in the additional cohort. However, the use of high-intensity statin therapy in the additional cohort increased from 42.7% to 49.9% (+17%). In the second follow-up period, there was a decrease in the number of hospitalizations for myocardial infarction and ischemic stroke from 3.6% to 1.7% (-53%, $p < 0.001$) in the main cohort and from 0.1% to 0.06% (-40%, $p = 0.01$) in the additional cohort.

Conclusion. The study findings demonstrate the positive impact of CDSS on several parameters that determine the quality and organization of medical care. The CDSS can be used to improve clinical and managerial decisions.

Keywords: secondary prevention, lipid-lowering drug therapy, clinical guidelines, lipid metabolism disorders, dyslipidemia, clinical decision support system, low-density lipoprotein cholesterol, cardiovascular risk.

For citation: Astrakova (Benimetskaya) K. S., Mikheenko I. L., Uranov A. E., Gartung A. A., Kovalev E. A., Spiridonov A. A., Shestova I. I., Strokolskaya I. L., Meshkova M. A., Esev L. I., Reznik A. V., Petrakovskaia V. A., Shangina A. M., Eremova Yu. E., Sergienko I. V., Ezhov M. V., Barbarash O. L., Paleev P. N. The impact of clinical decision support systems on adherence to clinical guidelines and achieving target levels of low-density lipoprotein cholesterol in patients at risk of developing cardiovascular events (SuccESS). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(6):625-636. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3138. EDN BWLQBK

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): astrakova@medicbk.com

Received/Поступила: 15.11.2024

Review received/Рецензия получена: 06.12.2024

Accepted/Принята в печать: 17.12.2024

Введение

Повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) – основная причина развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ), таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ишемический инсульт [1]. При этом распространённость гиперхолестеринемии в Российской Федерации (РФ) составляет 58,8% среди взрослого населения, а повышенный уровень ХС ЛНП встречается у 68% [2]. Существующие вари-

анты гиполипидемической терапии (ГЛТ), включая инновационные препараты, обеспечивают возможность эффективного снижения и достижения целевого уровня ХС ЛНП [3, 4]. Однако в реальной клинической практике наблюдаются низкая частота как контроля ХС ЛНП, так и уровня назначения ГЛТ, задержка перехода на более эффективную ГЛТ [5, 6], недостаточная приверженность пациентов лечению, в том числе вследствие дороговизны лекарственных препаратов, нежелания принимать препараты длительное время.

По данным годового наблюдения пациентов, перенёвших острое сердечно-сосудистое осложнение (ССО), приверженность назначенной терапии составила 61,6%, при этом самая низкая приверженность отмечалась для терапии, влияющей на прогноз — ГЛТ. В наибольшей степени снижение приверженности наблюдалось в первые 6 мес. после острого ССО, что подтверждает важность активного наблюдения пациентов [7]. Тенденция снижения приверженности пациентов терапии с течением времени наблюдается и в других странах [8].

Мониторинг клинических показателей пациента путём оценки данных из электронных медицинских карт (ЭМК) является одним из эффективных подходов к повышению приверженности врачей клиническим рекомендациям (КР) и качества ведения пациентов, в т. ч. оптимизации терапии и улучшения клинических исходов [9, 10]. В медицинских учреждениях регионов РФ внедрены медицинские информационные системы (МИС), обеспечивающие сбор и анализ данных пациентов. Однако, несмотря на использование МИС в отечественной системе здравоохранения для сбора различных статистических данных, эффективность мониторинга пациентов и сбора ключевых клинических показателей из ЭМК в реальной клинической практике в РФ остаётся неясной. В частности, неизвестна эффективность применения врачами инструментов оценки факторов риска с использованием данных ЭМК для повышения контроля факторов риска АССЗ и клинических исходов. В то же время эффективный мониторинг показателей состояния здоровья с помощью цифровых инструментов позволяет детально анализировать данные и предлагать действенные управленческие решения для повышения качества оказания медицинской помощи.

Учитывая ограничения функциональности МИС и отсутствие в них индивидуализированных рекомендаций по терапии заболеваний, в мировой практике начинают успешно внедрять встроенные в МИС системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР) как для улучшения отбора пациентов, требующих дополнительных терапевтических вмешательств, так и для оптимизации тактики ведения пациентов. В целом СППВР — это программное обеспечение, которое анализирует данные ЭМК и формирует заключение с предложениями по диагностике и лечению (коррекции тактики лечения) на основе алгоритмов из КР. К примеру, внедрение СППВР в клинике Mayo было ассоциировано с улучшением контроля ХС ЛНП у пациентов с выраженной гиперхолестеринемией [11].

Основная цель исследования — оценить эффективность внедрения аналитического сервиса с функцией СППВР в повышение частоты мониторинга уровня ХС ЛНП у пациентов, госпитализированных по поводу острых ССО, у пациентов с ИБС или дислипидемией.

Материал и методы

Дизайн исследования

Исследование SuccESS — неинтервенционное ретроспективное многоцентровое научное исследование с оценкой влияния СППВР с использованием автоматической обработки данных ЭМК на соблюдение КР, включая достижение целевого уровня ХС ЛНП, у пациентов с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании принимали участие пациенты медицинских организаций трёх регионов РФ (Кемеровская, Липецкая и Тульская области), разделённые на две когорты. В основную когорту вошли пациенты, госпитализированные по поводу острых ССО. В дополнительную когорту вошли пациенты с ИБС или дислипидемией.

Критерии включения в основную когорту: госпитализация по поводу острого коронарного синдрома (инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST (ИМпST), инфаркт миокарда без подъёма сегмента ST (ИМбпST), нестабильная стенокардия), цереброваскулярного заболевания (ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака (ТИА)). **Критерии включения** в дополнительную когорту: установленный в ЭМК диагноз стабильной ИБС или дислипидемии.

Критерий невключения для обеих когорт: возраст < 18 лет. Проводился анализ наблюдения пациентов, оценка мониторинга ключевых клинических показателей, включая частоту определения ХС ЛНП и его уровень, врачами в условиях реальной клинической практики за период до внедрения СППВР (первый период наблюдения) и после внедрения (второй период наблюдения) путем анализа ЭМК пациентов.

Основной конечной точкой служила доля пациентов, у которых была хотя бы одна проверка уровня ХС ЛНП в течение 6, 12 мес. после выписки по поводу сердечно-сосудистого события, для основной когорты и доля пациентов, у которых была хотя бы одна проверка уровня ХС ЛНП в течение 6, 12 мес. после включения в исследование, для дополнительной когорты. В основную когорту пациенты включались по факту выписки после первой госпитализации по поводу ИМпST, ИМбпST, нестабильной стенокардии, ишемического инсульта, ТИА в течение анализируемого периода. В дополнительную когорту пациенты включались по факту первого амбулаторного осмотра в течение анализируемого периода с основным диагнозом ИБС или дислипидемией. Вторичные конечные точки включали детальную оценку диспансерного наблюдения пациентов, исследований и уровней общего холестерина и ХС ЛНП, частоты ССО, клинико-демографических характеристик и сопутствующих заболеваний. В исследовании не ставилась цель сравнить показатели основной и дополнительной когорты.

Спектр функций СППВР был детально описан в ранних публикациях [12, 13]. Внедрение аналитического сервиса с функцией СППВР было направлено на повышение соблюдения врачами требований КР



Рисунок 1. Пример аналитической доски с функцией отбора пациентов с нецелевыми уровнями ХС ЛНП, без известного уровня ХС ЛНП в ЭМК.

"Нарушения липидного обмена", одобренных Научно-практическим советом Минздрава России в 2023 г. [14], в реальной клинической практике. Комплекс мероприятий по внедрению СППВР включал интеграцию в региональные МИС с формированием подсказок врачу по обследованию и лечению пациента согласно КР, доступ врачей и руководящих сотрудников медицинской организации в аналитическую доску СППВР с отбором пациентов с нецелевыми показателями здоровья (в том числе с ХС ЛНП $\geq 1,4$ ммоль/л, без известного уровня ХС ЛНП в ЭМК при очень высоком сердечно-сосудистом риске) (рис. 1), обучающие вебинары для врачей по использованию СППВР.

Для оценки параметров диагностики, лечения и последующего наблюдения, а также клинических исходов у пациентов осуществлялся анализ результатов реальной практики посредством оценки данных в ЭМК. Проведено два ретроспективных анализа данных: за период наблюдения до интеграции СППВР (первый период наблюдения) и за период после внедрения СППВР (второй период наблюдения). Первый период наблюдения составил 12 мес. (для первого и второго региона 01.01.2022-31.12.2022, для третьего — 01.07.2022-30.06.2023). Различия в датах начала первого периода наблюдения между регионами связаны с разными сроками начала внедрения СППВР. Второй период наблюдения для первого и второго регионов составил 15 мес. (01.01.2023-31.03.2024); для третьего региона — 12 мес. (01.07.2023-30.06.2024). Анализ чувствительности показал отсутствие статистически значимого влияния продления второго периода наблюдения в первом и втором регионах на полученные результаты, в том числе в конечных точках, связанных с длительностью периода наблюдения. Дизайн исследования представлен на рис. 2.

Статистический анализ

Электронные данные пациентов, включенных в исследование, передавались региональными МИС в СППВР для анализа посредством выгрузок и автоматического обмена данными. В рамках исследования был собран большой набор данных, охватывающих демографические данные пациентов, диагнозы, результаты лабораторных и инструментальных исследований, назначенную терапию, анамнез, назначенные и проведенные консультации специалистов, данные о пребывании в стационаре. Статистический анализ был выполнен с использованием языка программирования и среды статистического анализа R¹ и среды разработки RStudio².

Распределение исходного возраста пациентов отображено как среднее значение, стандартное отклонение, медиана, минимум и максимум. Пол представлен в виде числа и доли в процентах. Распределение ССО и госпитализаций за год представлены в виде количества, доли пациентов (%) и количества на пациенто-год наблюдения. Непрерывные переменные отображены в виде среднего значения и стандартного отклонения, медианы, 25% и 75%-перцентилей, минимального и максимального значений. Тест Шапиро—Уилка использовался для проверки нормальности распределения непрерывных переменных. Для сравнения применялись критерий χ^2 Пирсона и критерий суммы рангов Уилкоксона (при необходимости применялась коррекция непрерывности). Данные о смертности были получены исключительно из результатов госпитализации, что позволило оценить стационарную смертность среди пациентов. При этом важно отметить, что эта оценка может не полностью

¹ Пакеты data.table, dplyr, ggplot2, tidyr, <http://www.R-project.org/>

² Версия R-4.4.1 для Windows, <https://posit.co/>

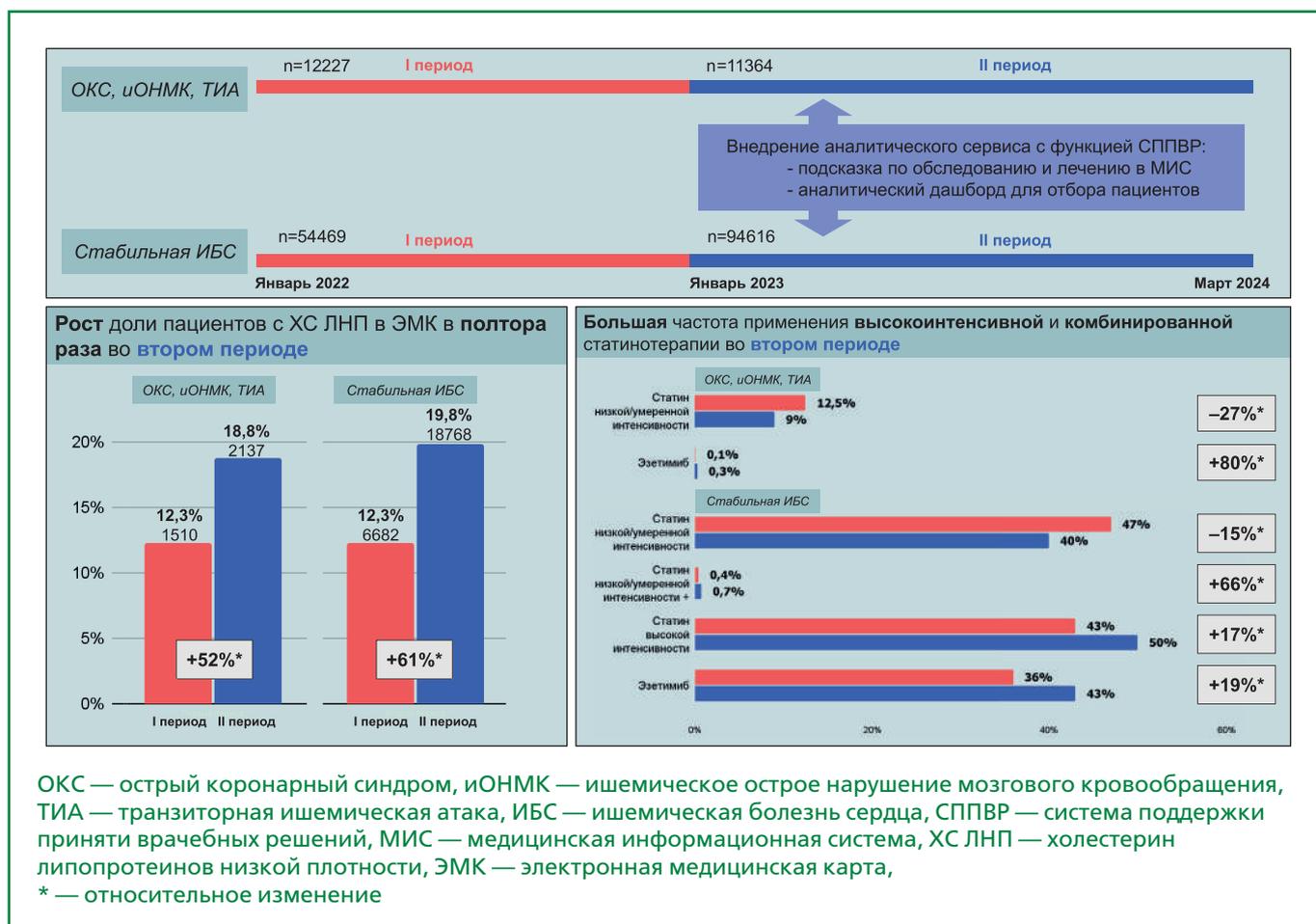


Рисунок 2. Дизайн и основные результаты исследования.

отражать общую смертность в исследуемых когортах, так как основана на данных о госпитализациях.

Данные за оба периода наблюдения (до и после внедрения СППВР) сравнивались по относительным значениям (доли пациентов, количество ССО на пациенто-год, медианные значения). Показатели, собранные в хронологическом порядке, сравнивались также методом прерванных временных рядов, который требует последовательных измерений результата через равные промежутки времени до и после внедрения СППВР. Данные о показателях пациентов были представлены в виде долей с месячными интервалами, после чего был выполнен сегментированный регрессионный анализ. Регрессионные модели строились с использованием метода наименьших квадратов с итеративным пересчетом весов. Оценивалась статистическая значимость влияния факта интеграции СППВР на изменения тренда регрессии в первом периоде наблюдения по сравнению со вторым, а также статистическая значимость влияния СППВР со временем.

Настоящее исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ кардиологии им. Е.И. Чазова" Минздрава России. Протокол заседания этического комитета № 283 от 31 октября 2022 г.

Результаты

В основную когорту были включены 12227 пациентов в первом периоде и 11364 пациента во втором периоде, в дополнительную когорту вошли 54469 пациентов в первом периоде и 94616 пациентов во втором периоде в трёх регионах.

Данные о контроле ХС ЛНП в ЭМК

В основной когорте доля пациентов, у которых в ЭМК были данные о контроле уровня ХС ЛНП за весь период наблюдения после выписки по поводу ССО, в первом периоде наблюдения составила 12,3% (1510 пациентов), во втором периоде — 18,8% (2137 пациентов), (здесь и далее — относительное изменение +52,3%, $p < 0,001$). В дополнительной когорте доля пациентов, у которых была хотя бы одна проверка уровня ХС ЛНП в ЭМК за весь период наблюдения после индексного ССО, в первом периоде наблюдения составила 12,3% (6682 пациента), во втором периоде наблюдения — 19,8% (18768 пациентов, +61%, $p < 0,001$).

Прирост доли пациентов, у которых в ЭМК присутствовали данные о контроле ХС ЛНП, объясняется повышением выявляемости врачами пациентов, не имеющих данных о ХС ЛНП, с помощью СППВР.

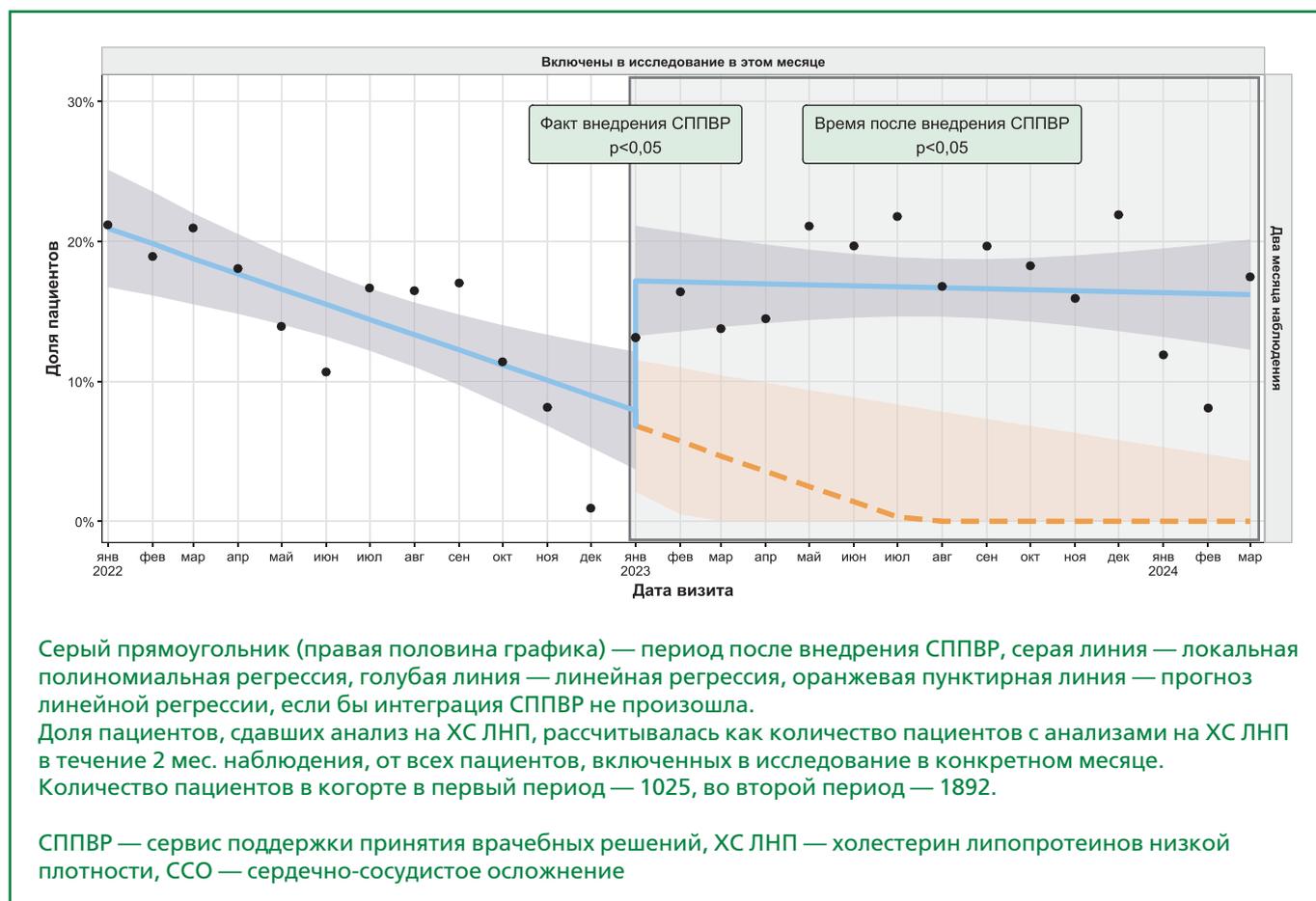


Рисунок 3. Анализ методом прерванных временных рядов: по данным региона 1 среди пациентов основной когорты наблюдалось влияние факта внедрения СППВР и времени после внедрения СППВР на рост данных о контроле уровня ХС ЛНП после выписки по поводу ССО.

Метод прерванных рядов, по данным региона, 1 показал влияние факта внедрения СППВР и времени после внедрения СППВР на рост данных о контроле уровня ХС ЛНП после выписки по поводу ССО среди пациентов основной когорты (рис. 3).

Анализ на ХС ЛНП в основной когорте в первом периоде наблюдения проводился 1-2 раза у 10,1% пациентов, 3-4 раза — у 1,3%, более 4 раз — у 0,9% пациентов, во втором периоде наблюдения — 1-2 раза у 16,5% пациентов, 3-4 раза — у 1,6%, более 4 раз — у 0,8% пациентов. Доля пациентов дополнительной когорты, сдавших анализ на ХС ЛНП 1-2 раза, составила 10,4%, 3-4 раза — 1,3%, более 4 раз — 0,6% в первом периоде наблюдения, во втором периоде наблюдения сдали анализ на ХС ЛНП 1-2 раза 17,4% пациентов, 3-4 раза — 1,9% пациентов, более 4 раз — 0,6% пациентов ($p < 0,001$).

Среди пациентов, у которых имелись данные о ХС ЛНП, в большинстве случаев уровень ХС ЛНП оценивался 1-2 раза, отмечалось некоторое увеличение доли пациентов, которым уровень ХС ЛНП оценивался 3-4 раза за период наблюдения.

Анализ полноты ЭМК

В первом периоде наблюдения доля пациентов, имевших в ЭМК всю информацию, необходимую для определения специалиста для диспансерного наблюдения, согласно Приказу № 168н³ (терапевт или кардиолог), составила в основной когорте 1%, во втором периоде — 1,9% (+90%, $p < 0,001$). В дополнительной когорте в первом периоде 0,6%, во втором периоде — 1,2% (+100%, $p < 0,001$).

Во втором периоде наблюдения отмечалась большая наполненность ЭМК рядом показателей (функциональный класс стенокардии, данные о наличии сахарного диабета, данные о частоте сердечных сокращений, общем холестерине сыворотки, ХС ЛНП, триглицеридах), необходимых для определения специалиста, осуществляющего диспансерное наблюдение.

Анализ наличия данных в ЭМК об обращениях в МО амбулаторного звена

В основной когорте среди пациентов, перенесших ишемический инсульт/ТИА, в первый период наблю-

³ Приказ Минздрава России "Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми" от 15.03.2022 № 168н.

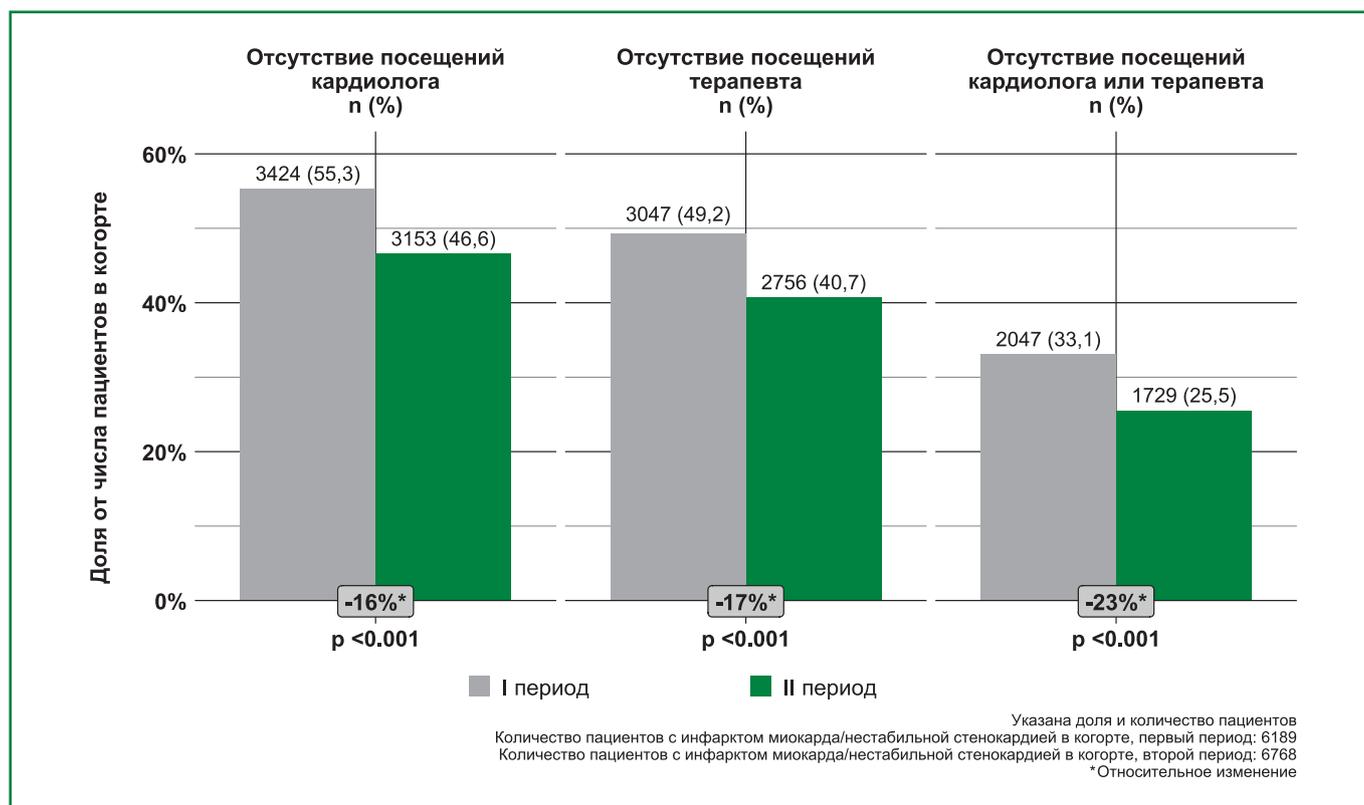


Рисунок 4. Посещения кардиолога, терапевта пациентами, перенесшими инфаркт миокарда/нестабильную стенокардию.

дения не имели посещений у терапевта или невролога 66,6% (4021) пациентов. Во втором периоде не имели посещений 39,3% (1805) пациентов (-41%, $p < 0,001$).

В основной когорте среди пациентов, перенесших инфаркт миокарда/нестабильную стенокардию, в первый период наблюдения не имели посещений у терапевта или кардиолога в первом периоде 33,1% (2047) пациентов, во втором периоде — 25,5% (1729) пациентов (-23%, $p < 0,001$). Не имели посещений у терапевта в первом периоде 49,2% (3047), во втором периоде 40,7% (2756) пациентов (-17%, $p < 0,001$). Не имели посещений у кардиолога в первом периоде 55,3% (3424) пациентов, во втором периоде 46,6% (3153) пациентов (-16%, $p < 0,001$) (рис. 4).

В дополнительной когорте в первый период наблюдения не имели посещений у кардиолога или терапевта за весь период наблюдения 38,2% (20801) пациентов, во втором периоде — 27,6% (26132) пациентов (-28%, $p < 0,01$). Не имели посещений у терапевта 54,3% (29584) пациентов в первом периоде и 35,9% (33946) пациентов во втором периоде, (-34%, $p < 0,01$). Не имели посещений у кардиолога 65,8% (35828) в первом периоде и 64,7% (61262) пациентов во втором периоде (-2%, $p < 0,01$) (рис. 5).

Отмечались недостаточная частота посещения специалистов и улучшение посещаемости после внедрения СППВР.

Анализ контроля показателей липидограммы и гиполипидемической терапии

Достигли целевого уровня ХС ЛНП в первом периоде наблюдения 11,6% пациентов основной когорты с известным уровнем ХС ЛНП, во втором периоде — 14,6%, (+25,6%, $p = 0,17$). В дополнительной когорте 10,4% в первом периоде, 10,8% за второй, (+3,9%, $p = 0,71$). Абсолютное изменение среднего уровня ХС ЛНП в первом периоде составило -0,9 ммоль/л, во втором — -0,8 ммоль/л среди пациентов основной когорты, $p = 0,2$ (Т-критерий Вилкоксона с поправкой на непрерывность). Среди пациентов дополнительной когорты в первом периоде — -0,03, во втором — -0,1, $p = 0,019$ (Т-критерий Вилкоксона с поправкой на непрерывность).

Среди пациентов основной когорты большая часть пациентов получала монотерапию статинами в высоких дозах в обоих периодах наблюдения — 67,2% (2474) в первом периоде наблюдения, 67,4% (3882) во втором периоде соответственно (табл. 1). В дополнительной когорте большая часть пациентов в первом периоде получали монотерапию статинами низкой/умеренной интенсивности — 47,4% (13906), во втором периоде — 40,0% (24322). При этом во втором периоде наблюдения преобладала монотерапия статинами в высоких дозах — 49,9% (30305), в первом периоде — 42,7% (12532). Также в дополнительной когорте во втором периоде от-

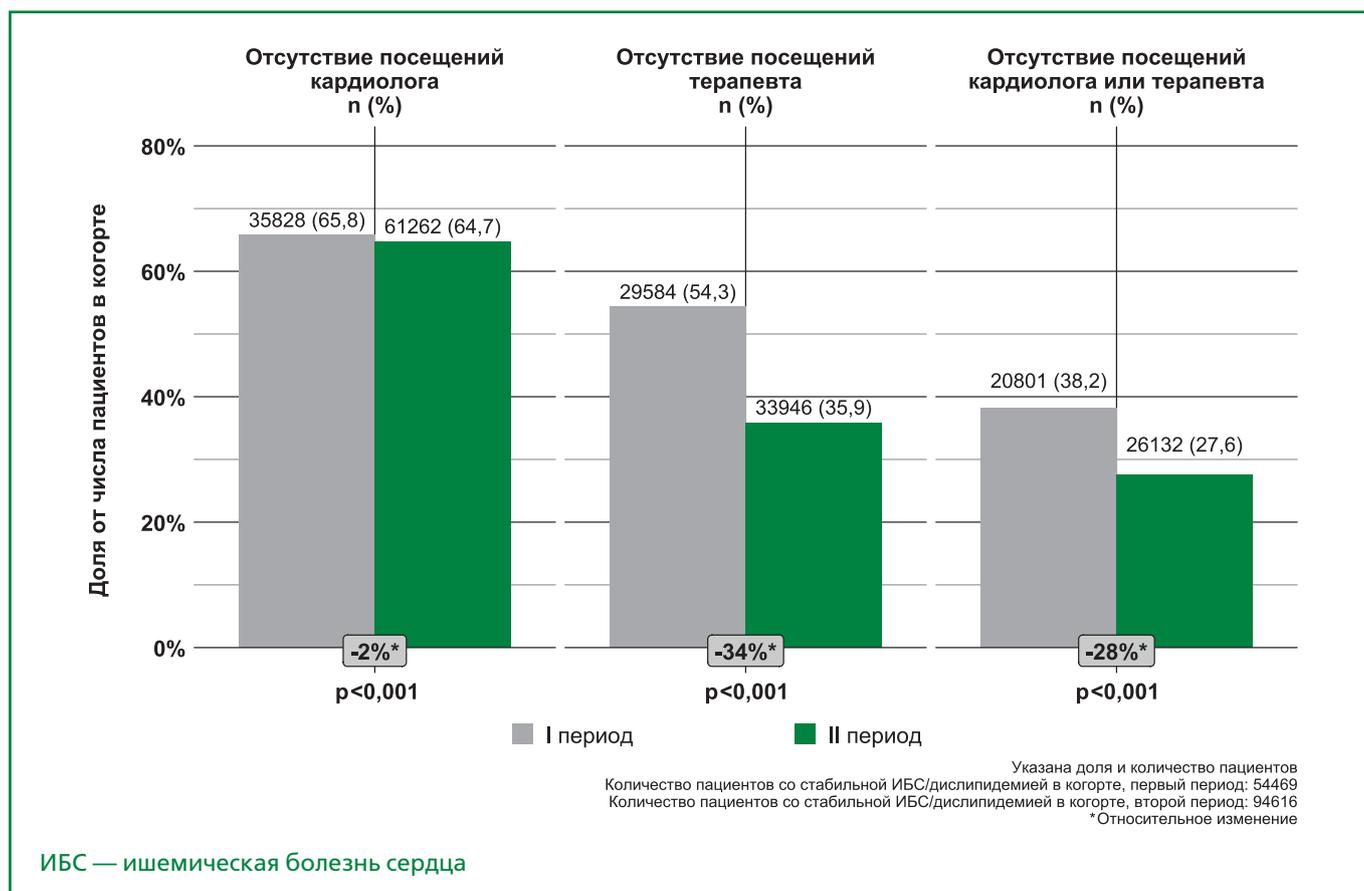


Рисунок 5. Посещения кардиолога, терапевта пациентами, страдающими ИБС/дислипидемией.

Таблица 1. Распределение долей пациентов, принимающих липидоснижающую терапию (основная когорта)

Проводимая терапия	Последнее посещение с известной терапией			
	Первый период	Второй период	p-значение	Относительное изменение, %
Статин в низкой/умеренной дозе, n (%)	459 (12,47)	522 (9,06)	p<0,001¹	-27%
Статин в низкой/умеренной дозе+эзетимиб, n (%)	12 (0,33)	18 (0,31)		-6
Статин без указания дозы, n (%)	520 (14,13)	1014 (17,60)		+25
Статин без указания дозы+эзетимиб, n (%)	10 (0,27)	17 (0,30)		+11
Статин без указания дозы+эзетимиб+иPCSK9, n (%)	1 (0,03)			
Статин в высокой дозе, n (%)	2474 (67,21)	3882 (67,37)		+0,2
Статин в высокой дозе+иPCSK9, n (%)		1 (0,02)		
Статин в высокой дозе+эзетимиб, n (%)	199 (5,41)	292 (5,07)		-6
Статин в высокой дозе+эзетимиб+иPCSK9, n (%)	1 (0,03)	1 (0,02)		-33
Эзетимиб, n (%)	5 (0,14)	15 (0,26)		+80
Нет информации о терапии	8546	5602		
Все пациенты, получающие терапию	3681	5762		

¹Критерий χ^2 Пирсона
иPCSK9 – ингибиторы proprotein convertase subtilisin/kexin type 9

мечалась большая частота применения ингибиторов PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) как в монотерапии, так и в составе комбинаций, p<0,001 (табл. 2).

Режим ГЛТ после выписки в первом периоде наблюдения не изменялся у 67,8% (973) пациентов основной когорты, во втором – у 70,9% (1462) паци-

ентов (+4,6%, p=0,009). Режим ГЛТ после первого амбулаторного осмотра в первом периоде наблюдения был усилен у 14,2% (2140) пациентов дополнительной когорты, во втором – у 16,2% (4155) пациентов (+14%, p<0,001).

Приверженности врачей амбулаторного звена рекомендациям терапии стационара во втором перио-

Таблица 2. Распределение долей пациентов, принимающих липидснижающую терапию (дополнительная когорта)

Проводимая терапия	Последнее посещение с известной терапией			
	Первый период	Второй период	p-значение	Относительное изменение, %
Статин в низкой/умеренной дозе, n (%)	13906 (47,37)	24322 (40,04)	p<0,001¹	-15
Статин в низкой/умеренной дозе+эзетимиб, n (%)	120 (0,41)	411 (0,68)		+66
Статин в низкой/умеренной дозе+иPCSK9, n (%)	2 (0,01)	4 (0,01)		0
Статин в низкой/умеренной дозе+эзетимиб+иPCSK9, n (%)		3 (0,00)		
Статин без указания дозы, n (%)	840 (2,86)	2087 (3,44)		+20
Статин без указания дозы+эзетимиб, n (%)	361 (1,23)	484 (0,80)		-35
Статин без дозы+иPCSK9, n (%)		2 (0,00)		
Статин без дозы+эзетимиб+иPCSK9, n (%)	1 (0,00)	2 (0,00)		0
Статин в высокой дозе, n (%)	12532 (42,69)	30305 (49,89)		+17
Статин в высокой дозе+иPCSK9, n (%)		2 (0,00)		
Статин в высокой дозе+эзетимиб, n (%)	1478 (5,03)	2828 (4,66)		-7
Статин в высокой дозе+эзетимиб+иPCSK9, n (%)	8 (0,03)	19 (0,03)		0
Эзетимиб, n (%)	105 (0,36)	262 (0,43)		+19
иPCSK9, n (%)	3 (0,01)	10 (0,02)		+100%
Эзетимиб+иPCSK9, n (%)		2 (0,00)		
Нет информации о терапии	25113	33873		
Все пациенты, получающие терапию	29356	60743		

¹Критерий χ^2 Пирсона
иPCSK9 – ингибиторы proprotein convertase subtilisin/kexin type 9

де наблюдения возросла. Доля пациентов дополнительной когорты, которым была усилена ГЛТ, увеличилась.

Анализ ССО и смертности в период наблюдения

В основной когорте в первый период наблюдения доля умерших в стационаре пациентов составила 2,9% (162 пациента) за весь период наблюдения, во втором периоде – 2,8% (128 пациентов), $p=0,6$. В дополнительной когорте доля умерших пациентов составила 1,2% (509 пациентов) за весь период наблюдения, во втором периоде – 1,3% (814 пациентов), $p=0,5$. В основной когорте доля пациентов, имевших госпитализации по поводу тяжелых ССО (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, смерть от АССЗ), за весь период наблюдения в первом периоде составила 3,6% (198 пациентов), во втором периоде – 1,7% (78 пациентов) (-53%, $p<0,001$). В дополнительной когорте в первом периоде наблюдения составила 0,1% (47 пациентов), во втором периоде – 0,06% (37 пациентов) (-40%, $p=0,003$). В основной когорте доля пациентов имевших госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, ТИА, вызов скорой медицинской помощи и неотложный вызов в поликлинике составила 3,14% (174 пациента) в первом периоде и 4,58% (213 пациентов) во втором (+45,9%, $p<0,001$). В дополнительной 0,13% (55 пациентов) в первом периоде и 0,14% (93 пациента) во втором, $p=0,626$.

Доля пациентов, имеющих госпитализации по поводу инфаркта миокарда, ишемического инсульта, а также смертность от АССЗ были выше в основной когорте по сравнению с дополнительной; это, вероятно, обусловлено более тяжелым исход-

ным статусом пациентов основной когорты и более пристальным наблюдением пациентов, перенесших острые ССО. В основной когорте отмечалось статистически значимое снижение количества госпитализаций по поводу тяжелых ССО во втором периоде, что может быть обусловлено, в том числе внедрением СППВР. При этом во втором периоде наблюдения в основной когорте отмечалось увеличение частоты госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии, ТИА, что может быть связано с более пристальным наблюдением за пациентами во втором периоде.

Ряд вторичных конечных точек представлены в приложении, размещенном онлайн.

Обсуждение

Настоящее исследование демонстрирует положительное влияние внедрения СППВР на практику ведения пациентов после острых ССО, пациентов со стабильными формами ИБС и дислипидемией – доля пациентов с данными в ЭМК о контроле ХС ЛНП изменилась с 12,3 до 18,8% (относительное изменение +52%) в основной когорте и с 12,3 до 19,8% (относительное изменение +61%) в дополнительной когорте. Достижение целевого уровня ХС ЛНП изменилось с 11,6 до 14,6% (относительное изменение – +25,6%) в основной когорте и с 10,4 до 10,8% (относительное изменение – +3,9%) в дополнительной. Полученные данные о частоте исследования и достижения целевого уровня ХС ЛНП соответствуют результатам других работ.

М. В. Ежов и соавт. в ходе ретроспективного анализа 12918 медицинских историй болезни за период 2015-2021 гг. стационарных и амбулаторных пациентов с АССЗ в 4 крупных городах РФ показали, что уровень ХС ЛНП был оценен у 52,2% пациентов. Половина пациентов не получала ГЛТ. Комбинированную терапию получали 0,07% пациентов. Достигли уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л 12,5% пациентов, <1,4 ммоль/л – 5% пациентов. При этом стоит отметить, что целевым считали уровень <1,8 ммоль/л, так как более строгий уровень ХС ЛНП (<1,4 ммоль/л) был принят в 2020 г., в анализ же включались истории болезни за период 2015-2021 гг. [15]. Согласно проведенному О. М. Драпкиной и соавт. в 38 субъектах РФ исследованию практики амбулаторного наблюдения пациентов с ИБС, уровень ХС ЛНП был оценен всего у 12% пациентов со стабильной ИБС. Среди пациентов с известным липидным профилем только 57,87% достигли целевого уровня ХС ЛНП [16]. Согласно первому, после принятия новых КР по лечению дислипидемий исследованию реальной клинической практики в странах Европейского союза достигли целевого уровня ХС ЛНП лишь 20,7% пациентов, имеющих АССЗ, у 6,2% уровень ХС ЛНП был неизвестен [17]. Ранее проведенные исследования показали, что менее 18% пациентов очень высокого риска достигали целевого уровня ХС ЛНП [18]. Таким образом, как мониторинг уровня ХС ЛНП, так и полноценное применение стратегий ГЛТ для достижения его целевого уровня у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска являются перспективными компонентами воздействия для улучшения качества оказываемой помощи и снижения количества ССО.

Стоит отметить, что увеличение доли пациентов с достижением целевого уровня ХС ЛНП в настоящей работе не было статистически значимым в обеих когортах, вероятно, в связи с недостаточно длительным периодом наблюдения. При этом отмечалось значимое абсолютное изменение среднего уровня ХС ЛНП среди пациентов дополнительной когорты. Согласно исследованию практики амбулаторного наблюдения пациентов с ИБС О. М. Драпкиной и соавт. [16] у части врачей отсутствует уверенность, что незначительное повышение ХС ЛНП увеличивает риск осложнений ИБС, что приводит к отсутствию мер по изменению назначенной ГЛТ. Также вносит значительный вклад самостоятельное прекращение назначенной терапии пациентом [10]. При этом стоит отметить, что, согласно опросу среди организаторов здравоохранения различного уровня во всех субъектах РФ, большая часть руководителей медицинских организаций (37,9%) субъективно оценивают долю пациентов, достигших целевых уровней ХС ЛНП, в 70-90%; большая же часть главных внештатных специалистов (47,9%) оценивают долю таких пациентов в 20-50% [19]. В связи с чем оцен-

ка реальной практики в части эффективности проводимой ГЛТ имеет высокую актуальность, а по полученным данным – высокий потенциал для коррекции. Для преодоления инерции врачей первичного звена здравоохранения в отношении ГЛТ и увеличения приверженности КР требуется более длительный период внедрения СППВР.

Отмечалось влияние внедрения СППВР на практику назначения ГЛТ. У пациентов, перенесших острое ССО, во втором периоде наблюдения снизилась частота применения низкоинтенсивной/умеренно интенсивной статинотерапии с 12,5 до 9% (относительное изменение -27%). Среди пациентов со стабильной ИБС во втором периоде наблюдения наблюдалось снижение частоты применения низкоинтенсивной/умеренно интенсивной статинотерапии с 47,4 до 40% (относительное изменение – -15%). Отмечалось возрастание частоты применения высокоинтенсивной монотерапии статином с 42,7 до 49,9% (относительное изменение – +17%). Отмечалось небольшое возрастание частоты применения комбинированной низкоинтенсивной/умеренно интенсивной терапии статином и эзетимибом с 0,4 до 0,7% (относительное изменение – +66%), монотерапии эзетимибом с 0,36 до 0,43% (относительное изменение – +19%). Во втором периоде наблюдения отмечался незначительный рост частоты применения ингибиторов PCSK9 в комбинации с эзетимибом и статином в высокоинтенсивном режиме с 0,027 до 0,031% (относительное изменение – +14,8%).

Таким образом, после внедрения СППВР произошло значимое повышение интенсивности ГЛТ (в первую очередь за счет высокоинтенсивной терапии статинами). Оценить клиническую значимость влияния СППВР на повышение частоты применения эзетимиба и ингибиторов PCSK9 на основании полученных результатов не представляется возможным из-за низкой исходной частоты применения данных препаратов.

Медикаментозная ГЛТ у пациентов обеих когорт, показанная в настоящем исследовании, в значительной части случаев не соответствует КР "Нарушения липидного обмена" Минздрава РФ (2023 г.) [14].

Ограничения исследования

База данных СППВР по своей полноте ограничена рядом факторов. В регионах 1 и 2 в течение обоих периодов наблюдения лабораторные данные частично хранились в МИС в формате PDF, недоступном для распознавания СППВР. В регионе 1 выписные эпикризы формировались в формате Word с таблицами, содержащими лабораторные данные, и не читаемыми СППВР.

Данные по первому периоду наблюдения из всех регионов (и по второму периоду наблюдения для региона 1) формировались с помощью неавтоматических выгрузок архивов электронных медицинских документов вендорами региональных МИС в фор-

матах JSON и CSV с погрешностями полноты и структурированности. В регионе 1 в первом периоде наблюдения осуществлялся переход на новую операционную систему региональной МИС, за счет чего возникали потери электронных медицинских документов.

Переход во втором периоде наблюдения в регионах 2 и 3 на автоматический обмен структурированными электронными медицинскими документами с вертикально-интегрированной МИС "Сердечно-сосудистые заболевания" сопровождался потерей данных по причине "неуспешно" отправленных структурированных электронных медицинских документов, доля которых могла достигать до 70% по некоторым типам. В то же время в указанных регионах в 2023 г. началась отладка наполнения структурированных электронных медицинских документов, что определило высокую долю "пустых" структурированных электронных медицинских документов до этого периода.

В регионе 2 во втором периоде происходил переход на новую МИС, что привело к остановкам передачи структурированных электронных медицинских документов из ряда крупных медицинских организаций на срок до 3 мес., а также переход на новую лабораторную информационную систему, что привело к неполноценной передаче лабораторных данных в вертикально-интегрированную МИС в течение нескольких месяцев. В регионе 2 некорректное внесение данных врача в Федеральный регистр медицинских работников привело к потере электронных медицинских данных во многих медицинских организациях (отсутствие учета врача в Федеральном регистре медицинских работников при работе в филиале медицинской организации, например).

Кроме того, существует доля медицинских карт, ведущихся в бумажном виде, несмотря на то, что для участия в исследовании были отобраны медицинские организации с относительно высокой степенью цифровизации. Лабораторные данные, полученные в частных лабораториях и предъявляемые врачу пациентом на амбулаторном приеме в поликлинике, также не во всех случаях вносятся в ЭМК.

Потери данных в процессе заполнения, отправки и обработки результатов имеют равномерный характер и не сопряжены с появлением аномалий распределения важных лабораторных показателей ни в одном из регионов. Наборы лабораторных данных имеют нормальное распределение во всех регионах, что согласуется с популяционными данными.

Несмотря на ограничения, база данных СППВР представляет собой срез информации о реальной практике с учетом степени цифровизации здравоохранения в регионах. Кроме того, внедрение СППВР, по-видимому, способствует повышению качества заполнения ЭМК медицинскими работниками, что в свою очередь повышает эффективность работы СППВР.

Заключение

Полученные в настоящем исследовании данные демонстрируют положительное влияние внедрения СППВР на ряд показателей, характеризующих качество и организацию медицинской помощи — частоту проверки уровня ХС ЛНП, посещений специалиста, интенсивность ГЛТ. Применение СППВР в реальной клинической практике повышает приверженность врачей соблюдению КР, одобренных Минздравом РФ. Важной функцией СППВР для улучшения преемственности медицинской помощи и качества диспансерного наблюдения является возможность мониторинга перехода пациентов между стационарными и амбулаторными медицинскими организациями, а также контроля показателей во времени (регулярности амбулаторных посещений, достижения целевых значений). Для улучшения диспансерного наблюдения и оценки влияния на ключевые показатели программы "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями" необходимо внедрение цифровых инструментов, которые позволят обеспечить возможность увеличения частоты обследований для оценки достижения целевых показателей здоровья пациентов, перенесших острые ССО, пациентов со стабильной ИБС. СППВР предоставляет возможность выявлять критические точки в организации и результатах оказания медицинской помощи, может применяться для оптимизации принятия управленческих решений в сфере здравоохранения.

Отношения и Деятельность: Есев Л. И., Петраковская В. А. — медицинский отдел ООО "Новартис Фарма", Резник А. В. — Отдел Market Access ООО "Новартис Фарма", Астракова К. С., Михеенко И. Л., Уранов А. Е., Гартунг А. А., Ковалёв Е. А., Спиридонов А. А. — ООО "МедикБук", Новосибирск. Другие авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Relationships and Activities: Yesev L. I., Petrakovskaya V. A. — Medical Department of Novartis Pharma LLC, Reznik A. V. — Market Access Department of Novartis Pharma LLC, Astrakova K. S., Mikheenko I. L., Uranov A. E., Gartung A. A., Kovalev E. A., Spiridonov A. A. — Medikbook LLC, Novosibirsk. Other authors stated that there was no conflict of interest.

Финансирование: Статья опубликована по заказу и финансовой поддержке ООО "Новартис Фарма" в соответствии с внутренней политикой ООО "Новартис Фарма" и действующим законодательством РФ. Мнение ООО "Новартис Фарма" может отличаться от мнения автора.

Funding: The article was published at the request and with financial support of Novartis Pharma LLC, in accordance with internal policies of Novartis Pharma LLC and current legislation of the Russian Federation. The opinion of Novartis Pharma LLC may differ from that of the authors.

References / Литература

- Abdullah SM, Defina LF, Leonard D, et al. Long-Term Association of Low-Density Lipoprotein Cholesterol With Cardiovascular Mortality in Individuals at Low 10-Year Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2018;138(21):2315-25. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034273.
- Drapkina OM, Imaeva AE, Kutsenko VA, et al. Dyslipidemia in the Russian Federation: population data, associations with risk factors. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(85):3791. (In Russ.) [Драпкина О.М., Имаева А.Э., Куценко В.А. и др. Дислипидемии в Российской Федерации: популяционные данные, ассоциации с факторами риска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(85):3791]. DOI:10.15829/1728-8800-2023-3791.
- Breuer H-W. Low Density Lipoprotein Cholesterol And Coronary Heart Disease — Lower Is Better. *European Cardiology*. 2005;1(1):1-6. DOI:10.15420/ecr.2005.1.c.
- Ballantyne CM, Grundy SM, Oberman A, et al. Hyperlipidemia: diagnostic and therapeutic perspectives. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(6):2089-112. DOI:10.1210/jcem.85.6.6642-1.
- Zagrebelnyi AV, Martsevch SYu, Lukyanov MM, et al. Quality of lipid-lowering therapy in outpatient practice: RECVAS Register data The Russian Journal of Preventive Medicine. 2016;19(1):9-14. (In Russ.) [Загребельный А.В., Марцевич С.Ю., Лукьянов М.М. и др. Качество гиполипидемической терапии в амбулаторно-поликлинической практике: данные регистра РЕКВАЗА. *Профилактическая медицина*. 2016;19(1):9-14]. DOI:10.17116/profmed20161919-14.
- Shalnova SA, Deev AD, Metelskaya VA, et al. Awareness and treatment specifics of statin therapy in persons with various cardiovascular risk: the study ESSE-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2016;15(4):29-37. (In Russ) [Шальнова С.А., Деев А.Д., Метельская В.А. и др. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(4):29-37]. DOI:10.15829/1728-8800-2016-4-29-37.
- Khaisheva LA, Glova SE, Suroedov VA, et al. Evaluation of Drug Therapy and Adherence to It in Patients after Acute Coronary Syndrome in Real Clinical Practice (Results of One Year Observation). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(6):852-7. (In Russ) [Хайшева Л.А., Глова С.Е., Сураедов В.А. и др. Оценка медикаментозной терапии и приверженности к ней у пациентов после острого коронарного синдрома в реальной клинической практике (результаты годового наблюдения). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(6):852-7]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-852-857.
- Schiele F, Quignot N, Khachatryan A, et al. Clinical impact and room for improvement of intensity and adherence to lipid lowering therapy: Five years of clinical follow-up from 164,565 post-myocardial infarction patients. *Int J Cardiol*. 2021;332:22-8. DOI:10.1016/j.ijcard.2021.03.007.
- Ancker JS, Kern LM, Edwards A, et al.; HITEC Investigators. Associations between healthcare quality and use of electronic health record functions in ambulatory care. *J Am Med Inform Assoc*. 2015;22(4):864-71.
- Shekelle PG, Pane JD, Agniel D, et al. Assessment of Variation in Electronic Health Record Capabilities and Reported Clinical Quality Performance in Ambulatory Care Clinics. 2014-2017. *JAMA Netw Open*. 2021;4(4):e217476. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2021.7476.
- Bangash H, Saadatagah S, Naderian M, et al. Effect of clinical decision support for severe hypercholesterolemia on low-density lipoprotein cholesterol levels. *NPJ Digit Med*. 2024;7(1):73. DOI:10.1038/s41746-024-01069-w.
- Losik DV, Kozlova SN, Krivosheev YuS, et al. Retrospective analysis of clinical decision support system use in patients with hypertension and atrial fibrillation (INTELLECT). *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4406. (In Russ.) [Лосик Д.В., Козлова С.Н., Кривошеев Ю.С. и др. Результаты ретроспективного анализа выбора терапии при помощи сервиса поддержки принятия врачебных решений у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий (ИНТЕЛЛЕКТ). *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4406]. DOI:10.15829/1560-0071-2021-4406.
- Ponomarenko AV, Krivosheev YS, Mikheenko IL, et al. Searching for potential factors associated with failed catheter ablation of atrial fibrillation. Retrospective analysis of electronic medical records using medical decision-making support service (SELECT AF study). *Russian Cardiology Bulletin*. 2023;18(2):35-42. (In Russ.) [Пономаренко А.В., Кривошеев Ю.С., Михеенко И.Л. и др. Поиск потенциальных факторов, ассоциированных с неудачей катетерной абляции фибрилляции предсердий. Ретроспективный анализ электронных медицинских карт при помощи сервиса поддержки принятия врачебных решения (исследование СЕЛЕКТ ФП). *Кардиологический вестник*. 2023;18(2):35-42]. DOI:10.17116/CarDiobulletin20231802135.
- Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. *Clinical Guidelines* 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023; 28(5):5471. (In Russ.) [Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. *Клинические рекомендации* 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5471.
- Ezhov MV, Chubykina UV, Dmitriev VA. Difficulties in achieving target levels of low density lipoprotein cholesterol in patients with atherosclerotic cardiovascular diseases in real clinical practice. *Atherosclerosis and dyslipidemias*. 2023;4(4):27-34. (In Russ.) [Ежов М.В., Чубыкина У.В., Дмитриев В.А. Трудности достижения целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях реальной клинической практики. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2023;4(4):27-34]. DOI:10.34687/2219-8202.JAD.2023.04.0003.
- Drapkina OM, Shepel RN, Kalinina AM, et al. Organizational context of quality assessment of follow-up care for patients with stable coronary heart disease by primary care general practitioners. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2021;24(9):6-16. (In Russ.) [Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Калинина А.М. и др. Организационные аспекты оценки качества диспансерного наблюдения пациентов с ишемической болезнью сердца стабильного течения участковыми врачами-терапевтами. *Профилактическая медицина*. 2021;24(9):6-16]. DOI:10.17116/profmed2021240916.
- Ray KK, Haq I, Bilitou A, et al.; SANTORINI Study Investigators. Treatment gaps in the implementation of LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Europe between 2020 and 2021: the multinational observational SANTORINI study. *Lancet Reg Health Eur*. 2023;29:100624. DOI:10.1016/j.lanepe.2023.100624.
- Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, et al.; DA VINCI study. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(11):1279-89. DOI:10.1093/eurjpc/zwaa047.
- Alieva AS, Usova EI, Zvartau NE, et al. Implementation study to introduce clinical guidelines on lipid metabolism disorders into routine practice: results of the first stage. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(1):5724. (In Russ.) [Алиева А.С., Усова Е.И., Звартая Н.Э. и др. Результаты первого этапа имплементационного исследования по внедрению клинических рекомендаций по нарушениям липидного обмена в рутинную практику. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(1):5724]. DOI:10.15829/1560-4071-2024-5724.

Сведения об Авторах/About the Authors

Астракова (Бенимецкая) Ксения Сергеевна

[Kseniya S. Astrakova (Benimetskaya)]

eLibrary SPIN 6175-0186, ORCID 0000-0002-0043-1113

Михеенко Игорь Леонидович [Igor L. Mikheenko]

eLibrary SPIN 5587-2950, ORCID 0000-0002-3552-7158

Уранов Алексей Евгеньевич [Alexey E. Uranov]

eLibrary SPIN 1367-2756, ORCID 0000-0002-6186-1328

Гартунг Анна Андреевна [Anna A. Gartung]

eLibrary SPIN 8212-6711, ORCID 0000-0001-9959-6024

Ковалёв Евгений Александрович [Evgeniy A. Kovalyov]

eLibrary SPIN 7867-5029, ORCID 0000-0003-4145-0051

Спиридонов Арсений Александрович [Arseny A. Spiridonov]

eLibrary SPIN 9586-7637, ORCID 0000-0002-3224-1103

Шестова Ирина Игоревна [Irina I. Shestova]

eLibrary SPIN 8425-0303, ORCID 0000-0002-2341-8181

Строкольская Ирина Леонидовна [Irina L. Strokolskaya]

eLibrary SPIN 8553-1706, ORCID 0000-0002-3493-2928

Мешкова Мария Анатольевна [Maria A. Meshkova]

eLibrary SPIN 4692-7865, ORCID 0000-0003-3510-4718

Есев Леонид Иванович [Leonid I. Esev]

eLibrary SPIN 6616-8188, ORCID 0009-0008-7131-1160

Резник Андрей Валерьевич [Andrey V. Reznik]

eLibrary SPIN 5365-0913, ORCID 0009-0002-6208-7140

Петраковская Вера Александровна [Vera A. Petrakovskaia]

eLibrary SPIN 8515-3446, ORCID 0009-0009-7100-0255

Шангина Анна Михайловна [Anna M. Shangina]

eLibrary SPIN 3026-9645, ORCID 0000-0002-1203-6508

Ефремова Юлия Евгеньевна [Yulia E. Efremova]

eLibrary SPIN 9540-0138, ORCID 0000-0001-8674-9669

Сергиенко Игорь Владимирович [Igor V. Sergienko]

eLibrary SPIN 1643-1586, ORCID 0000-0003-1534-3965

Ежов Марат Владиславович [Marat V. Ezhov]

eLibrary SPIN 7623-2135, ORCID 0000-0002-1518-6552

Барбараш Ольга Леонидовна [Olga I. Barbarash]

eLibrary SPIN 5373-7620, ORCID 0000-0002-4642-3610

Палеев Филипп Николаевич [Filipp N. Paleev]

eLibrary SPIN 1706-0597, ORCID 0000-0001-9481-9639

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Медикаментозное лечение сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов после госпитализации по поводу COVID-19 (данные 3-летнего наблюдения в регистре ТАРГЕТ-ВИП)

Кутишенко Н. П.^{1*}, Марцевич С. Ю.¹, Лукьянов М. М.¹, Андреев Е. Ю.¹, Воронина В. П.¹, Диндикова В. А.¹, Дмитриева Н. А.¹, Кудрявцева М. М.¹, Лерман О. В.¹, Окшина Е. Ю.¹, Смирнов А. А.¹, Сопленкова А. Г.², Пулин А. А.³, Кузина Н. Н.³, Нефедова Д. А.³, Кляшторный В. Г.¹, Карпов О. Э.³, Драпкина О. М.¹

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

²Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

³Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Цель. В рамках проспективного регистра ТАРГЕТ-ВИП оценить качество медикаментозного лечения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) на отдаленном этапе наблюдения после госпитализации по поводу новой коронавирусной инфекции (COronaVirus Disease 2019, COVID-19).

Материал и методы. В регистр включены 1130 человек. Из 863 пациентов, выписанных из стационара с диагнозом COVID-19, отобраны 473 (54,8%) пациентов с ССЗ.

Результаты. Частота осуществления должных назначений лекарственных препаратов (ЛП) при выписке из стационара составила 60%, через 3 года этот показатель снизился до уровня 41,4% ($p < 0,001$). В течение 3 лет наблюдения регистрировался четкий тренд в снижении частоты приема всех ЛП, при этом для некоторых групп ЛП это снижение достигало статистически значимых различий. Существенно не изменилась частота приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при перенесенном мозговом инсульте, статинов при ишемической болезни сердца и статинов при перенесенном мозговом инсульте, хотя частота приема этих ЛП на всех этапах наблюдения была очень низкой и не превышала трети от необходимых назначений. У 51 пациента были выявлены новые ССЗ, средняя частота приема должных ЛП по поводу ССЗ у них была выше, чем у пациентов с уже известными ССЗ – 74,2 и 66,2% соответственно, $p = 0,047$. Наличие ССЗ не отразилось на качестве терапии при новых случаях ССЗ, средняя частота приема необходимых ЛП в этих группах составила 77,8 и 63,2% соответственно, $p = 0,074$.

Заключение. При длительном наблюдении качество терапии ССЗ было недостаточным на всех этапах наблюдения: частота осуществления должных назначений при выписке из стационара составила 60%, через 3 года этот показатель снизился до уровня 41,4%. Выявлен четкий тренд снижения частоты приема всех ЛП, при этом для некоторых групп ЛП снижение достигало статистически значимых различий. Качество кардиоваскулярной фармакотерапии было выше при появлении/развитии новых ССЗ в сравнении с группой стабильных пациентов с ССЗ, существенного улучшения качества терапии ранее наблюдавшихся ССЗ не отмечено.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, COVID-19, регистр, проспективное наблюдение, медикаментозное лечение, качество терапии, хронические некардиальные заболевания, коморбидность.



Для цитирования: Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю., Лукьянов М. М., Андреев Е. Ю., Воронина В. П., Диндикова В. А., Дмитриева Н. А., Кудрявцева М. М., Лерман О. В., Окшина Е. Ю., Смирнов А. А., Сопленкова А. Г., Пулин А. А., Кузина Н. Н., Нефедова Д. А., Кляшторный В. Г., Карпов О. Э., Драпкина О. М. Медикаментозное лечение сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов после госпитализации по поводу COVID-19 (данные 3-летнего наблюдения в регистре ТАРГЕТ-ВИП). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(6):637-644. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3148. EDN VWSZEF

Medical treatment of cardiovascular diseases in patients after hospitalization for COVID-19 (three-year follow-up data in the TARGET-VIP registry)

Kutishenko N. P.^{1*}, Martsevich S. Yu.¹, Loukianov M. M.¹, Andreenko E. Yu.¹, Voronina V. P.¹, Dindikova V. A.¹, Dmitrieva N. A.¹, Kudryavtseva M. M.¹, Lerman O. V.¹, Okshina E. Yu.¹, Smirnov A. A.¹, Soplenkova A. G.², Pulin A. A.³, Kuzina N. N.¹, Nefedova D. A.¹, Klyashtorniy V. G.¹, Karpov O. E.³, Drapkina O. M.¹

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

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

³N. I. Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia

Aim. To evaluate the quality of drug treatment of patients with cardiovascular diseases (CVD) at the remote stage of follow-up after hospitalization for new coronavirus infection (COronaVirus Disease 2019, COVID-19) within the framework of the prospective TARGET-VIP registry.

Material and methods. 1,130 people were included in the registry. The 473 (54.8%) patients with CVD were selected of the 863 patients discharged from the hospital with a diagnosis of COVID-19.

Results. The frequency of proper prescriptions of medicines upon discharge from the hospital was 60%, after 3 years this indicator decreased to 41.4% ($p < 0.001$). During the 3-year follow-up, a clear trend was recorded in a decrease in the frequency of intake of all drugs, while for some groups of drugs this decrease reached statistically significant differences. The frequency of taking angiotensin converting enzyme inhibitors in patients with cerebral stroke, statins in coronary heart disease and statins in patients with cerebral stroke M did not change significantly, although the frequency of taking these drugs at all stages of follow-up was very low and did not exceed a third of the required prescriptions. New CVD were detected in 51 patients, and the average frequency of taking proper medications for CVD was higher than in patients with already known stable CVD, 74.2% and 66.2%, respectively, $p = 0.047$. The presence of CVD did not affect the quality of therapy in the new cases of CVD, the average frequency of taking the necessary drugs in these groups was 77.8 and 63.2%, respectively, $p = 0.074$.

Conclusion. The quality of CVD therapy was insufficient at all stages of long-term follow-up: the frequency of proper prescriptions upon discharge from the hospital was 60%, after 3 years this indicator decreased to 41.4%. A clear trend was revealed in a decrease in the frequency of taking all drugs, while for some groups of drugs this decrease reached statistically significant differences. The quality of cardiovascular pharmacotherapy was higher with the appearance / development of new CVD in comparison with the group of stable patients with CVD, there was no significant improvement in the quality of therapy for previously observed CVD.

Keywords: cardiovascular disease, COVID-19, registry, follow-up, drug therapy, quality of therapy, chronic non-cardiac diseases, comorbidity.

For citation: Kutishenko N. P., Martsevich S. Yu., Loukianov M. M., Andreenko E. Yu., Voronina V. P., Dindikova V. A., Dmitrieva N. A., Kudryavtseva M. M., Lerman O. V., Okshina E. Yu., Smirnov A. A., Soplenskova A. G., Pulin A. A., Kuzina N. N., Nefedova D. A., Klyashtorniy V. G., Karpov O. E., Drapkina O. M. Medical treatment of cardiovascular diseases in patients after hospitalization for COVID-19 (three-year follow-up data in the TARGET-VIP registry). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(6):637-644. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3148. EDN VWSZEF

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

Received/Поступила: 11.12.2024

Review received/Рецензия получена: 16.12.2024

Accepted/Принята в печать: 27.12.2024

Введение

Проведение научно-исследовательских работ, поддерживающих инновационные стратегии в масштабах специальной медико-технологической платформы, включающей раннее выявление сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), их своевременное лечение и вторичную профилактику, а также раннюю и максимально полную реабилитацию после различных сердечно-сосудистых катастроф и вмешательств (Стратегия развития медицинской науки в РФ до 2025 г.), невозможно без четкого понимания современного уровня лечебно-профилактической помощи, оказываемой населению¹.

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COroNaVirus Disease 2019, COVID-19), наиболее частым осложнением которой была внебольничная пневмония, привела к выраженному увеличению смертности среди больных с хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ), в частности, с ССЗ, болезнями органов дыхания и сахарным диабетом [1-5]. Своевременно назначенное медикаментозное лечение, соответствующее существующими клиническими рекомендациями, профилактика фатальных и нефатальных осложнений рассматриваются как важные факторы улучшения прогноза у больных с ССЗ, в том числе у пациентов, перенесших COVID-19 [6, 7]. Известно, что отсутствует должное соответствие между клиническими рекомендациями и реальной медицинской практикой, причем это недостаточное соответствие ассоци-

ровано с более высоким риском фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений [8, 9]. В научной литературе достаточно широко представлены результаты исследований, в которых у пациентов с ССЗ или кардиоваскулярной коморбидностью изучались исходы после COVID-19, в то время как оценка качества кардиоваскулярной фармакотерапии на этапах отдаленного наблюдения была выполнена только в отдельных исследованиях, а длительность наблюдения ограничивалась, как правило, 1 годом [10, 11].

В связи с тем, что важным направлением улучшения прогноза у больных с ХНИЗ в период после пандемии COVID-19 является достижение соответствия между клиническими рекомендациями и реальной практикой, представляется целесообразным в рамках проспективного госпитального Регистра пациентов с предполагаемыми либо подтвержденными коронавирусной инфекцией (COVID-19) и внебольничной Пневмонией (ТАРГЕТ-ВИП) оценить качество медикаментозного лечения больных с ССЗ на отдаленном этапе наблюдения после госпитализации по поводу COVID-19.

Материал и методы

В проспективный регистр ТАРГЕТ-ВИП в период с 06.04.2020 по 02.07.2020 на базе ФГБУ "Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова" Минздрава России (НМХЦ им. Н. И. Пирогова) были включены 1130 пациентов. Более подробно дизайн исследования, основные правила организации и сбора информации изложены ранее [12, 13]. Согласно протоколу исследования, через

¹ Стратегия развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года. <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/23/stranitsa-967/strategiya-razvitiya-meditsinskoy-nauki-v-rossiyskoy-federatsii-na-period-do-2025-goda>

Таблица 1. Частота приема прогностически значимой кардиоваскулярной фармакотерапии у больных, перенесших COVID-19 на фоне сердечно-сосудистых заболеваний, в течение 3 лет постгоспитального наблюдения

Лекарственная терапия/показание	Исходно, n=517	1 год, n=452	2 год, n=429	3 год, n=415	p
Антигипертензивная терапия при АГ	354 из 465 (76,1%)	329 из 418 (78,7%)	246 из 397 (62%)	222 из 387 (57,4%)	<0,001
ИАПФ/БРА при ХСН	43 из 87 (49,4%)	47 из 78 (60,3%)	21 из 65 (32,3%)	15 из 60 (25%)	<0,001
ИАПФ/БРА при перенесенном ИМ	28 из 48 (58,3%)	32 из 45 (71,1%)	17 из 35 (48,6%)	10 из 32 (31,3%)	0,007
ИАПФ при перенесенном МИ	6 из 38 (15,8%)	10 из 36 (27,8%)	11 из 31 (35,5%)	5 из 30 (16,7%)	0,659
β-АБ при ХСН	52 из 87 (59,8%)	38 из 78 (48,7%)	20 из 65 (30,8%)	19 из 60 (31,7%)	<0,001
β-АБ при перенесенном ИМ	30 из 48 (62,5%)	26 из 45 (57,8%)	13 из 35 (37,1%)	12 из 32 (37,5%)	0,007
Статины при ИБС	60 из 178 (33,7%)	72 из 161 (44,7%)	40 из 139 (28,8%)	38 из 129 (29,5%)	0,130
Статины при перенесенном МИ	15 из 38 (39,5%)	14 из 36 (38,9%)	7 из 31 (22,6%)	9 из 30 (30%)	0,210
Антикоагулянты при ФП	75 из 81 (92,6%)	49 из 76 (64,5%)	28 из 67 (41,8%)	21 из 61 (34,4%)	<0,001
Антиагреганты при ИБС без ФП	49 из 116 (42,2%)	56 из 103 (54,4%)	29 из 90 (32,2%)	24 из 85 (28,2%)	0,006
Средняя частота соблюдения обязательных показаний	712 из 1186 (60%)	673 из 1076 (62,5%)	432 из 955 (45,2%)	375 из 906 (41,4%)	<0,001
АГ – артериальная гипертензия, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокатор рецепторов ангиотензина, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИМ – инфаркт миокарда, МИ – мозговой инсульт, β-АБ – бета-адреноблокаторы, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФП – фибрилляция предсердия					

30-60 дней, 6, 12, 24 и 36 мес. после выписки пациента из стационара с ним или его родственниками осуществлялись телефонные контакты с целью уточнения жизненного статуса пациента и получения информации об осложнениях уже имеющихся заболеваний, новых заболеваниях и проводимой терапии. Особое внимание уделялось особенностям течения уже имеющихся у пациента ССЗ или развитию новых случаев ССЗ. Для проспективного наблюдения были отобраны пациенты, проживающие в Москве и Московской области. Этот этап исследования был выполнен сотрудниками ФГБУ "НМИЦ терапии и профилактической медицины" Минздрава России (НИМЦ ТПМ).

Из 863 пациентов, выписанных из стационара с установленным диагнозом COVID-19 (коды по МКБ U07.1 и U07.2), были отобраны пациенты с наличием ССЗ – всего 473 (54,8%) человек. Учитывались следующие ССЗ или их осложнения: артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, перенесенный инфаркт миокарда и перенесенный мозговой инсульт (МИ). Кардиоваскулярная фармакотерапия у всех пациентов оценивалась в динамике, начиная с этапа выписки из стационара, а затем в соответствии с обозначенными этапами протокола. Проводился расчет доли или отношения суммарного числа выписанных назначений по приему лекарственных препаратов (ЛП) ко всем должным/необходимым назначениям ЛП согласно

зарегистрированным показаниям и клиническим рекомендациям по ведению пациентов с конкретным ССЗ. Через 3 года наблюдения данные о проводимой лекарственной терапии получены от 415 (87,7%) пациентов с ССЗ, 2 (0,4%) пациента отказались отвечать на вопросы при телефонном контакте, умерли 56 (11,9%) пациентов.

Проведение исследования одобрено независимыми этическими комитетами НМХЦ им. Н. И. Пирогова и НМИЦ ТПМ. Все пациенты при включении в регистр в письменной форме давали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование TARGET-VIP (TARGET-VIP) зарегистрировано в международной базе клинических исследований <https://clinicaltrials.gov/> (NCT04522076).

Для выполнения статистического анализа использован программный пакет Stata 15.0. Качественные переменные представлены в виде абсолютных значений и процентов, количественные – в виде $M \pm SD$. Статистическая значимость различий количественных переменных оценивалась с помощью теста Стьюдента. Различия частот в группах сравнения определяли непараметрическим методом с использованием критерия хи-квадрат. Для параметров, представляющих бинарные переменные (наличие заболеваний, факт назначения ЛП) осуществлялась оценка значения p для тренда в пропорциях с помощью теста Кохрана–Армитиджа (Cochran–Armitage). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

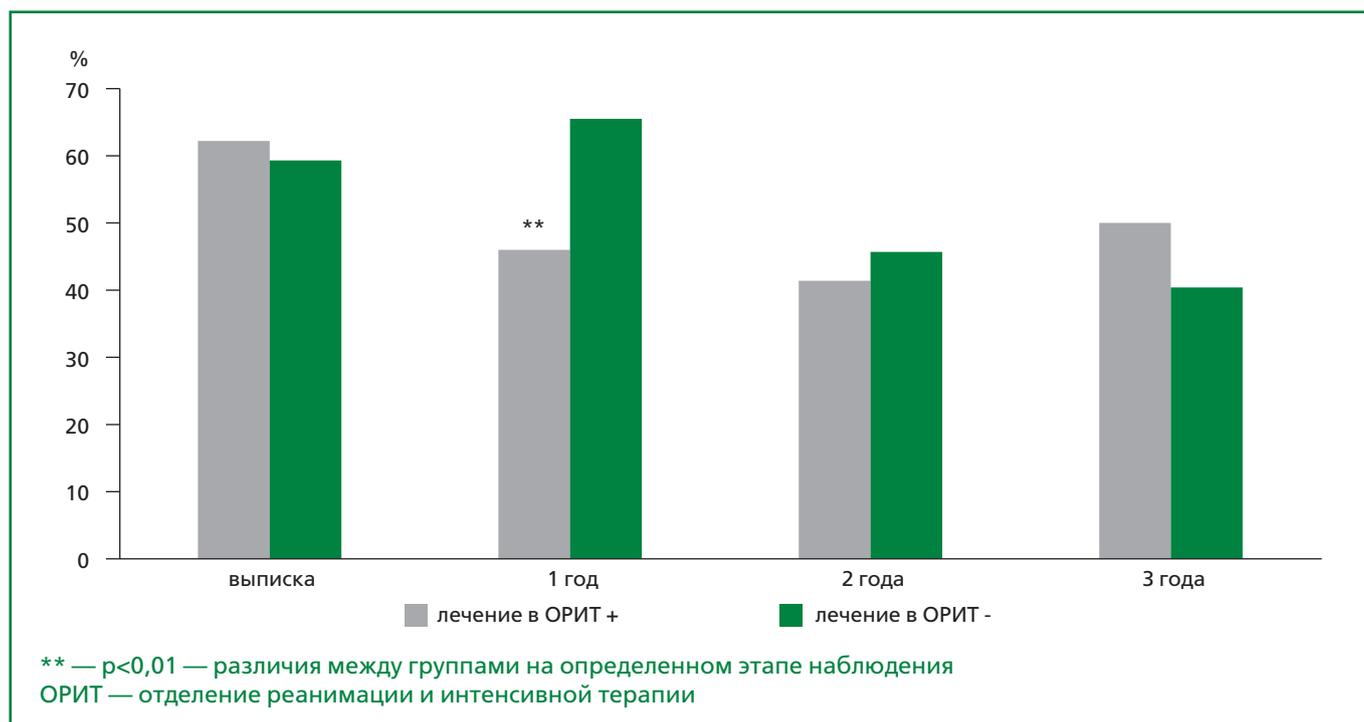


Рисунок 1. Средняя частота приема (%) должной кардиоваскулярной фармакотерапии у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями с наличием и отсутствием анамнеза лечения в реанимационном отделении по поводу COVID-19.

Результаты

Частота приема прогностически значимой кардиоваскулярной фармакотерапии у больных, перенесших COVID-19 на фоне ССЗ, в течение 3 лет постгоспитального наблюдения отражена в табл. 1. Даже на этапе выписки из стационара средняя частота соблюдения обязательных показаний составила только 60%, через 3 года наблюдения этот показатель снизился до уровня 41,4% ($p < 0,001$), что свидетельствует о том, что качество медикаментозной терапии по поводу ССЗ было недостаточным на всех этапах наблюдения, особенно на амбулаторном. Если в течение первого года отмечалась относительная стабильность в приеме основных групп ЛП с доказанным влиянием на прогноз при конкретных ССЗ, то в дальнейшем регистрировался четкий тренд в снижении частоты приема ЛП, при этом для некоторых групп ЛП снижение достигало статистически значимых различий. Наиболее выраженным было снижение приема оральных антикоагулянтов при фибрилляции предсердий (с 92,6 до 34,4%, т.е. примерно в 2,7 раза). Существенно не изменилась частота приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при перенесенном МИ, статинов при ишемической болезни сердца и перенесенном МИ, хотя частота назначения и приема этих ЛП на всех этапах наблюдения была очень низкой и не превышала трети от необходимых назначений.

На рис. 1 представлена информация о частоте приема должной кардиоваскулярной терапии

больными ССЗ в зависимости от тяжести течения COVID-19 (лечение в реанимационном отделении). В целом в обеих группах отмечается общая тенденция снижения частоты приема прогностически значимой кардиоваскулярной фармакотерапии по мере увеличения времени наблюдения ($p < 0,001$).

Интересными для анализа оказались данные по оценке частоты приема должной кардиоваскулярной терапии больными ССЗ после госпитального лечения по поводу COVID-19 в зависимости от проведенной вакцинации против SARS-Cov-2 (рис. 2). Среди пациентов, вакцинированных против SARS-CoV-2, было больше больных, принимавших должную кардиоваскулярную терапию, чем среди невакцинированных пациентов ($p < 0,001$), при этом четко прослеживалась тенденция снижения приема должной кардиоваскулярной терапии в обеих группах пациентов, которая достигала уровня статистической значимости в конце 3-летнего периода наблюдения ($p < 0,001$).

Средняя частота приема должных ЛП по поводу ССЗ у пациентов в зависимости от наличия у них кардиоваскулярной мультиморбидности (КВММ) представлены в табл. 2. Наличие 2 и более ССЗ расценивалось как КВММ. Если на этапе стационарного лечения различий между двумя группами пациентов в частоте приема необходимых ЛП для лечения ССЗ не было и в целом частота назначения должных ЛП составляла примерно 59-62%, то при длительном наблюдении отмечено снижение частоты должных назначений в обеих группах с достижением статистической значимости различий по

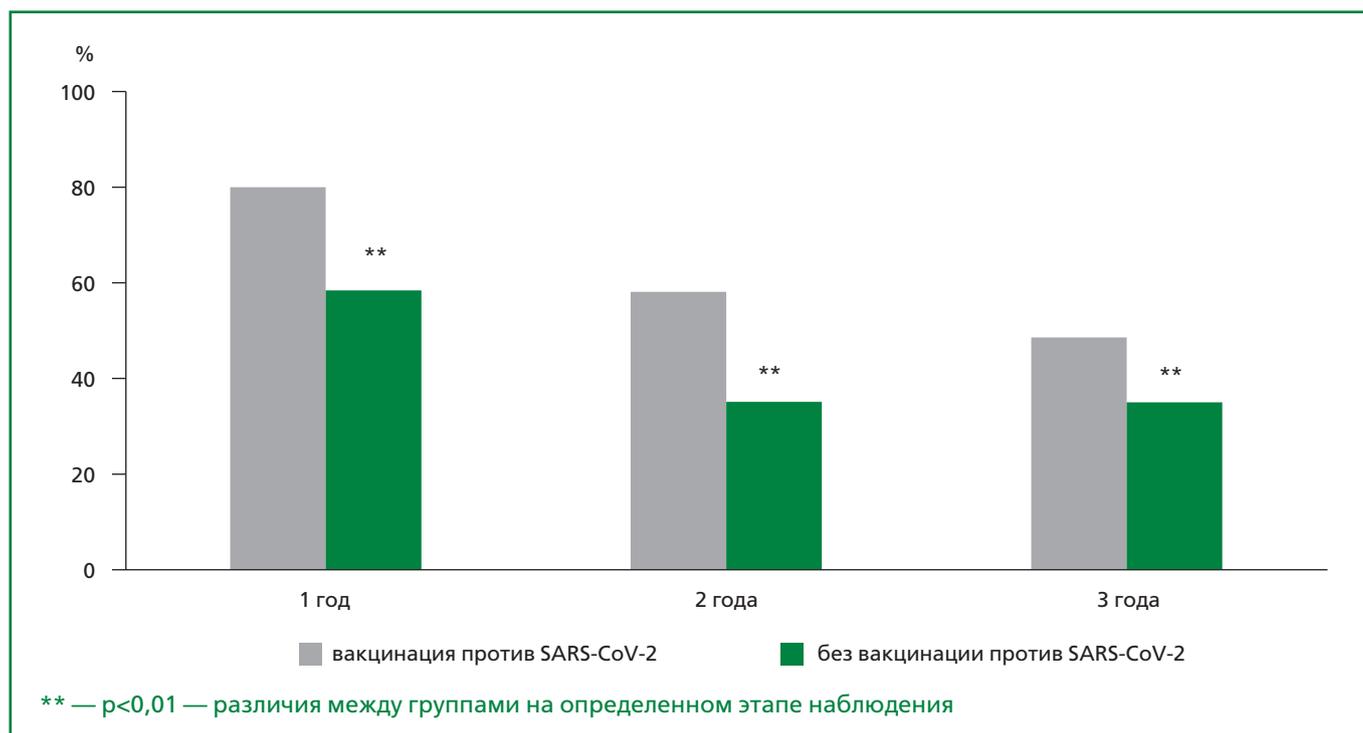


Рисунок 2. Средняя частота приема должной кардиоваскулярной терапии у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, вакцинированных и не вакцинированных против SARS-Cov-2.

Таблица 2. Средняя частота осуществления должных лекарственных назначений по поводу сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с наличием и отсутствием кардиоваскулярной мультиморбидности в течение 3 лет наблюдения после госпитального лечения по поводу COVID-19

Группы больных ССЗ	При выписке из стационара	Через 1 год наблюдения	Через 2 года наблюдения	Через 3 года наблюдения	P для тренда
С наличием одного ССЗ (без КВММ)	239 из 382 (62,6%) n=318	221 из 302 (73,2%) n=273	168 из 297 (56,6%) n=271	160 из 293 (54,6%) n=268	0,002
С наличием КВММ (2 и более ССЗ)	473 из 800 (59,1%) n=180	452 из 774 (58,4%)* n=179	264 из 658 (40,1%)* n=158	(35,1% 215 из 613)* n=147	<0,001

* — $p < 0,001$ — различия между группами на определенном этапе наблюдения
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, КВММ — кардиоваскулярная мультиморбидность

сравнению с выпиской из стационара. Выявлены статистически значимые различия в частоте приема должной терапии на этапах 1, 2 и 3 года наблюдения: меньшая частота приема необходимых ЛП для лечения ССЗ отмечена в группе пациентов с наличием КВММ.

В рамках данной работы проведена оценка средней частоты приема необходимых ЛП у пациентов с ССЗ как зарегистрированных во время включения в регистр, так и с учетом новых случаев, т.е. появившихся на этапе амбулаторного наблюдения. В течение 3 лет в наблюдаемой когорте пациентов было впервые зарегистрировано 51 новое ССЗ. Это были пациенты в возрасте $60,5 \pm 16,4$ лет, примерно половину составляли мужчины (55%). Средняя частота приема должных ЛП по поводу ССЗ у пациентов с новыми ССЗ была статистически значимо выше, чем у пациентов

с уже известными зарегистрированными ССЗ — 74,2 и 66,2% соответственно, $p = 0,047$. Наличие ССЗ при выписке из стационара существенно не отразилось на качестве терапии при развитии новых случаев ССЗ. Таких пациентов с ССЗ оказалось 25 за 3 года наблюдения (возраст $73,0 \pm 9,8$ лет, мужчин — 48%), остальные 26 не имели ССЗ при выписке из стационара (возраст $48,5 \pm 11,9$ лет, мужчин — 61,5%). Средняя частота приема необходимых ЛП в этих группах составила 77,8 и 63,2% соответственно, $p = 0,074$.

Обсуждение

Известно, что принципиально важной частью методологической основы оценки лечебно-профилактической

тической помощи, исходов в реальной клинической практике являются медицинские регистры. На основании данных регистров пациентов с ССЗ и коморбидными некардиальными заболеваниями, в т. ч. с COVID-19 и внебольничной пневмонией, можно объективно оценить эффективность лечебно-профилактической помощи больным за анализируемый период времени, структуру контролируемых и неконтролируемых факторов риска, исходы, а также риски, связанные с наличием сочетанной патологии [14]. Одним из наиболее актуальных вопросов пандемии COVID-19 явилось ее потенциальное влияние на клиническое течение ССЗ и смертность, а также ассоциация с более частым развитием острых сердечно-сосудистых осложнений, что потребовало внимательного изучения и проведения грамотно спланированных наблюдательных исследований [15, 16].

Как отмечалось ранее, большинство организованных во время пандемии наблюдательных исследований посвящено изучению вклада перенесенного COVID-19 в повышение риска неблагоприятных исходов и смертности, в основном это касалось пациентов с ХНИЗ, в то время как оценке качества терапии пациентов с ССЗ на отдаленных этапах наблюдения после перенесенного COVID-19 уделялось крайне мало внимания. Безусловно, улучшение качества лечения и наблюдения клинического течения ХНИЗ, включая сахарный диабет, АГ и др., может привести к улучшению исходов у лиц, перенесших COVID-19 [17].

Полученные в многочисленных исследованиях данные убедительно свидетельствуют, что пациенты с ССЗ, перенесшие COVID-19, даже после выписки из стационара нуждаются в тщательном длительном наблюдении в амбулаторных условиях. Приоритетность длительного наблюдения может рассматриваться как обязательное условие для пациентов с высоким риском осложнений после COVID-19, в частности пациентов с тяжелым течением COVID-19, в т. ч. с необходимостью лечения в отделении интенсивной терапии [18, 19]. Безусловно, рассматривать факторы, влияющие на течение постгоспитального периода и прогноз у таких пациентов невозможно без оценки качества кардиоваскулярной терапии как на догоспитальном этапе, так и после выписки из стационара. Регистр ТАРГЕТ-ВИП — один из немногих регистров, в котором была поставлена задача оценить лечение и отдаленные исходы у больных с COVID-19, внебольничной пневмонией и их сочетанием на амбулаторном этапе в ходе проспективного наблюдения в течение 24-48 мес. Имеющиеся данные подтверждают тенденцию к ухудшению течения АГ и ИБС при COVID-19, что, по крайней мере отчасти, может быть обусловлено снижением приверженности антигипертензивной терапии [20].

В рамках регистра ТАРГЕТ-ВИП получены данные, что уже на этапе выписки из стационара качество медикаментозной терапии по поводу ССЗ

было недостаточным, в среднем частота осуществления должных назначений составила 60% [21]. Через 3 года наблюдения этот показатель снизился до уровня 41,4%, что свидетельствует о том, что качество медикаментозной терапии по поводу ССЗ было недостаточным на всех этапах наблюдения. Если в течение первого года отмечалась относительная стабильность в приеме основных групп ЛП с доказанным влиянием на прогноз при конкретных ССЗ, то в дальнейшем регистрировался четкий тренд снижения частоты приема всех ЛП, при этом для некоторых групп ЛП это снижение достигало статистически значимых различий. Вероятно, перенесенная COVID-19 и обилие симптоматики на подсознательном уровне способствовало более тщательному контролю состояния своего здоровья [22]. Возможно, что с течением времени, прошедшем после COVID-19, для большинства пациентов практика приема ЛП и отношение к длительной фармакотерапии по поводу ССЗ возвращалась на привычный уровень.

Интересной находкой оказался факт, что среди пациентов, вакцинированных против SARS-CoV-2, было больше больных, принимавших должную кардиоваскулярную терапию, чем среди невакцинированных пациентов, при этом во времени четко прослеживалась тенденция снижения приема должной кардиоваскулярной терапии в обеих группах пациентов, которая достигала уровня статистической значимости в конце 3-летнего периода наблюдения. Возможно, пациенты, приверженные приему медикаментозной терапии, оказались также приверженными и к другим профилактическим мероприятиям, включая вакцинацию. Результаты проведенного исследования позволили продемонстрировать еще один интересный факт: качество кардиоваскулярной фармакотерапии было выше при появлении/развитии новых ССЗ в сравнении с группой стабильных пациентов с ССЗ. Возможно, появление новых ССЗ было причиной обращения пациента за дополнительной медицинской помощью и назначения терапии согласно новому ССЗ. С другой стороны, именно в этой группе пациентов существенного улучшения качества терапии ранее наблюдавшихся ССЗ не произошло ($p=0,074$), и этот факт не может не вызывать тревоги.

Представляется целесообразным не прекращать наблюдение пациентов в регистре с целью получения дополнительных данных о динамике качества кардиоваскулярной фармакотерапии на более отдаленных этапах наблюдения и оценке влияния качества проводимой кардиоваскулярной терапии на исходы заболевания.

Ограничения исследования

В работе проанализирована информация о кардиоваскулярной фармакотерапии и возникновении новых случаев ССЗ, полученная на основании телефонного контакта с пациентом, однако для получения

значимых результатов на репрезентативной выборке пациентов проведено дополнительное обследование с целью уточнения течения ССЗ и сопутствующих заболеваний, проводимой кардиоваскулярной фармакотерапии, результаты которого будут представлены в последующих публикациях.

Заключение

Длительное проспективное наблюдение пациентов в рамках регистра ТАРГЕТ-ВИП показало, что качество терапии ССЗ, оцененное как доля осуществления должных назначений по конкретным показаниям, было недостаточным на всех этапах наблюдения: в среднем при выписке из стационара этот показатель

составил 60%, через 3 года наблюдения снизился до уровня 41,4%. Если в течение первого года отмечалась относительная стабильность в приеме основных групп ЛП с доказанным влиянием на прогноз при конкретных ССЗ, то в дальнейшем регистрировался четкий тренд в снижении частоты приема всех ЛП, при этом для некоторых групп ЛП снижение достигало статистически значимых различий. Качество кардиоваскулярной фармакотерапии было выше при появлении/развитии новых ССЗ в сравнении с группой стабильных пациентов с ССЗ, однако существенного улучшения качества терапии ранее наблюдавшихся ССЗ не отмечено.

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

References / Литература

1. Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB. Global pandemics interconnected — obesity, impaired metabolic health and COVID-19. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(3):135-49. DOI:10.1038/s41574-020-00462-1.
2. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020;584:430-6. DOI:10.1038/s41586-020-2521-4.
3. Noor FM, Islam MM. Prevalence and Associated Risk Factors of Mortality Among COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. *J Community Health.* 2020;45(6):1270-82. DOI:10.1007/s10900-020-00920-x.
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 predictors of short-term adverse outcomes in COVID-19. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(4):4470 (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 предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(4):4470]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4470.
5. Liu H, Chen S, Liu M, et al. Comorbid Chronic Diseases are Strongly Correlated with Disease Severity among COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aging Dis.* 2020;11(3):668-678. DOI:10.14336/AD.2020.0502.
6. Zeymer U, Berkenboom G, Coufal Z, et al. APTOR investigators. Predictors, cost, and outcomes of patients with acute coronary syndrome who receive optimal secondary prevention therapy: results from the antiplatelet treatment observational registries (APTOR). *Int J Cardiol.* 2013;170(2):239-45. DOI:10.1016/j.ijcard.2013.10.057.
7. Frolova IA, Tarlovskaya EI, Romanov SV, et al. Impact of optimal therapy for noncommunicable diseases on the course and outcome of COVID-19 inpatients. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(3):4845 (In Russ.) [Фролова И.А., Тарловская Е.И., Романов С.В. и др. Влияние оптимальной терапии хронических неинфекционных заболеваний на течение и исход коронавирусной инфекции у пациентов, госпитализированных с COVID-19. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(3):4845]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-4845.
8. Wang T, Tan JB, Liu XL, et al. Barriers and enablers to implementing clinical practice guidelines in primary care: an overview of systematic reviews. *BMJ Open.* 2023;13(1):e062158. DOI:10.1136/bmjopen-2022-062158.
9. Yusuf S, Islam S, Chow CK, et al. Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study Investigators. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet.* 2011;378(9798):1231-43. DOI:10.1016/S0140-6736(11)61215-4.
10. Smirnov AA, Loukianov MM, Martsevich SYu, et al. Clinical and Anamnestic Characteristics, Cardiovascular Pharmacotherapy and Long-term Outcomes in Multimorbid Patients after COVID-19. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2022;18(5):502-9 (In Russ.) [Смирнов А.А., Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю. и др. Клинико-анамнестические характеристики, кардиоваскулярная фармакотерапия и отдаленные исходы у multimorbidных пациентов, перенесших COVID-19. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2022;18(5):502-9]. DOI:10.20996/1819-6446-2022-09-06.
11. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. Lipid profile changes after the acute COVID-19 period. Sub-analysis of the International Registry "Dynamics Analysis of Comorbidities in SARS-CoV-2 Survivors" (AKTIV SARS-CoV-2)" (12-month follow-up). *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(3):5716 (In Russ.) [Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Динамика показателей липидного профиля после острого периода COVID-19. Субанализ международного регистра "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)" (12 месяцев наблюдения). *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(3):5716]. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-5716.
12. Drapkina OM, Karpov OE, Lukyanov MM, et al. Prospective in-hospital registry of patients with suspected or documented COVID-19 infection and community-acquired pneumonia (TARGET-VIP): characteristics of patients and assessment of in-hospital outcomes. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(6):2727 (In Russ.) [Драпкина О.М., Карпов О.Э., Лукьянов М.М. и др. Проспективный госпитальный регистр больных с предполагаемыми или подтвержденными коронавирусной инфекцией COVID-19 и внебольничной пневмонией (ТАРГЕТ-ВИП): характеристика включенных больных и оценка исходов стационарного этапа лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19(6):2727]. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2727.
13. Drapkina OM, Karpov OE, Lukyanov MM, et al. Experience of creating and the first results of the prospective hospital registry of patients with suspected or confirmed coronavirus infection (COVID-19) and community-acquired pneumonia (TARGET-VIP). *Preventive medicine.* 2020;23(8):6-13 (In Russ.) [Драпкина О.М., Карпов О.Э., Лукьянов М.М. и др. Опыт создания и первые результаты проспективного госпитального регистра пациентов с предполагаемыми или подтвержденными коронавирусной инфекцией (COVID-19) и внебольничной пневмонией (ТАРГЕТ-ВИП). *Профилактическая медицина.* 2020;23(8):6-13]. DOI:10.17116/profmed2020230816.
14. Martsevich SYu, Lukina YuV, Kutishenko NP, et al. Guidelines "Medical registries. Role in evidence-based medicine. Recommendations for creation": a brief review. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(6):3615 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. Краткий обзор методических рекомендаций "Медицинские регистры. Роль в доказательной медицине. Рекомендации по созданию". *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023;22(6):3615]. DOI:10.15829/1728-8800-2023-3615.
15. Konradi AO, Villevalde SV, Duplyakov DV, et al. An open-label multicenter observational study (registry) of patients recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19) with involvement of the cardiovascular system or with baseline severe cardiovascular diseases: rationale, design, and implications for clinical practice. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(1):4287 (In Russ.) [Конради А.О., Виллевалде С.В., Дупляков Д.В. и др. Открытое наблюдательное многоцентровое исследование (регистр) больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) с поражением сердечно-сосудистой системы или на фоне тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы: обоснование, дизайн, значение для клинической практики. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(1):4287]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4287.
16. Alger HM, Rutan C, Williams JH 4th, et al. American Heart Association COVID-19 CVD Registry Powered by Get With The Guidelines. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2020;13(8):e006967. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.120.006967.
17. Zhu L, She ZG, Cheng X, et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab.* 2020;31(6):1068-77. DOI:10.1016/j.cmet.20.20.04.021.
18. Kanorskii SG. Post-COVID syndrome: prevalence, organ pathogenesis and routes of correction. A systematic review. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik.* 2021; 28(6): 90-116 (In Russ.) [Канорский С.Г. Постковидный синдром: распространенность и патогенез органических поражений, направле-

- ния коррекции. Систематический обзор. Кубанский научный медицинский вестник. 2021;28(6): 90-116]. DOI:10.25207/1608-6228-2021-28-6-90-116.
19. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med*. 2022;28(3):583-90. DOI:10.1038/s41591-022-01689-3.
20. Gilyarevsky SR, Golshmid MV, Bendeliani NG, et al. Efficacy of standard treatment for cardiovascular disease in COVID-19: hypotheses, evidence, and verification. *Lechebnoe Delo*. 2022;(1):12-19. (In Russ.) [Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Бенделиани Н.Г. и др. Эффективность стандартной терапии сердечно-сосудистых заболеваний при COVID-19: гипотезы, свидетельства и доказательства. *Лечебное дело*. 2022;(1):12-19]. DOI:10.24412/2071-5315-2022-12491.
21. Kutishenko NP, Lukyanov MM, Martsevich SYu, et al. Medical treatment of patients with cardiovascular diseases during the first year after hospitalization for COVID-19. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12):3467 (In Russ.) [Кутишенко Н.П., Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю. и др. Медикаментозное лечение больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в течение первого года после госпитализации по поводу COVID-19. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(12):3467. DOI:10.15829/1728-8800-2022-3467].
22. Tyaraeva AR, Naumova EA, Semenova ON, et al. Medication adherence of cardiovascular patients after COVID-19: 6-month follow-up. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(15):5605. (In Russ.) [Тяпаева А.Р., Наумова Е.А., Семёнова О.Н. и др. Приверженность лекарственной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, перенесших COVID-19 (6 месяцев наблюдения). *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(15):5605]. DOI:10.15829/1560-4071-2024-5605.

Сведения об Авторах/About the Authors

Кутишенко Наталья Петровна [Natalia P. Kutishenko]

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

Марцевич Сергей Юрьевич [Sergey Yu. Martsevich]

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

Лукьянов Михаил Михайлович [Mikhail M. Loukianov]

eLibrary SPIN 6842-9870, ORCID 0000-0002-5784-4525

Андреевко Елена Юрьевна [Elena Yu. Andreenko]

eLibrary SPIN 7009-8609, ORCID 0000-0001-7167-3067

Воронина Виктория Петровна [Victoria P. Voronina]

eLibrary SPIN 1490-6451, ORCID 0000-0001-5603-7038

Диндикова Валерия Александровна [Valeriya A. Dindikova]

eLibrary SPIN 7560-6567, ORCID 0000-0001-6826-860X

Дмитриева Надежда Анатольевна [Nadezhda A. Dmitrieva]

eLibrary SPIN 9174-4234, ORCID 0000-0001-8119-9645

Кудрявцева Мария Максимовна [Maria M. Kudryavtseva]

eLibrary SPIN 4771-6648, ORCID 0000-0001-8846-8481

Лерман Ольга Викторовна [Olga V. Lerman]

eLibrary SPIN 8287-5726, ORCID 0000-0002-3299-1078

Окшина Елена Юрьевна [Elena Yu. Okshina]

eLibrary SPIN 5470-7190, ORCID 0000-0001-7891-3721

Смирнов Александр Андреевич [Alexandr A. Smirnov]

eLibrary SPIN 9990-6942, ORCID 0000-0002-6061-2565

Сопленкова Анна Глебовна [Anna G. Soplenskova]

eLibrary SPIN 9296-3588, ORCID 0000-0003-0703-146X

Пулин Андрей Алексеевич [Andrey A. Pulin]

eLibrary SPIN 3099-1412, ORCID 0000-0002-9499-4979

Кузина Надежда Николаевна [Nadezhda N. Kuzina]

eLibrary SPIN 3219-1341, ORCID 0009-0007-0852-3331

Нефедова Дарья Антоновна [Darya A. Nefedova]

eLibrary SPIN 5997-4157, ORCID 0009-0000-3777-143X

Кляшторный Владислав Георгиевич [Vladislav G. Kljashtorny]

eLibrary SPIN 3918-9762, ORCID 0000-0002-5501-5731

Карпов Олег Эдуардович [Oleg E. Karpov]

eLibrary SPIN 7101-2274, ORCID 0000-0002-5227-0657

Драпкина Оксана Михайловна [Oksana M. Drapkina]

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

Вариабельность артериального давления — 15 лет спустя

Горбунов В. М., Платонова Е. В.

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

Вариабельность артериального давления (ВАД) изучается в течение длительного времени, в последнее время получены новые важные сведения о прогностическом значении показателей ВАД и влиянии на них антигипертензивной терапии. Можно выделить три наиболее важные с практической точки зрения группы характеристик ВАД: 24-часовая, ВАД средней продолжительности и вариабельность "от визита к визиту" (visit-to-visit variability, VVV). VVV в последние годы привлекает наибольшее внимание ученых. В недавнем исследовании у больных, входивших в когорту ASCOT-BPLA (средний срок наблюдения 17,4 года), было показано, что: 1) VVV САД оказалась сильным предиктором сердечно-сосудистых осложнений (ССО), независимым от среднего уровня АД (и, возможно, более сильным, чем последний), в том числе у пациентов с хорошо контролируемой АГ; 2) риск ССО, в том числе инсульта и коронарных событий, оставался значимо более низким в группе лечения амлодипином. Эта находка представляется особо интересной в связи с тем, что на протяжении столь длительного периода наблюдения у многих пациентов изменилась схема лечения; исходные значения офисного АД в обеих группах значимо не различались. Таким образом, независимое прогностическое значение VVV получило новое убедительное подтверждение. Амлодипин, возможно, является оптимальным препаратом для лечения больных с повышенной ВАД, однако для доказательства этого положения требуются дополнительные исследования.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, вариабельность артериального давления, вариабельность артериального давления "от визита к визиту", суточное мониторирование артериального давления, домашнее мониторирование артериального давления, антигипертензивная терапия.



Для цитирования: Горбунов В. М., Платонова Е. В. Вариабельность артериального давления — 15 лет спустя. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(6):645-651. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3136. EDN MXMTYV

Blood pressure variability — 15 years later

Gorbunov V.M., Platonova E.V.

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

Blood pressure variability (BPV) has been studied for a long time, and recently important new information has been obtained about the prognostic value of BPV and the influence of antihypertensive therapy on it. There are three groups of VBP characteristics that are most important from a practical point of view: 24-hour BPV, BPV of average duration and visit-to-visit variability (VVV). VVV has attracted the attention of scientists in recent years. In a recent study in patients who participated in the ASCOT-BPLA cohort (mean follow-up 17.4 years) it was shown that 1) SBP VVV proved to be a strong predictor of cardiovascular complications (CVC), independent of mean BP (and possibly stronger than the latter) including in patients with well-controlled AH; 2) the CVC risk (including stroke and coronary events) remained significantly lower in the amlodipine treatment group. This finding seems particularly interesting in view of the fact that during such a long follow-up period many patients changed their treatment regimen; baseline values of office BP in both groups did not differ significantly. Thus, the independent prognostic value of VVV has received new convincing confirmation. Amlodipine may be the optimal drug for the treatment of patients with elevated BPV, but further studies are required to prove this point.

Keywords: arterial hypertension, blood pressure variability, visit-to-visit blood pressure variability, ambulatory blood pressure monitoring, home blood pressure monitoring, antihypertensive therapy.

For citation: Gorbunov V.M., Platonova E.V. Blood pressure variability — 15 years later. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(6):645-651. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3136. EDN MXMTYV

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

Received/Поступила: 08.11.2024

Review received/Рецензия получена: 07.12.2024

Accepted/Принята в печать: 27.12.2024

Введение

Артериальное давление (АД) – важнейший фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. За последние 40 лет возможность точной и полной оценки уровня АД у пациента возросла в весьма значительной степени. Для этой цели могут использоваться как традиционное офисное (клиническое) измерение АД, так и оценка АД вне клиники (суточное мониторирование артериального давления (СМАД) и домашнее измерение (ДМАД)). Возможно использование метода автоматического офисного измерения, сочетающего свойства традиционных и амбулаторных методов [1], а также других способов. Все эти методы объединяет общее свойство: приоритетной является оценка абсолютного уровня АД, в том числе на основании усреднения большого числа измерений, произведенных в разные по продолжительности отрезки времени.

Вместе с тем большой объем информации, предоставляемый СМАД (и в определенной степени ДМАД), делает заманчивым изучение дополнительных показателей, описывающих изменчивость АД и не отражающих его абсолютную величину. Математическому анализу данных СМАД посвящено большое число публикаций, в этой области имеется обширная теория [2]. Можно сделать вывод, что наиболее значимыми показателями СМАД (помимо усредненных значений) являются степень ночного снижения (оценка суточного ритма) и вариабельность АД (ВАД). Однако последний показатель является к тому же и универсальным, его оценка в той или иной степени возможна на основании всех доступных методов измерения АД. Свидетельством важности научных вопросов, связанных с ВАД, является появление в 2023 г. консенсуса экспертов [3], а также публикаций, вновь поднимающих проблемы, затронутые в ранее проведенных исследованиях [4, 5].

Вопросы определения и классификации

Известно, что уровень АД у человека – весьма динамичный, изменчивый параметр. Причины ВАД относительно некоего "истинного" уровня АД многообразны, но их можно четко разделить на две основные группы. Первая из них отражает возможные погрешности в измерении (несоблюдение техники измерения, недостаточная квалификация измеряющего, неисправный прибор). Другую группу причин можно определить как биологическую ВАД (true biological variability [6]). Биологическая ВАД многообразна и в этой связи возникает вопрос: существует ли некое общее определение, объединяющее разнородные показатели ВАД? Консенсус 2023 г. даёт следующее определение: "ВАД – общий термин, относящийся к колебаниям (variations) АД в течение различных временных отрезков. Более специфич-

ные определения основываются на продолжительности наблюдения" [3]. Авторы консенсуса последовательны и включают в число показателей ВАД максимальный и минимальный уровни АД, их разницу (range), а также такие специфические показатели СМАД, как степень ночного снижения АД и величина его утреннего подъема (последние – в подгруппу "Specific patterns, behavioral"). Всё же представляется, что данное определение, помимо того, что содержит тавтологию, не "схватывает" специфические черты ВАД, известные специалистам по АД. Нелишне напомнить о превосходном определении 24-часовой ВАД, сформулированном почти 30 лет назад: "отклонения от кривой суточного ритма" [7]. Действительно, показатели ВАД количественно оценивают "выход" отдельных за пределы некоей закономерной кривой АД. Примером могут служить результаты длительного ДМАД ([8] – рис. 1). На этом основании одним из авторов настоящей статьи в опубликованной ранее работе было предложено более общее определение: "ВАД – множественные отклонения АД от систематического тренда, описываемые, как правило, с помощью стандартного отклонения (standard deviation, SD) или родственных показателей" [2].

Классификация ВАД, безусловно, прежде всего зависит от длительности измерения. Прежде всего это 24-часовая ВАД, на которую влияет не только снижение АД во время сна, но и физическая активность субъекта в течение суток, а также психоэмоциональные факторы различной интенсивности и продолжительности. АД "вариабельно" как в течение более коротких отрезков времени – часы, минуты и даже между отдельными сердечными сокращениями и в пределах одного сердечного цикла (beat-to-beat, within single heart beat variability), так и в течение более длительных периодов – дни, месяцы, времена года.

Можно выделить следующие основные типы ВАД, для каждого из которых существует "излюбленный" метод измерения АД:

1) "Сверхкраткосрочная" (beat-to-beat) – неинвазивная тонометрия, внутриартериальное измерение, фотоплетизмография. Используется преимущественно в научных исследованиях, однако измерение может быть полезно у пациентов с ортостатической гипотонией и автономной дисфункцией.

2) Краткосрочная или 24-часовая – СМАД.

3) ВАД средней продолжительности – ДМАД.

4) Долгосрочная ВАД "от визита-к-визиту" (visit-to-visit variability, VVV, традиционные измерения АД).

Разумеется, долгосрочная ВАД может оцениваться также на основании домашнего мониторинга, а в ряде случаев и СМАД.

Математические показатели, характеризующие ВАД, многообразны. Однако в основе большинства из них лежит вычисление стандартного отклонения (standard deviation, SD) либо коэффициента вариации (coefficient of variation, CV). "ВАД, независимая от среднего" (variability independent of the mean,

VIM) представляет собой уточненное преобразование SD, которое устраняет корреляцию с усредненным АД с помощью нелинейной регрессии. Основное ограничение VIM заключается в том, что требуется предварительный расчет коэффициентов уравнения для конкретной популяции, которые будут применяться к отдельным лицам. Таким образом, возникает сложности в сравнении различных популяций [3]. Самостоятельное значение имеет "средняя истинная ВАД" (average real variability, AVR), учитывающая последовательность выполненных измерений АД [9].

В этой связи особняком стоит сезонная вариабельность АД. В этом случае оценивается не дисперсия АД, а арифметическая разность уровней АД "зима – лето". В англоязычной литературе эта тонкость учитывается: для сезонной вариабельности используется термин "variation", а не "variability" (на этот нюанс обратил внимание профессор А. Н. Рогоза). Возможно, по-русски предпочтительнее говорить о "сезонных колебаниях АД". Колебания АД в течение более длительных периодов (несколько лет), согласно консенсусу [3]? отражают биологическое старение и не относятся к ВАД.

Таковы некоторые теоретические положения, связанные с ВАД.

Прогностическая значимость ВАД

Доказательная база прогностической значимости ВАД неуклонно увеличивается. Первым стимулом для изучения проблемы стало распространение методики СМАД. Таким образом, прогностическое значение 24-часовой ВАД изучалось в течение длительного времени. Ранее ограничениями многих известных исследований были недостаточная статистическая мощность, селективность групп пациентов, использование произвольных нормативов ВАД, учет исключительно фатальных конечных точек. Надо также отметить, что в данном аспекте изучались в основном SD для САД и ДАД, т. е. показатели, включающие компоненты суточного ритма. Более убедительны оказались данные, полученные в 2010-2020-х годах. В базе данных IDACO [10] прогностическое значение ВАД изучалось как с поправкой на 24-часовое АД, так и без этой поправки. Без поправки (adjusted model) вариабельность САД была статистически значимо информативна как в отношении как общей, так и сердечно-сосудистой смертности ($p \leq 0,04$). При включении в модель 24-часового САД (fully adjusted model) 24-часовая SD и SD_{dn} (специальный показатель, учитывающий разницу дневного и ночного АД) потеряли прогностическую значимость ($p \geq 0,71$). В то же время показатели вариабельности ДАД сохранили информативность и после поправки на усредненный уровень АД.

Более поздние проспективные исследования подтвердили ухудшение кардиоваскулярного прогноза

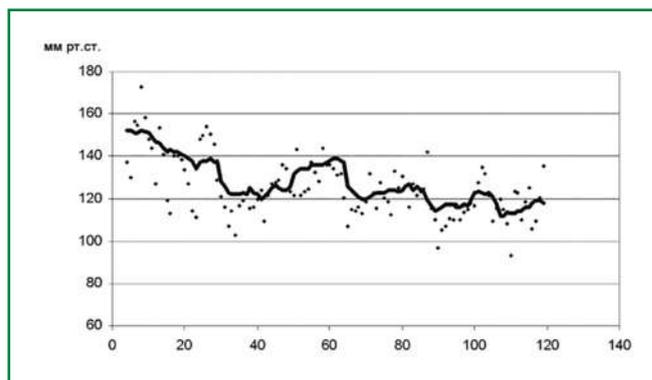


Рисунок 1. Закономерные ритмические изменения уровня АД (по данным ДМАД на фоне 16-недельной монотерапии индапамидом ретард) и "отклоняющиеся" измерения, характеризующие ВАД. Воспроизводится с разрешения авторов [8].

с пациентов с повышенными значениями как дневного, так и ночного SD [11, 12]. Результаты были ещё более убедительны, если ВАД оценивалась как AVR [13].

Данные о прогностическом значении ВАД средней продолжительности базируются главным образом на двух популяционных исследованиях. В известном исследовании Ohasama [14] повышенные значения вариабельности ДМАД ассоциировались с увеличением риска возникновения комбинированной конечной точки (смерть от кардиоваскулярных причин + инсульт; АД измерялось в течение 26 дней). В финском исследовании HOME-VP [15] ВАД оценивалась на основании семидневного ДМАД. Повышенные значения ВАД ассоциировались с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО, срок наблюдения составил 8 лет), причем статистическая значимость сохранялась после поправок на возраст и средний уровень АД. В московской популяции лиц старше 55 лет показана прогностическая значимость среднесрочной вариабельности ДАД (рис. 2, [16]).

По-видимому, прогностическая значимость этой разновидности ВАД зависит от характеристик ДМАД в конкретном исследовании. Так, не удалось показать независимую информативность ВАД, вычисленной на основании двух "сессий" ДМАД [17]. Общим ограничением этих исследований является отсутствие сопоставления с данными СМАД и клинических измерений АД.

ВАД "от визита к визиту"

Эта разновидность ВАД начала изучаться позднее других так как для этого требовались значительные базы данных и разработка соответствующего матема-

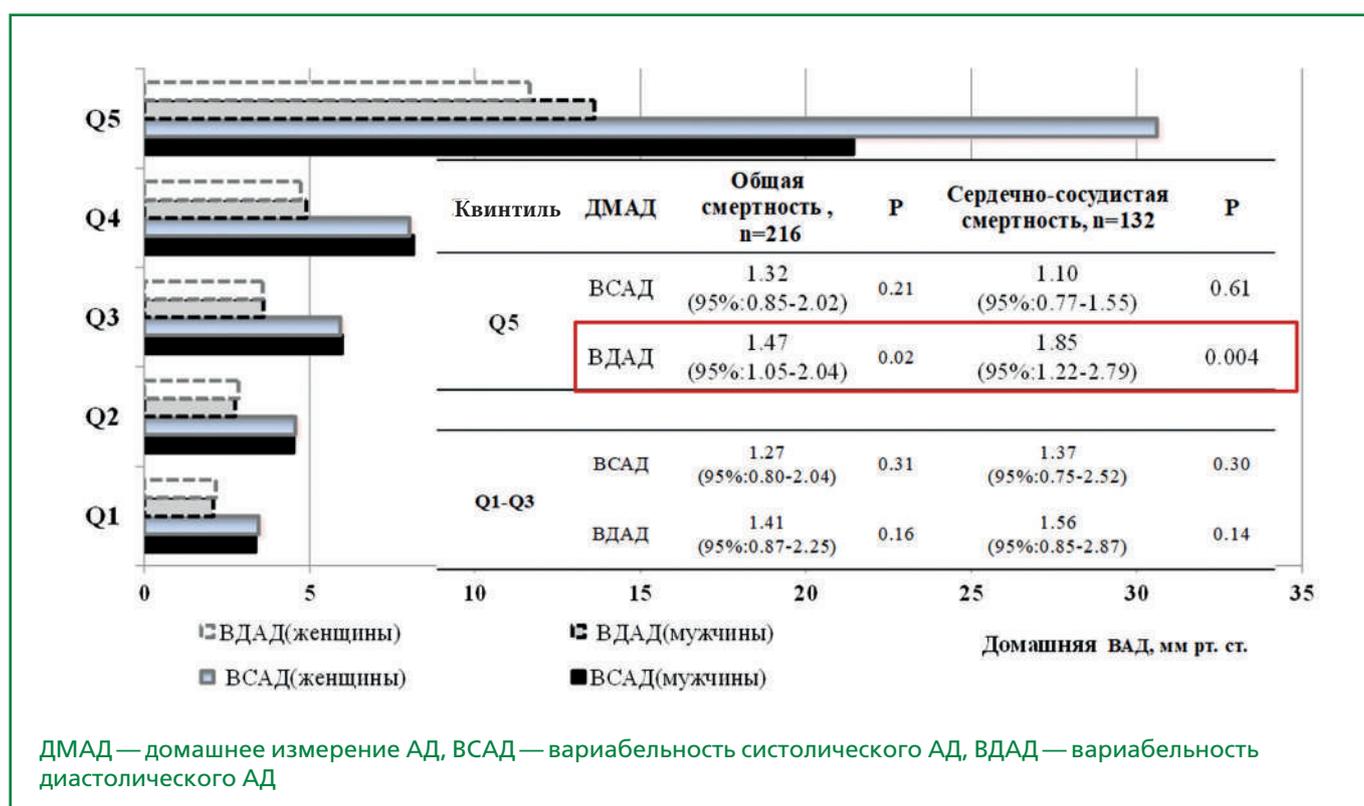


Рисунок 2. Распределение величин домашней ВАО по квинтилям и пятилетний сердечно-сосудистый прогноз у лиц старше 55 лет в общей популяции [16].

тического аппарата. Уже первые исследования на эту тему принесли поистине сенсационные результаты.

Первоначальные наблюдения в когорте UK-TIA [18] привели P.Rothwell и соавт. к гипотезе, что причиной инсультов и транзиторных ишемических атак могут быть скорее эпизоды повышения АД и, следовательно, ВАО, а не высокие усредненные уровни АД.

Впоследствии эти наблюдения были уточнены и подтверждены на материале 4 когорт пациентов, перенесших транзиторную ишемическую атаку или инсульт [19–22]. Полученные результаты вкратце сводятся к следующему: среднее САД по данным нескольких визитов было статистически значимым предиктором инсульта во всех когортах, однако VVV (SD, VIM) оказалась более сильным предиктором, статистическая значимость которого после поправки на усредненный уровень АД не была утрачена.

Возник вопрос: можно ли проследить такие же закономерности в популяции больных АГ в целом? Для ответа на этот вопрос в базе данных ASCOT была дополнительно проанализирована взаимосвязь риска ССО, вызванных ИБС, и инсульта с тремя параметрами ВАО: "внутривизитной" (3 измерения АД), 24-часовой (в подгруппе 1905 пациентов) и VVV. Помимо этого, проведено сравнение влияния двух использованных схем антигипертензивной терапии (атенолол/тиазидный диуретик и амлодипин/периндоприл) на ВАО. VVV САД и в этом исследовании

оказалась сильным предиктором инсульта и коронарных событий, независимым от среднего уровня АД. 24-часовая ВАО и все другие параметры АД ("внутривизитная" ВАО, максимальные и минимальные значения АД и т.д.) были более слабыми предикторами этих же ССО. Сходные результаты были получены для показателей ДАО, однако их проспективное значение было ниже, чем у показателей САД.

Во всех изученных когортах (табл., [23]) риск инсульта весьма значительно возрастал в верхних децилях VVV САД. Столь значительное увеличение риска абсолютно нехарактерно для показателей ВАО, вычисляемых на основании СМАД либо ДМАД. Однако, несмотря на, казалось бы, столь убедительные данные (и их косвенное подтверждение в некоторых последующих исследованиях) ВАО, в том числе VVV, остается исключительно предметом научных исследований и не упоминается в практической части современных рекомендаций по АГ. Более того, на протяжении последних лет можно было заметить определенный скептицизм как отечественных, так и зарубежных ученых к VVV, связанный, прежде всего, со сложностью сбора информации для оценки VVV и отсутствием стандартных методических подходов к этим показателям.

Тем более интригующим оказался возврат к данным исследования ASCOT-BPLA спустя почти 15 лет [5]. Целями исследования были: 1) оценить, влияют

Таблица. Относительный риск инсульта (с 95% доверительным интервалом) в верхней децили ВАД относительно нижней децили (таблица создана авторами статьи с использованием источника [23])

Индексы VVV САД	UK-TIA Aspirin Trial [19]	ASCOT-BPLA trial*[22]		ESPS-1** [20]	Dutch TIA trial [21]
		Группы			
		атенолол/тиазид	периндоприл/ амлодипин		
SD, мм рт.ст.	4,84 (3,03-7,74)	4,29 (1,78-10,36)	4,39 (1,68-11,50)	1,78 (1,21-2,62)	3,53 (1,63-6,87)
CV, %	3,82 (2,54-5,73)	3,51 (1,56-7,93)	3,25 (1,32-8,00)	2,22 (1,52-3,22)	3,41 (1,62-7,19)
VIM, units	3,27 (2,06-5,21)	3,96 (1,66-9,43)	3,57 (1,38-9,19)	1,86 (1,28-2,69)	1,83 (0,76-4,39)

Примечание: * – с поправкой на усредненную величину АД; ** – только группа плацебо
ВАД – вариабельность артериального давления, VVV – visit-to-visit variability, SD – standard deviation, CV – coefficient of variation, VIM – variability independent of the mean

ли показатели VVV, определенные в момент исследования на отдаленный прогноз; 2) определить перспективное значение разницы величин VVV в двух группах лечения рандомизационной фазы (атенолол/тиазидный диуретик и амлодипин/периндоприл). Авторы проанализировали сведения о ССО и смертности при среднем сроке наблюдения (медиана) 17,4 года. Были получены следующие основные результаты: 1) VVV САД оказалась сильным предиктором ССО, независимым от среднего уровня АД и, возможно, более сильным, чем последний, в том числе у пациентов с хорошо контролируемой АГ (относительный риск в верхнем терциле VVV САД составил 1,86, в то время как в верхнем терциле САД – 1,65); 2) риск "ключевых" ССО (в том числе инсульта и коронарных событий) оставался значимо более низким в группе лечения амлодипином. Эта находка представляется особо интересной в связи с тем, что на протяжении столь длительного периода наблюдения у многих пациентов изменилась схема лечения; исходные значения офисного АД в обеих группах значимо не различались.

Таким образом, выводы, сделанные 15 лет назад, получили новое неожиданное подтверждение. Независимое прогностическое значение VVV в новом исследовании может иметь несколько объяснений. Во-первых, это нестабильный антигипертензивный эффект, в частности, низкая приверженность лечению (однако прогностическое значение VVV сохраняется и у больных с хорошим контролем АГ). Причины могут быть более глубокими и связанными с "неблагополучием" в функционировании сердечно-сосудистой системы (автономная дисфункция, повышенная артериальная жесткость, субклиническое нарушение функции почек или комбинация этих факторов).

Проведенное исследование отличается несомненной научной новизной. Впервые проведено сравнение прогностической значимости определенных в ходе значительно ранее проведенного исследования VVV и средних уровней АД. В этой связи "преимущество" VVV не должно удивлять [4]: при достиже-

нии целевых уровней АД большая часть риска, связанного с повышенным АД теряет значение; с другой стороны, VVV в меньшей степени зависит от антигипертензивной терапии (особенно, если при расчётах делается поправка на средний уровень АД). Таким образом, "остаточный" риск, связанный с указанными выше проблемами функционирования сердечно-сосудистой системы, остается неизменным. Более того, авторам удалось показать отдаленные преимущества терапии, основанной на приеме амлодипина. Впрочем, возможно, этот факт связан с тем, что значительная доля пациентов продолжает принимать назначенное много лет назад лечение (67,2% в группе лечения амлодипином и 45,6% в группе лечения бета-адреноблокатором). Нельзя исключить, однако, плейотропные эффекты амлодипина.

Исходя из всего вышеперечисленного, авторы редакционного комментария делают оптимистичный вывод о перспективах использования VVV как фактора риска ([4] – характерно и выразительно в этом отношении само название комментария!). Авторы считают, что значимость VVV как фактора риска примерно сопоставима такими известными показателями, как уровень Лп (а), вес при рождении, загрязнение воздуха. При этом преимуществом VVV может быть потенциальная модифицируемость, поскольку влияние антигипертензивной терапии на ВАД не вызывает сомнений.

Пока неизвестно оптимальное число визитов и измерений для правильного определения VVV. При большем числе измерений регистрируются более высокие уровни VVV, при этом повышается их воспроизводимость. Значения VVV также увеличиваются по мере удлинения интервалов между визитами [3]. Совершенно очевидно, что подразумевается также выполнение офисных измерений по всем правилам, указанным в соответствующих рекомендациях. Примерное пороговое значение для VVV САД, согласно данным А. Gupta и соавт. [4], составляет 13 мм рт.ст. Есть надежда, что по мере "цифровизации" информации об уровне АД точная оценка VVV будет представлять из себя всё менее сложную задачу.

Перспективы учета ВАД при проведении антигипертензивной терапии

Влияние антигипертензивной терапии на ВАД изучалось в течение многих лет, однако, интерес к этой проблеме значительно вырос после публикации соответствующих данных исследования ASCOT-BPLA [23]. По данным множественного логистического регрессионного анализа, VVV увеличивалась с возрастом, была выше у женщин, больных диабетом, курильщиков, при фибрилляции предсердий, а также при наличии в анамнезе инсульта или транзиторной ишемической атаки. Однако, несмотря на влияние этих факторов, рандомизация в группу лечения ателололом/тиазидным диуретиком оказалась наиболее сильным предиктором повышения ВАД. Соответственно VVV в группе лечения амлодипином/периндоприлом была значительно меньше в течение всего срока наблюдения [23]. В модели Кокса относительный риск инсульта и коронарных ССО в зависимости от рандомизации (амлодипин/периндоприл vs ателолол/тиазидный диуретик) составил 0,78 и 0,85 соответственно, что статистически значимо. Статистическая значимость сохранялась и после поправки на усредненный уровень САД, однако добавление в модель любого показателя долгосрочной VVV (SD, VIM) делало различия статистически незначимыми. Таким образом, именно различия в величинах VVV определяющим образом повлияли на прогноз. Этот благоприятный эффект амлодипина был подтвержден в исследовании SPRINT [24], что объясняли, в частности, длительным периодом полувыведения препарата (около 30 ч.). В настоящее время наиболее актуальна комбинированная терапия АГ. В этой связи важными могут оказаться сведения о преимуществах той или иной комбинации препаратов. В частности, комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента с антагонистом кальция оказалась более эффективной для снижения VVV в сравнении с комбинацией ингибитора ангиотензинпревращающего фермента с диуретиком [25]. Наконец, весьма важный "отсроченный" эффект амлодипина рассмотрен выше.

Исследования влияния антигипертензивной терапии на 24-часовую ВАД и ВАД средней продолжительности носят более "частный" характер и не ассоциированы с прогнозом пациентов. К тому же имеется весьма мало сведений о влиянии антигипертензивной терапии на ВАД, оцениваемую с помощью

ДМАД. Если обратиться к исследованиям 24-часовой ВАД, то и здесь в фокусе внимания оказывается амлодипин. В исследовании X-CELLENT [26] ВАД в наибольшей степени снижалась при лечении амлодипином либо индапамидом, но не кандесартаном. В испанском регистре СМАД [27] содержатся сведения о 38188 пациентах с различными вариантами комбинированной и монотерапии. Изучались различные показатели ВАД: дневные и ночные SD, AVR и другие. Показатели ВАД закономерно увеличивались с увеличением числа компонентов антигипертензивной терапии. У пациентов, получавших монотерапию, 24-часовая ВАД в наибольшей степени снижалась под действием антагонистов кальция и диуретиков. В группе антагонистов кальция амлодипин снижал ВАД в большей степени, нежели дилтиазем или верапамил. Кроме того, у больных, находившихся на комбинированной терапии, наличие в комбинации амлодипина ассоциировалось с более низкими показателями ВАД.

Несмотря на вышеизложенное, пока нет оснований рекомендовать амлодипин как некий "препарат выбора" для лечения АГ. Более того, доказательство "способности" этого препарата снижать риск, связанный с повышенными значениями VVV, требует проведения специального исследования, весьма сложного для планирования и организации. Тем не менее, по мнению G. Parati и соавт. [4], амлодипин с учетом его особых свойств может быть показан пациентам с исходно повышенной ВАД (разумеется, если нет убедительных показаний к назначению другой антигипертензивной терапии).

Заключение

Таким образом, получены новые данные, подтверждающие значение ВАД, как дополнительного фактора риска, независимого от абсолютного уровня АД. Методологические проблемы, связанные с внедрением оценки ВАД в клиническую практику, в частности, установление научно-обоснованных нормативов, постепенно находят свое решение, что в дальнейшем позволит врачам более тонко подходить к оценке риска пациентов с АГ и назначением им лечения.

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

References / Литература

1. Daskalopoulou SS, Rabi DM, Zarnke KB, et al. The 2015 Canadian Hypertension Education Program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Can J Cardiol.* 2015;31(5):549-68. DOI:10.1016/j.cjca.2015.02.016.
2. Gorbunov VM. Ambulatory blood pressure monitoring: Current aspects. М.: Logosfera. 2015. (In Russ.) Горбунов В.М. Суточное мониторирование АД: Современные аспекты. М.: Логосфера. 2015.
3. Parati G, Bilo G, Kollias A, et al. Blood pressure variability: methodological aspects, clinical relevance and practical indications for management — a European Society of Hypertension position paper. *J Hypertens.* 2023;41(4):527-44. DOI:10.1097/HJH.0000000000003363.
4. Parati G, Croce A, Bilo G. Blood pressure variability: no longer a mASCOT for research nerds. *Eur Heart J.* 2024;45(13):1170-2. DOI:10.1093/eurheartj/ehae023.
5. Gupta A, Whiteley WN, Godec T, et al. Legacy benefits of blood pressure treatment on cardiovascular events are primarily mediated by improved blood pressure variability: the ASCOT trial. *Eur Heart J.* 2024;45(13):1159-69. DOI:10.1093/eurheartj/ehad814.
6. Poulter NR. Blood pressure variability: a new challenge in blood pressure measurement. In: *Improving Management of Hypertension: Reconsidering Efficacy Assessment.* Springer Science. 2012:35-46.
7. Rogoza AN, Nikolskiy VP, Oshchepkova EV, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in hypertension (methodological issues). М., 1996. (In Russ.) Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. и др. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии (методические вопросы). М., 1996.
8. Rogoza AN, Oshchepkova EV, Tsaigareishvili EV, Gorieva ShB. Modern non-invasive methods of blood pressure measurement for the diagnosis of arterial hypertension and assessment of the effectiveness of antihypertensive therapy. *Manual for physicians.* 2007. М.: Medika. (In Russ.) Рогоза А.Н., Ощепкова Е.В., Цагареишвили Е.В., Гориева Ш.Б. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертонии и оценки эффективности антигипертензивной терапии. Пособие для врачей. М.: Медика, 2007.
9. Mena L, Pintos S, Queipo NV. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability. *J Hypertens.* 2003;23(3):505-11. DOI:10.1097/01.hjh.0000160205.81652.5a.
10. Stolarz-Skrzypczek K, Thijs L, Richart T, et al. Blood pressure variability in relation to outcome in the International Database of Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome. *Hypertens Res.* 2010;33:757-66. DOI:10.1038/hr.2010.110.
11. Bilo G, Dolan E, O'Brien E. The impact of systolic and diastolic blood pressure variability on mortality is age dependent: Data from the Dublin Outcome Study. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(4):355-64. DOI:10.1177/2047487319872572.
12. Palatini P, Reboldi G, Beilin LJ, et al. Added predictive value of night-time blood pressure variability for cardiovascular events and mortality: The Ambulatory Blood Pressure-International Study. *Hypertension.* 2014;64(3):487-93. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03694.
13. Hansen TW, Thijs L, Li Y, et al. Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability over 24 hours in 8938 subjects from 11 populations. *Hypertension.* 2010;55:1049-57. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.140798.
14. Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, et al. Day by day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: The Ohasama study. *Hypertension.* 2008;52(6):1045-50. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.104620.
15. Johansson JK, Niiranen TJ, Puukka PJ, Jula AM. Prognostic value of the variability in home-measured blood pressure and heart rate: The Finn-Home Study. *Hypertension.* 2012;59(2):212-8. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.178657.
16. Platonova EV, Gorbunov VM, Shalnova SA, Deev AD. Potential and paradoxes of home blood pressure variability. *Kardiologiia.* 2015;55(8):68-75. (In Russ.) Платонова Е.В., Горбунов В.М., Шальнова С.А., Деев А.Д. Потенциал и парадоксы изучения домашней variability артериального давления. *Кардиология.* 2015;55(8):68-75. DOI:10.18565/cardio.2015.8.68-75.
17. Schutte R, Thijs L, Liu YP, et al. Within subject blood pressure level — not variability — predicts fatal and nonfatal outcomes in a general population. *Hypertension.* 2012;60(5):1138-47. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.202143.
18. Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF, et al.; Oxford Vascular Study. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet.* 2004;363(9425):1925-33. DOI:10.1016/S0140-6736(04)16405-2.
19. Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1991;54(12):1044-54. DOI:10.1136/jnnp.54.12.1044.
20. The European Stroke Prevention Study (ESPS). Principal end-points. The ESPS Group. *Lancet.* 1987;330(8572):1351-4.
21. The Dutch TIA Study Group; van Gijn J, Algra A, Kappelle J, et al. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs 283 mg a day) in patient after a transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke. *N Engl J Med.* 1991;325(18):1261-6. DOI:10.1056/NEJM199110313251801.
22. Poulter NR, Wedel H, Dahlöf B, et al.; ASCOT investigators. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular events rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet.* 2005;366(9489):907-13. DOI:10.1016/S0140-6736(05)67186-3.
23. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure and episodic hypertension. *Lancet.* 2010;375(9718):895-905. DOI:10.1016/S0140-6736(10)60308-X.
24. De Havenon A, Petersen N, Wolcott Z, et al. Effect of dihydropyridine calcium channel blockers on blood pressure variability in the SPRINT trial: A treatment effects approach. *J Hypertens.* 2022;40(3):462-9. DOI:10.1097/HJH.0000000000003033.
25. Sato N, Saij Y, Sasagawa Y, et al.; CAMUI Investigators. Visit-to-visit variability and seasonal variation in blood pressure: Combination of Antihypertensive Therapy in the Elderly, Multicenter Investigation (CAMUI) Trial subanalysis. *Clin Exp Hypertens.* 2015;37(5):411-9. DOI:10.3109/10641963.2014.995802.
26. Zhang Y, Agnoletti D, Safar ME, Blacher J. Effect of antihypertensive agents on blood pressure variability: The Natrilix SR versus candesartan and amlodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients (X-CELLENT) study. *Hypertension.* 2011; 58(2):155-60. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.174383.
27. de la Sierra A, Mateu A, Gorostidi M, et al. Antihypertensive therapy and short-term blood pressure variability. *J Hypertens.* 2021;39(2):349-55. DOI:10.1097/HJH.0000000000002618.

Сведения об Авторах/About the Authors

Горбунов Владимир Михайлович [Vladimir M. Gorbunov]

ORCID 0000-0001-5195-8997

Платонова Елена Вячеславовна [Elena V. Platonova]

ORCID 0000-0003-3506-6168

Рациональные подходы к лечению больных, страдающих избыточной массой тела и ожирением: взгляд кардиолога

Миклишанская С. В. *, Мазур Н. А.

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Цель обзора – оценка различных вмешательств при ожирении с точки зрения их влияния на прогноз жизни и развитие сердечно-сосудистых осложнений. Определяя степень сердечно-сосудистого риска у больных, страдающих ожирением, следует опираться не только на индекс массы тела, но и на другие данные, а именно наличие висцерального ожирения, метаболических нарушений и/или сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сахарного диабета 2 типа. В обзоре дана оценка медикаментозным и немедикаментозным методам лечения ожирения, а также бариатрической хирургии. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1) и бариатрическая хирургия, несмотря на существенное снижение массы тела, показали наименьшее влияние на прогноз жизни и развитие ССЗ и осложнений. Более того, они дороги в применении и имеют побочные эффекты. Показания для бариатрической хирургии должны быть существенно ограничены. Наиболее показана бариатрическая хирургия группе лиц с сахарным диабетом 2 типа и/или наличием ССЗ при невозможности их коррекции с помощью медикаментозных и немедикаментозных средств. Исходя из имеющихся данных, средиземноморская модель питания, ходьба в ускоренном темпе, а также метформин, несмотря на более медленное и умеренное снижение массы тела, оказывают наилучшее влияние на прогноз у больных, страдающих ожирением. Терапию метформином следует добавлять к лечению больных, страдающих ожирением, в сочетании с метаболическими нарушениями и ССЗ. При этом следует оставаться не на начальных дозах, а индивидуально подбирать дозы в зависимости от индекса массы тела больного.

Ключевые слова: бариатрическая хирургия, висцеральный жир, метформин, лираглутид, семи-глутид, орлистат, средиземноморская диета, физическая активность.



Для цитирования: Миклишанская С. В., Мазур Н. А. Рациональные подходы к лечению больных, страдающих избыточной массой тела и ожирением: взгляд кардиолога. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(6):652-659. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3087. EDN MXYVVSJ

Rational approaches to the treatment of patients with overweight and obesity: a cardiologist's view

Miklishanskaya S. V. *, Mazur N. A.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

The objective is to evaluate various interventions for obesity in terms of their impact on life expectancy and the development of cardiovascular complications. When determining the degree of cardiovascular risk in patients suffering from obesity, one should rely not only on body mass index (BMI), but also on other data, namely, the presence of visceral obesity, metabolic disorders and/or cardiovascular diseases, type 2 diabetes mellitus. The review assesses drug and non-drug treatments for obesity, as well as bariatric surgery. GLP-1 agonist drugs and bariatric surgery, despite a significant reduction in body weight, showed the least impact on life expectancy and the development of cardiovascular diseases and complications. Moreover, they are expensive to use and have side effects. Indications for bariatric surgery should be significantly limited. Bariatric surgery is most indicated for people with type 2 diabetes and/or cardiovascular diseases when they cannot be corrected with medication and non-medicinal means. Based on the available data, the Mediterranean diet, brisk walking, and metformin, despite a slower and more moderate weight loss, have the best effect on the prognosis in patients suffering from obesity. Metformin therapy should be added to the treatment of patients suffering from obesity in combination with metabolic disorders and cardiovascular diseases. In this case, one should not remain on the initial doses, but individually select doses depending on the patient's BMI.

Keywords: bariatric surgery, visceral fat, metformin, liraglutide, semiglutide, orlistat, Mediterranean diet, physical activity.

For citation: Miklishanskaya S. V., Mazur N. A. Rational approaches to the treatment of patients with overweight and obesity: a cardiologist's view. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(6):652-659. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3087. EDN MXYVVSJ

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): kvant83@list.ru

Received/Поступила: 01.08.2024

Review received/Рецензия получена: 02.09.2024

Accepted/Принята в печать: 19.12.2024

Введение

Определяя степень сердечно-сосудистого риска у больных, страдающих ожирением, следует опираться не только на индекс массы тела (ИМТ), но и на другие данные, а именно наличие висцерального ожирения (ВО), метаболических нарушений и/или сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сахарного диабета 2 типа (СД) [1-5].

Биоимпедансный метод служит относительно простым и доступным в широкой клинической практике способом диагностики избыточного содержания висцеральной жировой ткани, позволяя тем самым выявить больных, страдающих ожирением, с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений даже в рамках первой встречи с врачом [6-9].

Неудовлетворенность существующей классификацией ожирения является причиной дискуссий и предложений по ее совершенствованию [4, 10, 11]. Опираясь на имеющиеся данные, предлагается разделять лиц с избыточной массой тела и страдающих ожирением на 2 группы в зависимости от наличия у них ВО. Лица с ВО и метаболическими нарушениями имеют высокий риск развития ССЗ и их осложнений. Лица без ВО и метаболических нарушений имеют низкий риск ССЗ и их осложнений. На наш взгляд, выявление ВО, по аналогии с определением триглицеридов, может улучшить определение сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE2. Лицам с ВО показано лечение в первую очередь, вне зависимости от ИМТ, включая назначение медикаментозной терапии.

Немедикаментозные методы лечения ожирения

Традиционно в лечении ожирения используются немедикаментозные методы лечения: это модель питания, направленная на уменьшение калорийности потребляемой пищи, и оптимальные физические нагрузки. Причем совместное применение правильного питания и физических нагрузок обеспечивает большее снижение массы тела, чем их использование по отдельности. При сравнении различных моделей питания оказалось, что средиземноморская диета с оптимальным соотношением овощей, оливкового масла, рыбы, мяса, курицы, свежих фруктов и орехов оказывает благоприятное влияние на здоровье человека, увеличивая продолжительность жизни. Это было зафиксировано в Российских и Европейских рекомендациях по профилактике ССЗ [12, 13]. Другие модели питания: высокоуглеводная, низкоуглеводная, кетодиета, хотя и позволяли быстрее снизить массу тела, не влияли на продолжительность жизни и были трудны в соблюдении [14].

Физическая активность в виде ходьбы является приоритетным видом физической нагрузки. Очень

важны темп ходьбы и продолжительность ходьбы: рекомендуется ходьба в ускоренном темпе, который должен как минимум на 30% превышать привычный темп ходьбы (со скоростью 4-5 км/ч). И такой темп должен выдерживаться пациентами в течение 45-60 мин. В некоторых рекомендациях определяют эффективный темп ходьбы, как 6,5 км/ч, что может быть затруднительно для пациентов с уже имеющимися ССЗ. Если пациент сразу не может выполнить нагрузку в полном объеме, следует установить максимально переносимый лимит (например, 15, 20 или 25 мин) и постепенно наращивать темп и продолжительность ходьбы. Считается, что основной липолитический эффект достигается только после 30-й мин, а до этого времени тренируется сердечно-сосудистая и дыхательная системы. Также авторы полагают, что сочетание правильного питания и регулярных физических нагрузок приводит к ускорению обмена веществ у пациентов, с замедленным, в силу возраста, метаболизмом. В результате активации метаболических процессов происходит большее сжигание калорий в течение суток.

Выделяют аэробную и силовую физическую нагрузку. С целью снижения массы тела необходимо начинать с аэробной физической нагрузки, а затем переходить к силовым упражнениям для укрепления мышц туловища и костей скелета. Состав тренировок складывается из 2 занятий по аэробной нагрузке (быстрая ходьба) и 2 силовых занятий (упражнения с весом собственного тела или гантелями) в неделю. Согласно рекомендациям Европейского и Российского общества кардиологов по профилактике и лечению ССЗ, а также Российского общества кардиологов по диагностике и лечению ожирения, рекомендуется выполнять 150-300 мин в неделю умеренно интенсивной физической нагрузки или 75-150 мин высоко интенсивной физической нагрузки в неделю для снижения риска сердечно-сосудистой смерти от всех причин. Лицам, которые не могут выполнять 150 мин физической активности средней интенсивности, рекомендуется оставаться такими же активными, как позволяет их здоровье [12, 13, 15].

В табл. 1 приведена классификация интенсивности физических нагрузок, согласно Европейским рекомендациям по профилактике и лечению ССЗ [12].

Лечение ожирения и избыточной массы тела должно предотвращать развитие ССЗ, связанных с накоплением жировой ткани. Улучшение факторов риска ССЗ начинается уже при снижении массы тела всего лишь от 2 до 3%, однако, по данным существующих рекомендаций, клинически значимым считается ее снижение от 5 до 10% в течение 6 мес. за счет более глубокого улучшения основных факторов риска ССЗ, включая липиды, глюкозу, чувствительность к инсулину, жесткость артерий и артериальное давление в покое [16].

Таблица 1. Классификация физических нагрузок по интенсивности (адаптировано из [12])

Интенсивность физической нагрузки	Примеры	Возможность разговаривать
Легкая нагрузка	Ходьба со скоростью <4,7 км/ч, работа по дому	
Умеренно-интенсивная нагрузка	Ходьба в умеренном или быстром темпе (4,1-6,5 км/ч), медленная езда на велосипеде (15 км/ч), покраска, декорирование, уборка пылесосом, садоводство (стрижка газона), теннис (парный разряд), бальные танцы, водная аэробика	Дыхание становится быстрее, но сохраняется возможность говорить полными предложениями
Высоко-интенсивная нагрузка	Спортивная ходьба, бег трусцой или бег и езда на велосипеде со скоростью >15 км/ч, тяжелая работа в саду (непрерывное копание или рыхлаение), плавание, теннис (одиночный разряд)	Дышать очень тяжело и несовместимо с введением разговора комфортно

Медикаментозные методы лечения ожирения

Ожирение высокого риска служит показанием для одномоментного начала медикаментозной терапии вместе с правильным питанием и физическими нагрузками.

К преимуществами фармакотерапии ожирения относятся следующие факты:

1. Медикаментозные препараты подавляют чувство голода и облегчают соблюдение диеты.
2. Медикаментозное лечение снижает массу тела, уменьшает содержание жировой ткани, оказывает кардиопротективное действие, влияя на факторы риска развития ишемической болезни сердца (липиды, глюкозу), маркеры воспаления.
3. Преимущества от потери жировой ткани могут перевешивать потенциальные побочные эффекты, связанные с этими лекарствами.
4. Некоторые препараты влияют на продолжительность жизни.

Орлистат

До недавнего времени в нашей стране из-за соображений безопасности был разрешен только орлистат в дозах 60 и 120 мг 3 раза в сут. Уменьшенная доза орлистата сохраняет 85% эффективности его максимальной дозы. Разрешенная максимальная длительность непрерывного лечения составляет 4 года [17]. Орлистат принимается во время еды или в течение 1 часа после еды. Препарат инактивирует липазу поджелудочной железы в пищеварительном тракте, тем самым подавляя всасывание пищевых жиров на 25-30% и усиливая выведение непереваренного жира в стуле, что приводит к снижению массы тела за счет уменьшения потребления энергии. Преимуществом орлистата является то, что снижение массы тела в большей степени достигается за счет уменьшения висцерального жира и сочетается со стойким снижением атерогенных липидов общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности, глюкозы, гликированного гемоглобина. Большинство побочных реакций связаны с дефекацией. У больных имели место такие симптомы, как маслянистые кровянистые выделе-

ния и газы с выделением небольшого количества стула или масла [17]. Снижение массы тела на терапии орлистатом составляет от 3% [16, 18] до 5% и редко достигает 10% [19]. По данным исследования XENDOS, орлистат снижает риск развития СД на 3% в сравнении с плацебо [18]. Данные по влиянию терапии орлистатом на сердечно-сосудистые события противоречивы. В ретроспективном исследовании было выявлено снижение общей смертности на 3% и незначительное, но статистически значимое снижение сердечно-сосудистых событий инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта. Учитывая ретроспективный характер исследования и тот факт, что в группе орлистата большему количеству больных была выполнена бариатрическая хирургия (БХ), делает ценность результатов сомнительной [20]. Таким образом, данных позволяющих судить о влиянии терапии орлистатом на общую или сердечно-сосудистую смертность в настоящее время нет [15].

Метформин

Целесообразна и обоснованна терапия метформинном, которая при правильном применении может снижать массу тела на 5-10%. Кроме того, терапия метформинном обладает способностью снижать концентрации атерогенных липидов и глюкозы [21], оказывая защитное действие у пациентов, особенно с ишемической болезнью сердца. Кроме того, терапия метформинном оказывает влияние на прогноз, увеличивая продолжительность жизни и снижая частоту госпитализаций. Основным механизмом действия метформина является ингибирование глюконеогенеза в печени, за счет чего снижается секреция глюкозы и ее содержание в периферической крови. Кроме этого, терапия метформинном тормозит всасывание углеводов и, в частности, глюкозы в кишечнике. А также повышает чувствительность к инсулину за счет увеличения использования глюкозы скелетными мышцами [22, 23]. Снижение массы тела и, в частности, висцеральной жировой ткани связано как с потерей аппетита на фоне лечения метформинном, так и с прямым окислением жиров и усилением адаптивного термогенеза [21, 24, 25].

В исследованиях, где использовались дозы метформина, не превышающие 1500 мг/сут., снижение

массы тела составляло от 1 до 3 кг. В исследовании, спланированным немецкими учеными специально для оценки эффективности метформина у лиц с избыточной массой тела и страдающих ожирением без СД, снижение массы тела на фоне терапии метформинном составило $5,8 \pm 7,0$ кг или $5,6 \pm 6,5\%$ от общей массы тела, а в группе контроля без терапии – $0,8 \pm 3,5$ кг или $0,8 \pm 3,7\%$ от общей массы. В данном исследовании приняли участие 159 лиц с ИМТ >27 кг/м² и 45 человек в группе контроля без терапии. По результатам исследования, снижение массы тела $>10\%$ наблюдалось у 16,2% исследуемых, $>5\%$ – у 47,4%. Снижение массы тела отсутствовало у 20,8% участников исследования. В данном исследовании доза метформина титровалась постепенно и подбиралась в соответствии с ИМТ. Начальная доза метформина составила 500 мг и постепенно увеличивалась до финальной дозы 1500 мг/сут. у лиц с ИМТ <30 кг/м², 2000 мг/сут. у лиц с ИМТ 30-35 кг/м² и 2500 мг/сут у лиц с ИМТ >35 кг/м². Средняя доза метформина составила 2230 мг/сут. при этом среднее снижение массы тела за 6 мес. терапии была 5,8 кг (5,6%) [26].

Основное преимущество терапии метформинном – практически полное отсутствие гипогликемии и гиперинсулинемии как у пациентов с гипергликемией, так и у пациентов с эугликемией, в связи с чем она может быть использована и у лиц с повышенной массой тела и страдающих ожирением без СД. К частым побочным явлениям относят реакцию со стороны органов желудочно-кишечного тракта: диарею, вздутие живота, боль в желудке, металлический вкус во рту; лактацидоз встречается редко [27].

Причинами небольшого снижения массы тела на фоне терапии метформинном в других исследованиях считаются использование низких доз препарата, небольшая продолжительность наблюдения и использование диеты до назначения лекарственного препарата, что искажало результаты [26]. В другом исследовании терапия метформинном 1700 мг/сут сопровождалась умеренным, но устойчивым снижением массы тела в течение многих лет и была безопасна у пациентов, страдающих ожирением и избыточной массой тела с нарушением толерантности к глюкозе и повышенным уровнем глюкозы натощак [22]. Кроме этого, терапия метформинном на 31% снижает риск развития СД [28], в связи с чем в 2021 г. Американская диабетическая ассоциация рекомендовала метформин для предотвращения СД у лиц с предиабетом, особенно с ИМТ ≥ 35 кг/м² и младше 60 лет, а также женщинам с предшествовавшим диабетом беременных [28].

Систематические обзоры и метаанализы показали, что использование метформина ассоциировано со снижением общей и сердечно-сосудистой смертности и риска реваскуляризации [29, 30]. В крупном систематическом обзоре и метаанализе показа-

но, что у лиц с СД, принимающих метформин, уровень смертности от всех причин ниже, чем у людей, не страдающих диабетом, и населения в целом. Результаты метаанализа демонстрируют, что терапия метформинном может быть эффективной в продлении продолжительности жизни у людей, не страдающих СД [30]. По данным исследования UKPDS, метформин является препаратом выбора у больных с избыточной массой тела и страдающих ожирением и СД. В исследовании наблюдались 1704 пациента с избыточной массой тела и страдающих ожирением, у 411 пациентов проводилась диетотерапия, у 342 пациентов – интенсивная терапия метформинном, у 951 пациента – интенсивная терапия с использованием одного из препаратов: хлорпропамида, глибенкламида или инсулина. Результаты исследования показали, что терапия метформинном по сравнению с диетой, снижала общую смертность на 36%, смертность, связанную с СД, – на 42% и на 32% снижала любую конечную точку, связанную с диабетом, на 39% снижала количество ИМ (данные указаны в относительных процентах, при пересчете в абсолютные проценты общая смертность снижалась на 7%, смертность, связанная с СД, снижалась на 5% и количество ИМ на 6%). Кроме этого, терапия метформинном не сопровождалась увеличением массы тела и эпизодами гипогликемии, как при терапии инсулином и препаратами сульфонилмочевины [31].

В наблюдательном исследовании с участием 6185 пациентов с СД и сердечной недостаточностью (из них 1561 пациент на фоне терапии метформинном) выявлено, что терапия метформинном на 9,7% снижает риск смерти ($15,8\%$ vs $25,5\%$, $p < 0,001$), в том числе в подгруппах пациентов, страдающих ожирением, почечной недостаточностью и перенесших ИМ [27]. Терапия метформинном увеличивала продолжительность жизни на 15% у лиц с СД, принимающих препарат в сравнении с лицами без СД и без терапии, и на 38% в сравнении с пациентами с СД находящимися на терапии препаратами сульфонилмочевины [21]. В большей степени метформин снижал смертность у пациентов с СД в подгруппах с сердечной недостаточностью и умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-45 мл/мин $\times 1,73$ м²) [32, 33].

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1)

В настоящее время агонисты рецепторов GLP-1, такие как лираглутид и семаглутид, позиционируются, как новая стратегия снижения массы тела без серьезных побочных эффектов, однако при высоких материальных затратах. Агонисты рецепторов GLP-1 приводят к снижению массы тела и уменьшению объема жировой ткани при помощи механизмов, вызывающих уменьшение чувства голода и активации термогенеза. Они действуют как гормон насыщения, снижая аппетит и объем потребляемой пищи. Препараты показали очень высокую эффективность в снижении

Таблица 2. Сравнение препаратов по влиянию на прогноз

Влияние	Препарат (исследование)		
	Метформин (UKPDS, 1998 г.) [31] D. Aguilar и соавт., 2011 г. [27]	Лираглутид (LEADER, 2016 г.) [40]	Семаглутид (SELECT, 2023 г.) [39]
Общая смертность	Снизилась на 7-9% ($p=0,011$)	Снизилась на 1,4% ($p=0,02$)	Различия между препаратом и плацебо по влиянию на общую смертность статистически незначимы
Смертность, связанная с СД и ССЗ	Смертность, связанная с СД, снизилась на 5% ($p=0,017$)	Сердечно-сосудистая смертность снизилась на 1,3% ($p=0,007$)	Сердечно-сосудистая смертность снизилась на 3% ($p=0,07$)
Первичная конечная точка		Снизилась на 1,9% ($p=0,01$ и ниже) Первичная конечная точка включала время до развития инсульта, инфаркта или смерти	Снизилась на 1,5% ($p<0,001$) Первичная конечная точка включала сердечно-сосудистую смертность, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, время до первого сердечно-сосудистого события
Количество инфарктов миокарда	Уменьшилось на 6% ($p=0,010$)	Нет статистически значимых различий	Нет статистически значимых различий

СД – сахарный диабет, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

массы тела. Так, лираглутид уменьшал массу тела на 9%, эффективность семаглутида 9-15% [34, 35].

По данным клинических исследований и метаанализов, эффективность семаглутида по снижению массы тела колеблется между 5-10 и 20%. Около 50% пациентов достигают снижения массы тела 15% и более, остальные 50% пациентов снижали массу тела на 5-10% [36]. Первоначально препараты были разработаны для лечения СД, поэтому они очень эффективно снижают глюкозу и гликированный гемоглобин без развития гипогликемии. Лираглутид показал эффективность в снижении риска развития СД на 4% в сравнении с плацебо [37, 38].

Оба препарата уменьшают количество висцеральной жировой ткани и влияют на уровень общего холестерина. Однако семаглутид не влияет на уровни холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов [38]. Возможно, именно с этим связана неэффективность семаглутида в снижении риска ИМ, общей и сердечно-сосудистой смертности, по данным исследования SELECT, которое было спланировано для оценки влияния терапии препаратом на сердечно-сосудистые исходы у пациентов, страдающих ожирением без СД [39]. Показано, что несмотря на снижение массы тела на 9%, на фоне терапии семаглутидом статистически значимых различий по общей, сердечно-сосудистой смертности, рецидивам ИМ, инсульта, частоты реваскуляризации не выявлено. Были выявлены различия по первичной конечной точке, которая включала сердечно-сосудистую смертность, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, время до первого сердечно-сосудистого события. В исследовании SELECT в группу семаглутида было рандомизировано 8803 пациента, в группу плацебо 8801 пациент. Все включенные пациенты имели в анамне-

зе перенесенный инсульт, ИМ или клинически выраженный периферический атеросклероз. В группе семаглутида первичная конечная точка развилась у 569 (6,5%) пациентов, в группе плацебо у 701 (8%) пациента, таким образом разница между группами составила 1,5%, $p<0,001$.

Снижение сердечно-сосудистой смерти в группе семаглутида было статистически незначимо (у 223 (2,5%) больных и у 262 больных в группе плацебо (3%), $p=0,07$).

По влиянию на общую смертность результаты препарата и плацебо не различались.

При этом, частота побочных эффектов была в 2 раза больше в группе семаглутида по сравнению с группой плацебо у 1461 (16,6%) пациентов в группе семаглутида и у 718 (8,2%) пациентов в группе плацебо, соответственно $p<0,001$ [39].

В проспективном исследовании LEADER эффективность лираглутида была исследована у пациентов с СД в сочетании с ССЗ или факторами риска, что составило группу очень высокого риска развития сердечно-сосудистых событий. 9340 пациентов на фоне стандартной терапии ССЗ были разделены на 2 группы: терапия лираглутидом 1,8 мг/сут или плацебо. Медиана наблюдения составила 3,8 года. Снижение массы тела в группе лираглутида составило 2,3 кг в сравнении с плацебо. В группе терапии лираглутидом общая смертность была ниже на 1,4% (8,2% vs 9,6%; $p=0,02$), сердечно-сосудистая смертность – на 1,3% (4,7% vs 6,0%; $p=0,007$), первичная конечная точка (время до развития инсульта, ИМ или смерти) – на 1,9% (13% vs 14,9%; $p<0,001$; $p=0,01$). Различия по частоте ИМ и инсультов между группами были статистически незначимы. Количество пациентов, которым необходима терапия

лираглутидом для предотвращения 1 смерти, составляет 98 человек [40].

По данным американских исследователей, предотвращение 1 смертельного исхода у пациентов с СД и ССЗ при помощи лираглутида является крайне дорогим. По ценам 2017 г. стоимость терапии в течение 1 года при помощи лираглутида 9300 долларов США, таким образом для предотвращения 1 смерти потребовалось израсходовать 2 575 312 долларов США (95% доверительный интервал от \$1 607 526 до \$7 807 986) [41].

Давно известный, недорогой лекарственный препарат метформин оказывается более эффективным в плане лечения и продления жизни у больных с ССЗ, чем новые препараты из группы агонистов рецепторов GLP-1. Сравнение эффективности препаратов по влиянию на прогноз представлено в табл. 2. При этом считается, что результаты, полученные в больших исследованиях LEADER и SELECT, более значимы, чем результаты небольших исследований, но с высоким уровнем доказанности, как это было представлено в Европейских рекомендациях по лечению СД и ССЗ [42]. По мнению авторов, статистически значимые различия могут быть получены и в небольших исследованиях, и наоборот, высокая статистическая значимость мало значимых с клинической точки зрения данных не позволяет полагаться на них. Новые препараты при очень высокой стоимости и хорошем эффекте по снижению массы тела показали весьма посредственные результаты по снижению смертности, что позволяет широко доступному в клинической практике метформину оставаться препаратом первой линии при лечении больных с СД и ССЗ, а также у лиц, страдающих ожирением.

Комбинированная терапия

Тем не менее, комбинированное использование лекарственных препаратов из группы агонистов рецепторов GLP-1 и метформина может считаться рациональной комбинацией, которая позволяет быстрее достигнуть более значительного снижения массы тела, при этом сохраняя положительное влияние на прогноз за счет влияния метформина. Оба препарата можно принимать в течение длительного времени.

Комбинацию сибутрамина и метформина, по мнению авторов, не стоит считать рациональной. Сибутрамин – препарат центрального действия, ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина. Вследствие такого двойного эффекта достигается чувство насыщения и снижается количество потребляемой пищи, увеличивается расход энергии в результате усиления термогенеза. Совместное применение сибутрамина и метформина обеспечивает большее снижение массы тела по сравнению с монотерапией метформином. Однако, несмотря на то, что применение сибутрамина эффективно для снижения массы тела, его использование связано с большим количеством сердечно-сосудистых проблем по сравнению с плацебо у лиц с ССЗ. По данным ис-

следования SCOUT, терапия сибутрамином повышала риск развития несмертельного ИМ и несмертельного инсульта на 16%, в связи с чем от применения этого лекарственного препарата в Европе и США полностью отказались. В нашей стране было проведено 2 исследования, изучавших эффективность сибутрамина у пациентов, страдающих ожирением – "Весна" и "Примавера". Эти исследования, включавшие более 100000 пациентов, продемонстрировали эффективность и безопасность применения сибутрамина при его назначении молодым пациентам без ССЗ. На наш взгляд, здоровым молодым лицам с избыточной массой тела и, страдающим ожирением, наиболее показаны немедикаментозные методы лечения, так как у них низкий риск развития ССЗ и осложнений. Кроме того, продолжительность терапии сибутрамином не должна превышать 1 год, максимальный эффект достигается в первые 3 мес. терапии. Среднее снижение массы тела на терапии сибутрамином составляет 4,2 кг. Побочные эффекты включают повышение артериального давления и частоты сердечных сокращений, возникновение аритмий, ксеростомии, анорексии, запора и головной боли. Комбинированная терапия метформином и сибутрамином по стоимости на 2024 г. в 10 раз превышает стоимость монотерапии метформином [14, 15].

Хирургические методы лечения

В последнее время БХ рассматривают как альтернативу медикаментозного лечения ожирения. Она даже была включена в европейские и российские рекомендации по профилактике ССЗ [12, 13]. В целом БХ показала высокую эффективность в плане снижения симптомов заболеваний СД, артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий, хронической сердечной недостаточности [43, 44], однако ее эффективность в плане снижения летальности остается невысокой и колеблется на уровне от 1,3%, по данным проспективного исследования SOS [45], до 3,7% – по данным национального когортного исследования Великобритании [46]. Наибольший эффект от БХ наблюдается в группе больных, страдающих СД, где на фоне этого вида лечения общая смертность снижается на 10% в группе с СД и на 3% в группе без СД. На фоне БХ в группе с СД на 10% была меньше вероятность развития острого коронарного синдрома, в группе без СД различий по острому коронарному синдрому выявлено не было. Первичная комбинированная конечная точка, под которой понимали госпитализации по поводу острого коронарного синдрома, инсульта или общую смертность, в большей степени снизилась в группе больных с СД (на 13%), в группе больных без СД ее снижение составило 4%. Различий по цереброваскулярным заболеваниям на фоне хирургического лечения ожирения выявлено не было, вне зависимости от наличия СД [47, 48].

БХ и изменение образа жизни по-разному влияют на уровень и распределение в плазме крови насыщенных жирных кислот. После БХ содержание жирных кислот в плазме крови не меняется, при этом на фоне изменения образа жизни уровень жирных кислот снижается [49, 50]. Этим фактом может объясняться умеренный эффект БХ и агонистов рецепторов GLP-1 на прогноз при ожирении и высокую эффективность немедикаментозных методов лечения. При избытке жирных кислот в плазме крови происходит повышенный синтез триглицеридов, проникновение жирных кислот в мышцы и внутренние органы, обеспечивая развитие инсулинорезистентности, неалкогольной жировой болезни печени, инфильтрации миокарда жирными кислотами, что влечет за собой развитие диастолической дисфункции, фибрилляции предсердий. Не стоит забывать, что БХ сопряжена с риском серьезных осложнений, качество жизни после вмешательства может быть снижено за счет изменений в желудочно-кишечном тракте [14], а также анемии, дефицита витаминов и микронутриентов, повышения риска остеопороза и самоубийств [14, 50].

В большинство исследований по БХ были включены лица от 35-40 до 60 лет, в основном женщины. Снижение ИМТ максимально в первые годы после операции, затем этот показатель может немного увеличиваться. По данным исследований, ИМТ не предсказывает положительного эффекта от хирургического лечения. Для демонстрации благоприятных эффектов БХ требуются длительные периоды наблюдения. С учетом того, что БХ является операцией, изменяющей анатомию и функционирование органов желудочно-кишечного тракта, ее можно рассматривать у пациентов, страдающих ожирением высокого риска при наличии ССЗ и у больных с СД при неэффективности немедикаментозных и медикаментозных методов коррекции ожирения и СД.

Заключение

Согласно имеющимся данным, ИМТ не только не отражает степень сердечно-сосудистого рис-

ка, но и не связан с улучшением прогноза при его выраженном снижении при уменьшении массы тела. Таким образом, определяя степень сердечно-сосудистого риска у больных, страдающих ожирением, необходимо опираться на другие данные, нежели ИМТ, а именно наличие ВО, метаболических нарушений и/или ССЗ и СД. Агонисты рецепторов GLP-1 и БХ, несмотря на существенное снижение массы тела, показали наименьшее влияние на прогноз и развитие ССЗ и осложнений. Более того, они дороги в применении и имеют значимые побочные эффекты. Недорогой и доступный лекарственный препарат метформин показал наилучшие результаты по влиянию на прогноз у больных, страдающих ожирением, его следует добавлять к лечению больных, страдающих избыточной массой тела и ожирением в сочетании с метаболическими нарушениями и ССЗ. При этом следует индивидуально подбирать дозы в зависимости от ИМТ пациента. Наряду с терапией метформином, регулярные физические нагрузки и модель питания, приближенная к средиземноморской, несмотря на более медленное и умеренное снижение массы тела, оказывают наилучшее влияние на прогноз у больных, страдающих ожирением. Показания для БХ должны быть существенно ограничены. Наиболее показана БХ группе лиц с СД и/или наличием ССЗ при невозможности их коррекции с помощью медикаментозных и немедикаментозных средств.

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

Финансирование: Работа выполнена при поддержке Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования и Национального медицинского исследовательского центра кардиологии им. ак. Е.И. Чазова Минздрава России.

Funding: The study was performed with the support of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia and E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology.

References / Литература

1. Neeland I, Ross R, Després J, et al; International Atherosclerosis Society; International Chair on Cardiometabolic Risk Working Group on Visceral Obesity. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(9):715-25. DOI:10.1016/S2213-8587(19)30084-1.
2. Neeland IJ, Poirier P, Després J. Cardiovascular and Metabolic Heterogeneity of Obesity: Clinical Challenges and Implications for Management. *Circulation*. 2018;137(13):1391-406. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029617.
3. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke L, et al; American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; and Stroke Council. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(21):e984-e1010. DOI:10.1161/CIR.0000000000000973.
4. Chumakova GA, Kuznetsova TYu, Druzhilov MA, Gritsenko OV. Metabolic health of the population: a modern view of the problem and solutions. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(5):5896. (In Russ.) [Чумакова Г.А., Кузнецова Т.Ю., Дружилов М.А., Гриценко О.В. Метаболическое здо-
5. Boone SC, van Smeden M, Rosendaal FR, et al. Evaluation of the Value of Waist Circumference and Metabolomics in the Estimation of Visceral Adipose Tissue. *Am J Epidemiol*. 2022;191(5):886-99. DOI:10.1093/aje/kwab298.
6. Omura-Ohata Y, Son C, Makino H, et al. Efficacy of visceral fat estimation by dual bioelectrical impedance analysis in detecting cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):137. DOI:10.1186/s12933-019-0941-y.
7. Gómez-Ambrosi J, González-Crespo I, Catalán V, et al. Clinical usefulness of abdominal bioimpedance (ViScan) in the determination of visceral fat and its application in the diagnosis and management of obesity and its comorbidities. *Clin Nutr*. 2018;37(2):580-9. DOI:10.1016/j.clnu.2017.01.010.
8. Okorokov PL, Vasyukova OV, Vorontsov AV. The methods for the characteristic of adipose tissue in the organism and their clinical significance. *Problems of Endocrinology*. 2014;60:53-8 (In Russ.) [Окорокров П.П., Васюкова О.В., Воронцов А.В. Методы оценки количества и распределения жировой тка-

- ни в организме и их клиническое значение. Проблемы эндокринологии. 2014;3:53-8]. DOI:10.14341/probl201460353-58.
9. Miklishanskaya SV, Zolozova EA, Safullina AA, Mazur NA. Visceral obesity in patients with different body mass indices. Therapist. 2020;8:66-70. (In Russ.) [Миклишанская С.В., Золозова Е.А., Сафуллина А.А., Мазур Н.А. Висцеральное ожирение у больных с различными индексами массы тела. Лечащий Врач. 2020; 8:66-70]. DOI:10.26295/OS.2020.19.39.011.
 10. Salmón-Gómez L, Catalán V, Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J. Relevance of body composition in phenotyping the obesities. Rev Endocr Metab Disord. 2023;24(5):809-23. DOI:10.1007/s11154-023-09796-3.
 11. Samorodskaya IV, Bolotova EV, Boytsov SA. Current issues of obesity classification. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2015;14:103-10. (In Russ.) [Самородская И.В., Болотова Е.В., Бойцов С.А. Актуальные вопросы классификации ожирения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015;14:103-10]. DOI:10.15829/1728-8800-2015-4-103-110.
 12. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227-337. DOI:10.1093/eurheartj/ehab484.
 13. Boytsov SA, Pogosova NV, Ansheles AA, et al. Cardiovascular prevention. 2022. Russian national guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):5452 (In Russ.) [Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5452]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5452.
 14. Drapkina OM, Samorodskaya IV, Starinskaya MA, et al. Obesity: assessment and tactics of patient management. Collective monograph. Moscow: Federal State Budgetary Institution "NMRC TPM" of the Ministry of Health of the Russian Federation; OOO "Silitsiya-Polygraf". 2021. (In Russ.) [Драпкина О.М., Самородская И.В., Старинская М.А. и др. Ожирение: оценка и тактика ведения пациентов. Коллективная монография. М.: ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России; ООО "Силиция-Полиграф". 2021].
 15. Drapkina OM, Lopatin YM, Petrov VI, et al. Diagnostics, treatment, prevention of obesity and associated diseases. National clinical guidelines. St.Petersburg, 2017. (In Russ.) [Драпкина О.М., Лопатин Ю.М., Петров В.И. и др. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. Национальные клинические рекомендации. Санкт-Петербург, 2017].
 16. Hall ME, Cohen JB, Ard JD, et al.; American Heart Association Council on Hypertension; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; and Stroke Council. Weight-Loss Strategies for Prevention and Treatment of Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. Hypertension. 2021;78(5):e38-e50. DOI:10.1161/HYP.0000000000000202.
 17. Shirai K, Tanaka M, Fujita T, et al. Reduction of Excessive Visceral Fat and Safety with 52-Week Administration of Lipase Inhibitor Orlistat in Japanese: Long-Term Clinical Study. Adv Ther. 2019;36(1):217-31. DOI:10.1007/s12325-018-0822-x.
 18. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabetes Care. 2004;27(1):155-61. DOI:10.2337/diacare.27.1.155.
 19. Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. JAMA. 2014;311(1):74-86. DOI:10.1001/jama.2013.281361.
 20. Ardisino M, Vincent M, Hines O, et al. Long-term cardiovascular outcomes after orlistat therapy in patients with obesity: a nationwide, propensity-score matched cohort study. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2022;8(2):179-86. DOI:10.1093/ehjcvp/pvaa133.
 21. Zhou J, Massey S, Story D, Li L. Metformin: An Old Drug with New Applications. Int J Mol Sci. 2018;19(10):2863. DOI:10.3390/ijms19102863.
 22. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Diabetes Care. 2012;35(4):731-7. DOI:10.2337/dc11-1299.
 23. Cwynar-Zajac Ł. Metformin — a new approach. Pediatr Endocrinol Diabetes Metab 2021;27(2):134-40. DOI:10.5114/pedm.2021.107166.
 24. Morais T, Seabra AL, Patrício BG, et al. Visceral Adipose Tissue Displays Unique Metabolomic Fingerprints in Obesity, Pre-Diabetes and Type 2 Diabetes. Int J Mol Sci. 2021;22(11):5695. DOI:10.3390/ijms22115695.
 25. Tokubuchi I, Tajiri Y, Iwata S, et al. Beneficial effects of metformin on energy metabolism and visceral fat volume through a possible mechanism of fatty acid oxidation in human subjects and rats. PLoS One. 2017;12(2):e0171293. DOI:10.1371/journal.pone.0171293.
 26. Seifarth C, Schehler B, Schneider HJ. Effectiveness of metformin on weight loss in non-diabetic individuals with obesity. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2013;121(1):27-31. DOI:10.1055/s-0032-1327734.
 27. Aguilar D, Chan W, Bozkurt B, et al. Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. Circ Heart Fail. 2011;4(1):53-8. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.952556.
 28. American Diabetes Association. Prevention or delay of type 2 diabetes: Standards of medical care in diabetes-2021. Diabetes Care. 2021;44(Suppl 1):S34-S39. DOI:10.2337/dc21-S003.
 29. Li T, Providencia R, Jiang W, et al. Association of Metformin with the Mortality and Incidence of Cardiovascular Events in Patients with Pre-existing Cardiovascular Diseases. Drugs. 2022;82(3):311-22. DOI:10.1007/s40265-021-01665-0.
 30. Campbell JM, Bellman SM, Stephenson MD, Lisy K. Metformin reduces all-cause mortality and diseases of ageing independent of its effect on diabetes control: A systematic review and meta-analysis. Ageing Res Rev. 2017;40:31-44. DOI:10.1016/j.arr.2017.08.003.
 31. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet. 1998;352:854-65.
 32. Roussel R, Travert F, Pasquet B, et al.; Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry Investigators. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. Arch Intern Med. 2010;170(21):1892-9. DOI:10.1001/archinternmed.2010.409.
 33. Bergmark BA, Bhatt DL, McGuire DK, et al.; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Metformin Use and Clinical Outcomes Among Patients With Diabetes Mellitus With or Without Heart Failure or Kidney Dysfunction: Observations From the SAVOR-TIMI 53 Trial. Circulation. 2019;140(12):1004-14. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040144.
 34. Idrees Z, Cancarevic I, Huang L. FDA-Approved Pharmacotherapy for Weight Loss Over the Last Decade. Cureus. 2022;14(9):e29262. DOI:10.7759/cureus.29262.
 35. Papamargaritis D, Le Roux CW, Holst JJ, Davies MJ. New therapies for obesity. Cardiovasc Res. 2024;119(18):2825-42. DOI:10.1093/cvr/cvac176.
 36. Moiz A, Levett JY, Filion KB, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide for Weight Loss in Patients Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Am J Cardiol. 2024;222:121-30. DOI:10.1016/j.amjcard.2024.04.041.
 37. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al.; SCALE Obesity Prediabetes NN8022-1839 Study Group. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. Lancet. 2017;389(10077):1399-409. DOI:10.1016/S0140-6736(17)30069-7.
 38. Bergmann NC, Davies MJ, Lingway I, Knop FK. Semaglutide for the treatment of overweight and obesity: A review. Diabetes Obes Metab. 2023;25(1):18-35. DOI:10.1111/dom.14863.
 39. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al.; SELECT Trial Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. N Engl J Med. 2023;389(24):2221-32. DOI:10.1056/NEJMoa2307563.
 40. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4): 311-22. DOI:10.1056/NEJMoa1603827.
 41. Arbel R, Hammerman A, Azuri J. Usefulness of Empagliflozin Versus Liraglutide for Prevention of Cardiovascular Mortality. Am J Cardiol. 2018;122(6):981-4. DOI:10.1016/j.amjcard.2018.06.010.
 42. Marx N, Federici M, Schütt K, et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2023;44(39):4043-140. DOI:10.1093/eurheartj/ehad192.
 43. Jamaly S, Carlsson L, Peltonen M, et al. Surgical obesity treatment and the risk of heart failure. Eur Heart J. 2019;40(26):2131-8. DOI:10.1093/eurheartj/ehz295.
 44. Schiavon CA, Cavalcanti AB, Oliveira JD, et al. Randomized Trial of Effect of Bariatric Surgery on Blood Pressure After 5 Years. J Am Coll Cardiol. 2024;83(6):637-48. DOI:10.1016/j.jacc.2023.11.032.
 45. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al.; Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. N Engl J Med. 2007;357(8):741-52. DOI:10.1056/NEJMoa066254.
 46. Moussa O, Ardisino M, Heaton T, et al. Effect of bariatric surgery on long-term cardiovascular outcomes: a nationwide nested cohort study. Eur Heart J. 2020;41(28):2660-7. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa069.
 47. Stenberg E, Cao Y, Jernberg T, Näslund E. Major cardiovascular events after metabolic surgery in patients with previous heart disease with or without type 2 diabetes: a nationwide cohort study. Surgery for Obesity and Related Diseases 2022;18(7):935-42. DOI:10.1016/j.soard.2022.04.005.
 48. Eliasson B, Liakopoulos V, Franzen S, et al. Cardiovascular disease and mortality in patients with type 2 diabetes after bariatric surgery in Sweden: a nationwide, matched, observational cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015;3(11):847-54. DOI:10.1016/S2213-8587(15)0033449.
 49. Berk KA, Borgeraas H, Narverud I, et al. Differential effects of bariatric surgery and lifestyle interventions on plasma levels of Lp(a) and fatty acids. Lipids Health Dis. 2022;21(1):145. DOI:10.1186/s12944-022-01756-150.
 50. Dahlberg K, Jaensson M, Cao Y, et al. Incidence of self-harm after bariatric surgery: A nationwide registry-based matched cohort study. Clin Obes. 2023;13(3):e12576. DOI:10.1111/cob.1257.

Сведения об Авторах/About the Authors

Миклишанская Софья Владимировна [Sofia V. Miklishanskaya]
eLibrary SPIN 2843-1855, ORCID 0000-0002-1009-099X

Мазур Николай Алексеевич [Nikolay A. Mazur]
eLibrary SPIN 2391-0976, ORCID 0000-0003-0984-1562

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Инфаркт миокарда "забытой камеры сердца" — правого предсердия: клинический случай

Корнев Н. И., Переверзева К. Г.*, Якушин С. С., Глуховец И. Б.

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Рязань, Россия

Частота инфаркта миокарда (ИМ) предсердий варьирует в широких пределах — от 0,7 до 42%. Это свидетельствует о том, что ИМ предсердий, скорее упускаемая из виду, чем редкая патология. Ишемическое повреждение миокарда ввиду атеросклеротического поражения сосудов коронарного русла характерно для ИМ левого предсердия, который часто сочетается с ИМ левого желудочка. При ИМ правого предсердия (ПП) основное звено патогенеза — перегрузка ПП, возникающая вследствие легочной гипертензии. Изолированный ИМ предсердий представляет собой малоизученную проблему современной кардиологии, тем не менее может иметь самостоятельное клиническое значение. Однако единый подход в вопросах патогенеза отсутствует, специфической диагностики и лечения нет. В статье приводится клинический случай развития изолированного ИМ ПП (изолированный некроз правого сердечного ушка), возникшего вследствие цепочки последовательных событий, пусковым моментом для которых послужила острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН). При этом вопрос о причине настоящей острой декомпенсации ХСН остается дискуссионным. Вероятно, ведущий вклад в декомпенсацию ХСН внес перенесенный в прошлом ИМ левого желудочка с поражением бассейна инфаркт-связанной правой коронарной артерии, что определяет вовлеченность ПП. Острая декомпенсация ХСН привела к развитию тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Тромбоз эмболия легочной артерии возникла вследствие тромбоза глубоких вен нижних конечностей и стала причиной легочной гипертензии, которая в свою очередь послужила основой для развития ИМ ПП. Из-за малой толщины стенки предсердий острое ишемическое повреждение ПП в рассматриваемом клиническом случае привело к миомалации и перфорации стенки ПП. В силу сложности прижизненной диагностики изолированного поражения миокарда предсердий и скудной клинической симптоматики данное состояние требует особого внимания, и должно быть освещено с целью выработки общепризнанных взглядов на ведение больных с этой патологией для определения перечня эффективных лечебных мероприятий, направленных на спасение жизни пациента.

Ключевые слова: инфаркт миокарда предсердий, изолированный некроз правого сердечного ушка, миомалация и перфорация стенки предсердий, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, легочная гипертензия, тромбоз эмболия легочной артерии, острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, чреспищеводная эхокардиография.



Для цитирования: Корнев Н. И., Переверзева К. Г., Якушин С. С., Глуховец И. Б. Инфаркт миокарда "забытой камеры сердца" — правого предсердия: клинический случай. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(6):660-668. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3108. EDN YZDWAM

Myocardial infarction of the "forgotten chamber of the heart" — the right atrium: a clinical case

Kornev N. I., Pereverzeva K. G.*, Yakushin S. S., Glukhovets I. B.
Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

The incidence of atrial myocardial infarction (MI) varies widely, from 0.7 to 42%. This indicates that atrial MI is an overlooked rather than a rare pathology. Ischemic myocardial damage due to atherosclerotic lesions of the coronary vessels is characteristic of left atrial MI, which is often combined with left ventricular MI. In right atrial (RA) MI, the main pathogenesis link is RA overload, which occurs due to pulmonary hypertension. Isolated atrial MI is a poorly understood issue in modern cardiology; however, it may have independent clinical significance. However, there is no unified approach to pathogenesis, and there is no specific diagnostics or treatment. The article presents a clinical case of isolated RA MI (isolated necrosis of the right cardiac auricle) that developed as a result of a series of sequential events triggered by acute decompensation of chronic heart failure (CHF). The cause of this acute decompensation of CHF remains debatable. Probably, the leading contribution to CHF decompensation was made by a previous left ventricular MI with damage to the infarct-related right coronary artery basin, which causes RA involvement. Acute decompensation of CHF led to the development of deep vein thrombosis of the lower extremities. Pulmonary embolism developed as a result of deep vein thrombosis of the lower extremities and caused pulmonary hypertension, which in turn served as the basis for the development of RA MI. Due to the small thickness of the atrial wall, acute ischemic damage to the RA in this clinical case led to myomalacia and perforation of the RA wall. Due to the complexity of lifetime diagnosis of isolated atrial myocardial damage and scant clinical symptoms, this condition requires special attention and should be covered in order to develop generally accepted views on the management of patients with this pathology and to determine a list of effective treatment measures aimed at saving the patient's life.

Keywords: atrial myocardial infarction, isolated necrosis of the right atrial appendage, atrial wall myomalacia and perforation, deep vein thrombosis of the lower extremities, pulmonary hypertension, pulmonary embolism, acute decompensation of chronic heart failure, transesophageal echocardiography.

For citation: Kornev N. I., Pereverzeva K. G., Yakushin S. S., Glukhovets I. B. Myocardial infarction of the "forgotten chamber of the heart" — the right atrium: a clinical case. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(6):660-668. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3108. EDN YZDWAM

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

Received/Поступила: 02.09.2024

Review received/Рецензия получена: 17.09.2024

Accepted/Принята в печать: 17.12.2024

Введение

Инфаркт миокарда (ИМ) предсердий впервые был описан в 1925 г. A. Clerc и R. Levy [1]. Несмотря на то, что с этого момента прошло почти столетие, не существует общепризнанных представлений о его значимости, критериях постановки диагноза и патогномоничных клинических проявлениях [2]. ИМ предсердий – малоизученное и недооценённое заболевание, которое редко диагностируется при жизни. Его частота по данным аутопсии варьирует в широких пределах – от 0,7 до 42% [3]. В крупных сериях аутопсий, анализировавших частоту ИМ предсердий в сочетании с ИМ желудочков, ИМ предсердий встречался в 15,8-17%, изолированный ИМ предсердий – в 2,8-3,5% [3].

Ввиду различий в кровоснабжении миокарда левого и правого предсердий и более высокого содержания кислорода в крови левого предсердия (ЛП), правое предсердие (ПП) поражается чаще – в 81-98% случаев, левое – только в 2-19%. Инфаркт обоих предсердий регистрируется в 19-24% случаев. ИМ предсердий чаще встречается в ушках предсердий, а не в боковых или задних стенках предсердий [2].

В связи с особенностями кровоснабжения ИМ ЛП часто сочетается с ИМ левого желудочка (ЛЖ) и является следствием ишемического повреждения миокарда в результате атеросклеротического поражения ветвей бассейна левой коронарной артерии [2, 4]. При этом стоит отметить, что легочная гипертензия – ведущий фактор, который приводит к изолированному ИМ ПП [5].

Из-за отсутствия специфической клинической картины, а также настороженности врача в отношении "забытых камер" сердца (предсердий) диагностика ИМ предсердий представляет определённые трудности. Заподозрить ИМ предсердия с помощью электрокардиограммы (ЭКГ) можно при наличии ИМ желудочка, если имеются незначительная преходящая элевация и реципрокная депрессия сегмента PR наряду с изменением конфигурации зубца P [6]. При этом диагностически значимой считается элевация сегмента PR >0,5 мм [7]. Следует отметить, что при интерпретации ЭКГ в качестве изолинии принимается сегмент TP [8].

Некоторые авторы предполагают, что длительность зубца P во II отведении $\geq 95,5$ мс – признак ИМ предсердий (чувствительность – 90% и специфичность – 94%) [9].

Паттерны ЭКГ, обнаруживаемые при ИМ предсердий, помимо аномальной морфологии зубца P, отклонения сегмента PR, могут проявляться и в виде преходящих суправентрикулярных аритмий (фибрилляция или трепетание предсердий, предсердная тахикардия) [2].

Помимо суправентрикулярных нарушений ритма, к осложнениям ИМ предсердий можно отнести: формирование тромбов в полости предсердий (80-84%)

с высоким риском возникновения тромбоэмболических осложнений; миомаляцию и перфорацию стенки предсердий, а также прогрессирование сердечной недостаточности вследствие снижения сердечного выброса и дилатацию полости предсердий [10].

Среди дополнительных методов обследования особую диагностическую ценность представляет чреспищеводная эхокардиография (ЭхоКГ), которая обладает лучшим акустическим окном по сравнению с трансторакальной, позволяет точнее визуализировать структуры сердца и определить признаки ИМ предсердий: акинезию стенок предсердия, наличие пристеночных тромбов в зоне акинеза [11]. Вместе с тем доступность этого метода и его внедрение в повседневную практику требуют дополнительного обсуждения. Таким образом, в настоящее время нет надежных диагностических критериев ИМ предсердий [11].

Дополнительных рекомендаций по лечению ИМ с подозрением на поражение предсердий не существует. Основной целью остается коронарная реперфузия эпикардиальных коронарных артерий и поддержание или восстановление синусового ритма [2]. Дальнейшее комплексное изучение этого вопроса необходимо для разработки обоснованных критериев диагностики и рекомендаций по лечению.

В статье рассматривается клинический случай изолированного ИМ ПП (изолированный некроз правого сердечного ушка), в развитии которого ведущая роль отводится вторичной лёгочной гипертензии, возникшей вследствие тромбоэмболии правой легочной артерии. В связи с отсутствием своевременных диагностических и терапевтических мероприятий возникли осложнения – миомаляция и перфорация стенки правого сердечного ушка с организующимся гемоперикардом.

Описание клинического случая

Пациент А., 85 лет, доставлен бригадой скорой медицинской помощи 13.09.2023 в 18:27 в государственное бюджетное учреждение Рязанской области "Городская клиническая больница скорой медицинской помощи" г. Рязань с жалобами на одышку в покое, повышение температуры тела до 38,5° С на протяжении предшествующих 5 дней, отёки голеней и стоп. В анамнезе: бронхиальная астма (БА) средней степени тяжести, персистирующая, смешанного генеза; гипертоническая болезнь (ГБ); ишемическая болезнь сердца (ИБС): ИМ в 2008 г.; фибрилляция предсердий (ФП), постоянная форма; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IIБ стадии; доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

Пациент принимал преднизолон 5 мг утром, монтелукаст 10 мг вечером, салметерол 25 мкг + флутиказон 125 мкг по 1 ингаляции в день, торасемид 5 мг утром, апиксабан 2,5 мг 2 раза в сут., при повышении артериального давления (АД) – лизиноприл 5 мг.

Таблица 1. Лабораторные показатели пациента

Показатель	Дата			Референсные значения
	26.09.2023	27.09.2023	28.09.2023	
Тропонин I, нг/л	<40	402	-	<50
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	14,92	13,45	-	4-9
АСТ, ед/л	62,5	71,2	76,6	<35
ЛДГ, ед/л	425,73	-	1167	<248
КФК-МВ, ед/л	36,19	-	-	<24
СРБ, мг/л	375,7	-	-	<5
Мочевина, ммоль/л	-	16,3	20,6	2,8-7,2
Креатинин, мкмоль/л	179	211	290	70-115
Билирубин общий, мкмоль/л	45,16	42,3	40,1	1,7-21,0
Билирубин прямой, мкмоль/л	27,01	37,4	32,5	<5,3
СКФ по формуле СКD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	32	26	18	>90
Натрий, ммоль/л	-	-	131	135-145

АСТ – аспартатаминотрансфераза, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, КФК-МВ – миокардиальная (muscle/brain) – фракция креатинфосфокиназы, СРБ – С-реактивный белок, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СКD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula в модификации 2021 г.

При поступлении: состояние средней степени тяжести. Сознание ясное. Выраженный акроцианоз. Температура тела 37,9° С, SpO₂ – 92%. В легких дыхание ослабленное везикулярное, хрипы по всем легочным полям. Частота дыхательных движений – 25 в мин. Ритм неправильный. АД – 140/100 мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – 120 ударов в минуту (уд./мин). Живот мягкий, безболезненный. Печень перкуторно + 10 см из-под реберной дуги. Отеки голеней до верхней трети и стоп. Индекс массы тела – 23,9 кг/м².

Предварительный диагноз: Внебольничная двухсторонняя пневмония. Дыхательная недостаточность 1 степени.

На рентгенограмме органов грудной клетки (13.09.2023) данных, подтверждающих пневмонию, не получено (инфильтративные тени не определяются).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и плевральных полостей (13.09.2023): печень уплотнена, край +8-10 см из-под реберной дуги; в плевральных полостях слева и справа визуализируется свободная жидкость.

ЭКГ (13.09.2023): ФП, тахисистолическая форма со средней ЧСС – 133 уд./мин. Низкий вольтаж комплекса QRS. Слабое нарастание зубца R в грудных отведениях (не исключаются рубцовые изменения по передней стенке ЛЖ) (рис. 1).

Общий анализ крови (14.09.2023) без особенностей. Биохимический анализ крови (14.09.2023): общий билирубин – 44,1 мкмоль/л (норма=1,7-21,0 мкмоль/л), прямой билирубин – 30,9 мкмоль/л (норма=0-5,3 мкмоль/л), СРБ – 206,7 мг/л (норма=0-5,0 мг/л), остальные показатели без особенностей.

Консультация пульмонолога (15.09.2023): БА средней степени тяжести, персистирующая, смешанного генеза, неконтролируемая, гормонозависимая.

16.09.2023 на основании дополнительного обследования и консультации пульмонолога от 15.09.2023 диагноз внебольничной пневмонии был отвергнут, и сформулирован следующий *клинический диагноз*:

Основной: ИБС: постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) (2008). ГБ III стадии. Неконтролируемая артериальная гипертензия, риск очень высокий.

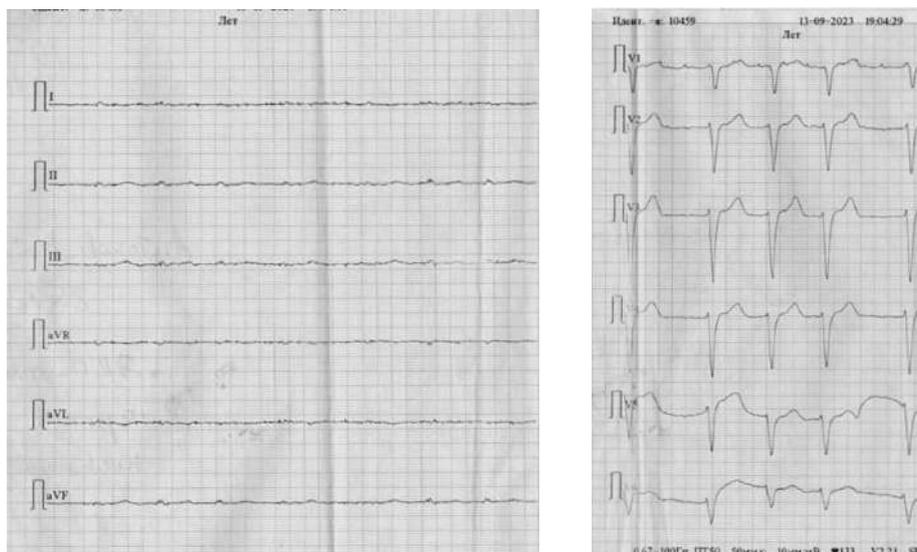
Осложнения: ФП, постоянная форма. ХСН II Б стадии. Кардиальный цирроз печени. Двусторонний гидроторакс.

Сопутствующие заболевания: БА средней степени тяжести, персистирующая, смешанного генеза, гормонозависимая. Дыхательная недостаточность 2 степени. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

Пациенту было назначено следующее лечение: дигоксин 0,125 мг 1 р/сут. (5 дней в неделю), бисопролол 2,5 мг/сут., торасемид 10 мг/сут., спиронолактон 50 мг утром + 25 мг в обед, аписабан 2,5 мг 2 р/сут., аторвастатин 20 мг/сут., эуфиллин 2,4% 5,0 (14.09.2023) + преднизолон 30 мг 1 р/сут. внутривенно капельно + 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида (3 дня – 13.09.2023–15.09.2023), цефтриаксон 1,0 г 2 р/сут. внутривенно струйно в течение 10 дней; салметерол 50 мкг + флутиказон 500 мкг по 1 ингаляции 2 р/сут., монтелукаст 10 мг/сут., оксигенотерапия.

Пациент находился в отделении неотложной терапии, на фоне лечения наблюдалась положительная динамика – одышка и отеки уменьшились.

Однако 26.09.2023 появились жалобы на выраженную слабость, одышку, возникающую при минимальной физической нагрузке. В связи с нестабильной гемодинамикой (АД – 62/48 мм рт.ст.) пациент переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии. Данные лабораторных методов исследования представлены в табл. 1. При ультразвуковом исследовании легких выявлен выпот в плевральных по-



Фибрилляция предсердий, тахисистолическая форма со средней ЧСС 133 уд./мин. Низкий вольтаж комплекса QRS. Слабое нарастание зубца R в грудных отведениях (не исключаются рубцовые изменения по передней стенке левого желудочка)

Рисунок 1. Электрокардиограмма пациента при поступлении 13.09.2023.

лостях (в правой и левой плевральных полостях по 900 мл свободной жидкости). Начата внутривенная терапия допамином 5 мг/мл 5,0 мл + 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида.

На фоне проводимого лечения состояние с отрицательной динамикой. 27.09.2023 общее состояние тяжелое, уровень сознания – глубокое оглушение (шкала комы Глазго – 12 баллов). АД – 105/80 мм рт.ст. (на фоне вазопрессорной поддержки – допамин 5 мкг/кг/мин), ЧСС – 90 уд./мин. Продолжалось обследование пациента с целью верификации причины ухудшения. Из лабораторных показателей заслуживала особого внимания динамика тропонина I (см. табл. 1).

При проведении цветового дуплексного сканирования вен нижних конечностей 27.09.2023 обнаружены эхо-признаки окклюзивного тромбоза подколенной вены справа; пристеночного тромбоза подколенной вены и тромбофлебита большой подкожной вены слева.

На ЭхоКГ 27.09.2023 аорта не расширена, увеличено ЛП (до 3,6 см) – 4,6 см, апикально – 4,8×6,2 см, конечный диастолический размер ЛЖ (до 5,5 см) – 6,2 см, конечный систолический размер ЛЖ (до 3,7 см) – 5,0 см, фракция выброса ЛЖ – 37% по Тейхольцу, толщина межжелудочковой перегородки (до 1,1 см) – 0,9-1,0 см, толщина задней стенки ЛЖ (до 1,1 см) – 1,1-1,2 см, правый желудочек (до 2,6 см) – 3,1 см, ПП (3,8×4,6 см) – 4,0×5,6 см. Акинез передней, передне-перегородочной, ниже-перегородочной стенок ЛЖ. Аортальный клапан:

3 створки; уплотнение и кальциноз створок, фиброзного кольца. Движение створок ограничено. Амплитуда раскрытия – 0,8 см; максимальный градиент – 42 мм рт.ст. Линейная скорость кровотока – 320 см/сек. Регургитация 1 степени. Митральный клапан: створки уплотнены, включения кальция, кальцинат задней стенки митрального клапана. Регургитация 3 степени. Максимальный градиент 2,6 мм рт.ст. Линейная скорость кровотока – 82 см/сек. Трикуспидальный клапан: регургитация 3 степени. Клапан легочной артерии: расчетное систолическое давление в легочной артерии – 47 мм рт.ст. Регургитация 1-2 степени. Легочная артерия 2,5 см, не расширена. Максимальный градиент на клапане легочной артерии – 13 мм рт.ст., нижняя полая вена – 1,9 см, не расширена, коллабирует на вдохе более 50%. Комментарии: сепарация листков перикарда за задней стенкой ЛЖ – 9 мм, за ПП – 10 мм (жидкость). На основании результатов ЭхоКГ возникает обоснованное подозрение на тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА). Однако выполнить компьютерную ангиопульмонографию (компьютерную ангиографию лёгочных артерий) с контрастированием для верификации ТЭЛА не представляется возможным в связи с низкой скоростью клубочковой фильтрации (см. табл. 1).

Терапия пациента дополнена профилактикой пролежней и тромбоэмболических осложнений в объёме эластической компрессии нижних конечностей, гепаринотерапии с контролем активированного частичного тромбопластинового времени.



Фибрилляция предсердий, тахисистолическая форма со средней ЧСС 125 уд./мин. Не исключаются рубцовые изменения по передней стенке левого желудочка. Конфигурация QRS в виде QS в III и aVF отведениях

Рисунок 2. Электрокардиограмма пациента от 28.09.2023.

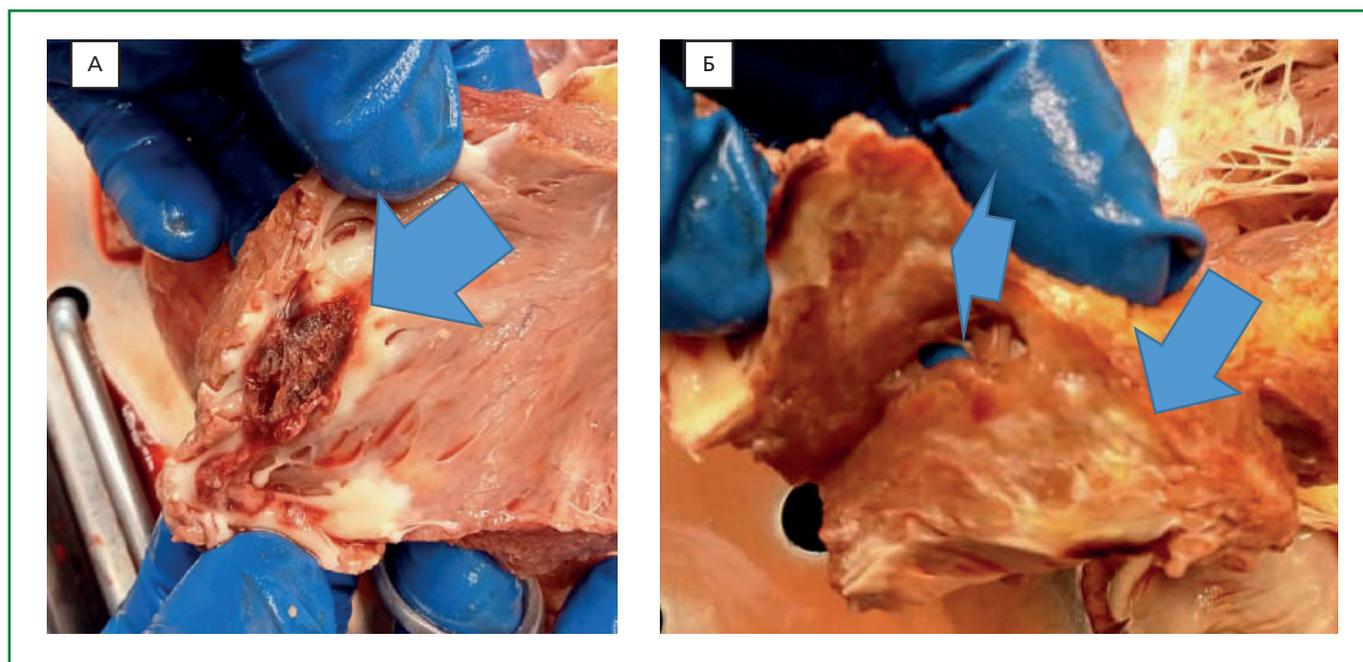


Рисунок 3. Данные аутопсии. А — внутрисердечный тромб; Б — Организующийся инфаркт в межжелудочковой перегородке, прилежащей к нижней стенке левого желудочка.

28.09.2023 состояние оставалось тяжёлым, обусловленным дыхательной и сердечной недостаточностью. АД — 89/49 мм рт.ст. (на фоне вазопрессорной поддержки — допамин 5 мкг/кг/мин), ЧСС — 112 уд./мин. На ЭКГ от 28.09.2023: ФП, тахисистолическая форма со средней ЧСС — 125 уд./мин. Не исключаются рубцовые изменения по передней стенке ЛЖ. Конфигурация QRS в виде QS в III и aVF отведениях (рис. 2). Результаты лабораторного обследования от 28.09.2023 приведены в табл. 1.

В связи с наличием у пациента ТЭЛА высокого риска, которая в данном случае осложнилась стойкой гипотонией, тактика ведения пациента обсуждена консилиумом. Учитывая сопутствующие заболевания, прогрессирующую печеночно-почечную недостаточность, сохраняющийся высокий уровень международного нормализованного отношения — 3,4 и высокий риск кровотечения от проведения тромболитической терапии было решено воздержаться.

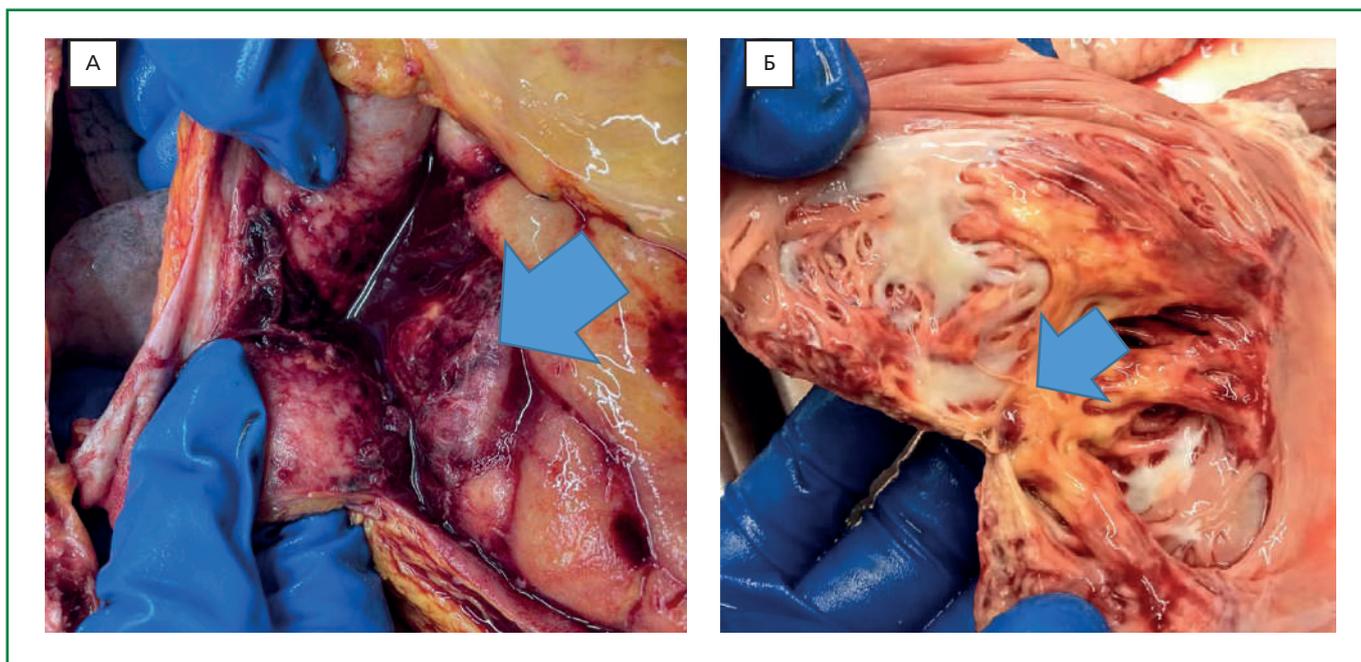


Рисунок 4. Данные аутопсии. А — организующийся гемоперикард (стрелкой указано ушко правого предсердия); Б — изолированный некроз правого сердечного ушка с миомаляцией.

29.09.2023 в 08:25 у пациента состояние клинической смерти. В течение 30 мин реанимационные мероприятия без эффекта. В 08:55 констатирована биологическая смерть.

Заключительный клинический диагноз:

Основной: ТЭЛА.

Фоновое заболевание: тромбоз глубоких вен нижних конечностей.

Сопутствующий: ГБ III стадии, риск очень высокий. ИБС: ПИКС (2008). Постоянная тахисистолическая форма ФП. ХСН IIБ стадии, фракция выброса ЛЖ — 37% (по Тейхольцу). Двусторонний гидроторакс. Умеренная лёгочная гипертензия. Кардиальный цирроз печени. Хроническая болезнь почек 4 стадии (скорость клубочковой фильтрации (по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula — CKD-EPI) — 17,7 мл/мин/1,73 м²). БА средней степени тяжести, персистирующая, смешанного генеза, гормонозависимая.

Осложнение: асистолия 29.09.2023.

Согласно протоколу патолого-анатомического вскрытия был сформулирован следующий *патолого-анатомический диагноз:*

Основное заболевание: ИБС: крупноочаговый кардиосклероз нижней стенки ЛЖ и смежной части межжелудочковой перегородки (МЖП) (рис. 3); стенозирующий атеросклероз коронарных артерий сердца (3 степень, IV стадия, стеноз до 80%).

Сочетанное заболевание: тромбоз эмболия правой лёгочной артерии (организующийся пристеночный тромб в области бифуркации); тромбофлебит глубоких вен нижних конечностей.

Фоновые заболевания: ГБ, эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ. Кальциноз и стеноз аортального клапана. БА, ремиссия. Диффузно-очаговый пневмосклероз.

Осложнения коморбидных заболеваний: вторичная лёгочная гипертензия, "мускатный" фиброз печени, цианотическая индурация почек и селезенки, двусторонний гидроторакс, отёки подкожной клетчатки конечностей. Внутрисердечный тромбоз.

Изолированный некроз правого сердечного ушка. Миомаляция и перфорация стенки правого сердечного ушка. Организующийся гемоперикард (рис. 4). Острое общее венозное полнокровие внутренних органов.

Сопутствующие заболевания: атеросклероз аорты (3 степень, IV стадия).

Обсуждение

В представленном клиническом случае подчёркивается трудность прижизненного установления диагноза ИМ предсердий, особенно при наличии большого количества сопутствующих заболеваний. Диагноз ИМ ушка ПП был установлен только в ходе аутопсии. На ЭКГ пациента характерных для ИМ предсердий изменений в виде аномальной морфологии зубца Р, депрессии/элевации сегмента PR обнаружено не было ввиду наличия у пациента перманентной формы ФП. Однако на ЭКГ от 28.09.2023 можно чётко увидеть конфигурацию QRS в виде QS в III и aVF отведениях, что соответствует патолого-

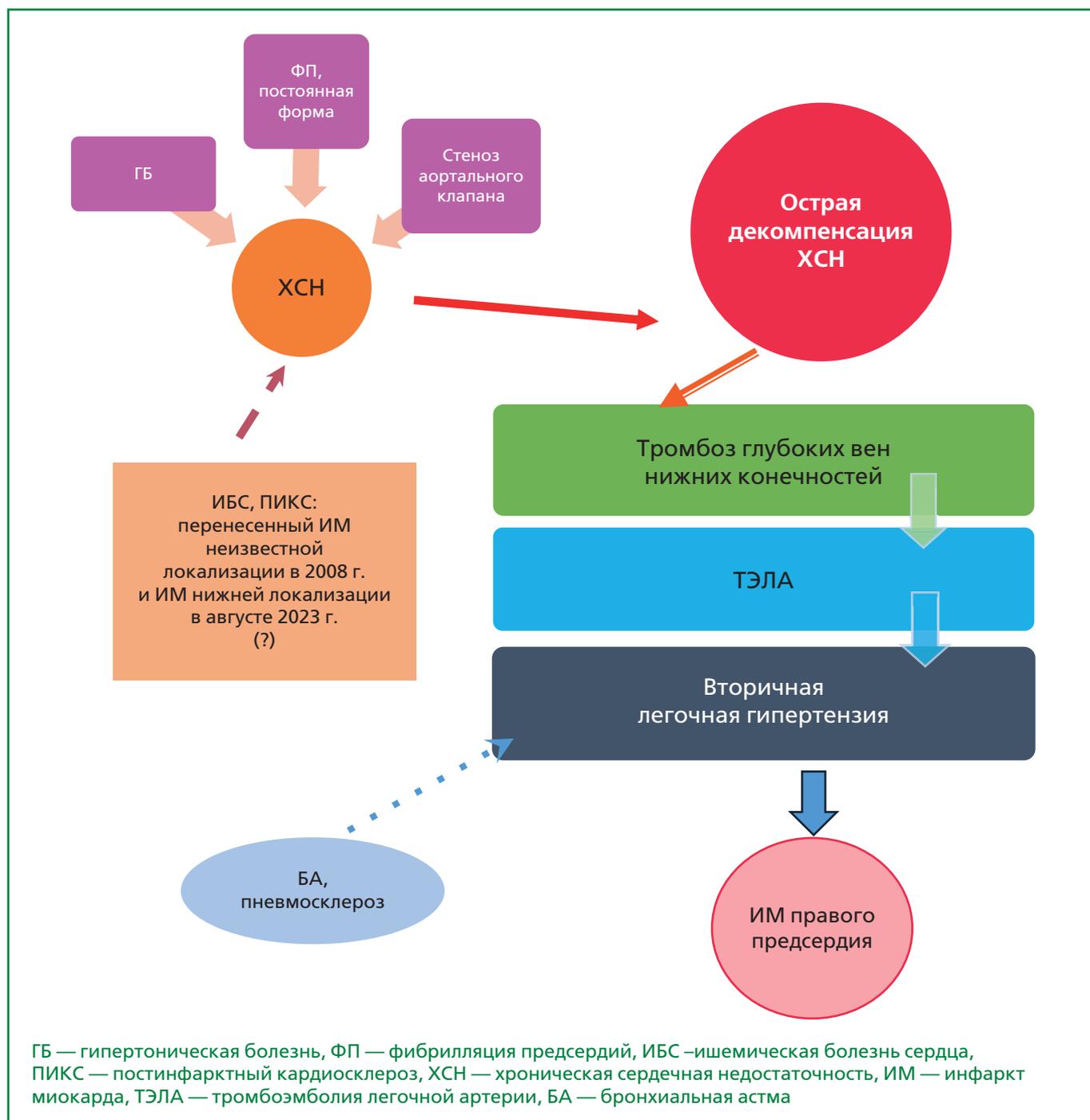


Рисунок 5. Звенья патогенеза ИМ правого предсердия в рассматриваемом клиническом случае.

анатомическому диагнозу — ИБС, крупноочаговый кардиосклероз нижней локализации. Этот основной патологоанатомический диагноз расходится с заключительным клиническим диагнозом (ТЭЛА) и недостаточно учитывался в картине заболевания. Тем более, что повышение уровня тропонина I с 40 нг/л 26.09.2023 до 402 нг/л 27.09.2023 могло послужить причиной дообследования в отношении ИМ желудочков. Вместе с тем такое повышение уровня тропонина I соответствовало диагностированной

у пациента ТЭЛА, а диагностические мероприятия, направленные на подтверждение диагноза ИМ желудочков, не были бы информативными. Показаний для проведения чреспищеводной ЭхоКГ у данного пациента не было, так как не имелось подозрений на ИМ предсердий, а сама процедура была невозможна в связи с тяжелым состоянием пациента.

Таким образом, для ИМ предсердий "краеугольным камнем" остаётся вопрос диагностики данного состояния с целью выработки дальнейшей тактики

ведения пациента с этой патологией. ИМ предсердий стоит считать иной формой заболевания по сравнению с ИМ желудочков, так как между этими клиническими состояниями имеются определённые различия в патогенезе, клинической картине, диагностике и прогнозе [5].

Представляют интерес звенья патогенеза в цепочке причин летального исхода у данного пациента, которые можно выстроить в определенном порядке. Ключевым звеном патогенеза следует считать ХСН, сформировавшуюся в результате ГБ, ИБС (ПИКС), стеноза аортального клапана и постоянной формы ФП. При этом дискуссионным остается вопрос о причине настоящей острой декомпенсации ХСН. Одной из возможных причин которой может быть ИМ желудочка, так как выявленные морфологические изменения организующегося характера в МЖП, прилежащей к нижней стенке ЛЖ, соответствуют небольшой давности перенесённого ИМ желудочка (вероятно, август 2023 г.). Острая декомпенсация ХСН послужила основой развития тромбоза глубоких вен нижних конечностей. В свою очередь ТЭЛА возникла вследствие тромбоза глубоких вен нижних конечностей и привела к развитию лёгочной гипертензии. Определенный вклад в формирование лёгочной гипертензии внесли БА с диффузно-очаговым пневмосклерозом. Лёгочная гипертензия в свою очередь привела к развитию ИМ предсердий (рис. 5). Однако заслуживает внимания и другой возможный вариант последовательности событий в описываемом клиническом случае. Как правило, ИМ ЛП сочетается с ИМ ЛЖ. Что касается ПП, то в данном случае можно предположить его сочетанность с ИМ ЛЖ, то есть с диагностированным при аутопсии перенесённым ИМ — крупноочаговым кардиосклерозом нижней стенки ЛЖ и смежной части МЖП. Смежная часть МЖП — это базальная часть перегородки, прилежащая к ПП и подтверждающая вовлечённость последнего к нижнему ИМ ЛЖ. Всё перечисленное относится к одному и тому же бассейну инфаркт-связанной правой коронарной артерии. Таким образом, можно предположить, что у данного пациента нижний ИМ, который произошёл, вероятно, в августе 2023 г. имел распространение вверх через базальную треть МЖП на ПП. Одной из возможных причин острой декомпенсации ХСН мог быть перенесённый ИМ неизвестной локализации в 2008 г. и ИМ нижней локализации, вероятно, в августе 2023 г. Острая деком-

пенсация ХСН привела к ТЭЛА и повышению давления в правых камерах сердца. Правый желудочек пациента интактный и сохранный; в ПП, поражённом ишемическим ИМ, перегрузка давлением привела к разрыву в некротизированной части ПП, что отразилось в патологоанатомическом диагнозе как изолированный некроз правого сердечного ушка с миомаляцией и перфорацией стенки правого сердечного ушка.

Безусловно, трудно выделить единственно правильную теорию развития событий, поэтому предложенные выше варианты танатогенеза являются одинаково возможными.

Также необходимо отметить, что одной из важных особенностей острого ишемического повреждения предсердий является трансмуральное поражение миокарда вследствие малой толщины стенки предсердий, что приводит к миомаляции и перфорации стенки предсердий [10]. Однако нарушение гемодинамики и тампонада перикарда при ИМ предсердий развиваются медленнее, чем при ИМ желудочков. 15% пациентов с разрывом предсердия живут дольше 24 ч (при разрыве желудочков ~2% пациентов), соответственно, при раннем выявлении хирургическая коррекция потенциально может спасти жизнь пациентов [11]. Поэтому своевременная прижизненная диагностика ИМ предсердий смогла бы обеспечить формирование "терапевтического окна" — временного периода, внутри которого с наибольшей эффективностью могли бы проводиться терапевтические мероприятия, направленные на спасение жизни пациента.

Заключение

Клинический случай демонстрирует важность остороженности врача в отношении ИМ предсердий и поднимает проблему специфической диагностики данного состояния. Перечисленные вопросы являются перспективным направлением научных изысканий в современной кардиологии для дальнейшего комплексного изучения этой проблемы и разработки общепризнанных рекомендаций по диагностике и лечению ИМ предсердий.

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

References / Литература

1. Young EW, Koenig A. Auricular infarction. *Am Heart J.* 1944;28(3):287-94. DOI:10.1016/S0002-8703(44)90088-8.
2. Lu ML, De Venecia T, Patnaik S, Figueredo VM. Atrial myocardial infarction: A tale of the forgotten chamber. *Int J Cardiol.* 2016;202:904-9. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.10.070.
3. Lazar EJ, Goldberger J, Peled H, et al. Atrial infarction: diagnosis and management. *Am Heart J.* 1988;116(4):1058-63. DOI:10.1016/0002-8703(88)90160-3.
4. Gardin JM, Singer DH. Atrial infarction. Importance, diagnosis, and localization. *Arch Intern Med.* 1981;141(10):1345-8. DOI:10.1001/archinte.141.10.1345.
5. Ventura T, Colantonio D, Leocata P, et al. Isolated atrial myocardial infarction: pathological and clinical features in 10 cases. *Cardiologia.* 1991;36(5):345-50.
6. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al; ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J.* 2019;40(3):237-69. DOI:10.1093/eurheartj/ehy462.
7. Liu CK, Greenspan G, Piccirillo RT. Atrial infarction of the heart. *Circulation.* 1961;23:331-8. DOI:10.1161/01.cir.23.3.331.
8. Nielsen FE, Andersen HH, Gram-Hansen P, et al. The relationship between ECG signs of atrial infarction and the development of supraventricular arrhythmias in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1992;123(1):69-72. DOI:10.1016/0002-8703(92)90748-k.
9. Yildiz SS, Keskin K, Avsar M, et al. Electrocardiographic diagnosis of atrial infarction in patients with acute inferior ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Cardiol.* 2018;41(7):972-7. DOI:10.1002/clc.22987.
10. Cunningham KS, Chan KL, Veinot JP. Pathology of isolated atrial infarction: case report and review of the literature. *Cardiovasc Pathol.* 2008;17(3):183-5. DOI:10.1016/j.carpath.2007.05.002.
11. Bocharov AV, Kartashova ED, Popov LV, et al. Non-invasive diagnosis of atrial infarction. *Bashkortostan Medical Journal.* 2021;16(5):48-51 (In Russ.) [Бочаров А.В., Карташова Е.Д., Попов Л.В. и др. Неинвазивная диагностика инфаркта предсердий. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2021;16(5):48-51].

Сведения об Авторах/About the Authors

Корнев Николай Игоревич [Nikolay I. Kornev]

ORCID 0009-0008-9442-8273

Переверзева Кристина Геннадьевна [Kristina G. Pereverzeva]

eLibrary SPIN 4995-1465, ORCID 0000-0001-6141-8994

Якушин Сергей Степанович [Sergey S. Yakushin]

eLibrary SPIN 7726-7198, ORCID 0000-0002-1394-3791

Глуховец Илья Борисович [Ilya B. Glukhovets]

eLibrary SPIN 5261-5174, ORCID 0000-0003-1435-4865

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Многососудистое стентирование коронарных артерий, осложненное тромбозами стентов на фоне наследственной тромбофилии: клинический случай

Сафиуллина З. М.¹, Межонов Е. М.^{1,2*}, Вятчинина С. В.², Вялкина Ю. А.¹, Серещева А. Х.²

¹Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

²Областная клиническая больница № 1, Тюмень, Россия

Актуальной проблемой остается определение роли и значения полиморфизма генов, кодирующих компоненты свертывающей и противосвертывающей системы крови, в увеличении риска развития инфаркта миокарда и его тромботических осложнений, в том числе связанных с проведением стентирования коронарных артерий. Представлен клинический случай пациента с многососудистым поражением коронарных артерий и наличием наследственной тромбофилии – полиморфизма генов тромбофилии (гетерозигота *F13*, *ITGA2*), что сопровождалось драматической динамикой рецидивирующих тромбозов стентов, развившимся повторным инфарктом миокарда на фоне проводимой тройной и в последующем двойной антитромботической терапии. Повторный тромбоз диктовал необходимость проведения хирургической реваскуляризации – коронарного шунтирования. В многофакторный характер развития тромбоза стентов могут вносить вклад и наследственные тромбофилические состояния, что может затруднять как диагностику причин данного осложнения, так и выбор вариантов антиагрегантной и антикоагулянтной терапии, что особенно актуально в условиях ограниченного временного фактора в случае развития острого тромбоза стентов. К факторам риска тромбоза стента в описанном клиническом случае относятся наследственная тромбофилия, многососудистое поражение коронарных артерий с вовлечением ствола левой коронарной артерии, множественная имплантация стентов, перенесенный инфаркт миокарда, повторная реваскуляризация. Выявлен ряд вариантов мутаций генов, ответственных за повышение риска тромбообразования, которые могут иметь различное клиническое значение, в то же время с точки зрения генетического полиморфизма полностью исключить такое влияние не представляется возможным. Относительно выбора антитромботической терапии в группе пациентов с врожденными тромбофилиями, рецидивирующими или рефрактерными к лечению тромбозов неизвестной этиологии, редкими локализациями тромбов данных рандомизированных клинических исследований об эффективности прямых пероральных антикоагулянтов в настоящее время недостаточно, поэтому варфарин остается препаратом выбора для лечения этой особой группы пациентов. Диагностика наследственных тромбофилических состояний влияет на выбор рациональной терапии и вторичной профилактики тромботических осложнений.

Ключевые слова: клинический случай, стентирование коронарных артерий, факторы риска тромбозов, наследственная тромбофилия, инфаркт миокарда, аортокоронарное шунтирование, варфарин, антитромботическая терапия.



Для цитирования: Сафиуллина З. М., Межонов Е. М., Вятчинина С. В., Вялкина Ю. А., Серещева А. Х. Многососудистое стентирование коронарных артерий, осложненное тромбозами стентов на фоне наследственной тромбофилии: клинический случай. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(6):669-678. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3070. EDN UDPPSP

Multivessel coronary artery stenting complicated by stent thrombosis in the setting of hereditary thrombophilia: a clinical case

Safiullina Z. M.¹, Mezhonov E. M.^{1,2*}, Viatchinina S. V.², Vyalkina Yu. A.^{1,2}, Sereshcheva A. Kh.²

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

²Regional clinical hospital №1, Tyumen, Russia

An urgent issue remains to determine the role and significance of gene polymorphism encoding components of the blood coagulation and anticoagulation system in increasing the risk of myocardial infarction and its thrombotic complications, including those associated with coronary artery stenting. This article presents a clinical case of a patient with multivessel coronary artery disease and hereditary thrombophilia – polymorphism of thrombophilia genes (heterozygote *F13*, *ITGA2*). This condition was accompanied by dramatic progression of recurrent stent thrombosis and recurrent myocardial infarction, despite ongoing triple and subsequently dual antithrombotic therapy. Repeated thrombosis necessitated surgical revascularization via coronary artery bypass surgery. Hereditary thrombophilic conditions may contribute to the multifactorial nature of stent thrombosis development, complicating both the diagnosis of its causes and the choice of antiplatelet and anticoagulant therapy options, especially given the limited time frame in cases of acute stent thrombosis. Risk factors for stent thrombosis in this clinical case include hereditary thrombophilia, multivessel coronary artery disease involving the left main coronary artery, multiple stent implantation, myocardial infarction, and repeated revascularization. A number of gene mutations associated with an increased risk of thrombosis were identified, which may have varying clinical significance. However, from the perspective of genetic polymorphism, it is not possible to completely rule out their influence. Regarding the choice of antithrombotic therapy in patients with congenital thrombophilia, recurrent or treatment-resistant thromboses of unknown etiology, rare blood clots localization, randomized clinical trials on the efficacy of direct oral anticoagulants remain insufficient. Therefore, warfarin remains the treatment of choice for this specific group of patients. Diagnosis of hereditary thrombophilic conditions influences the choice of rational therapy and secondary prevention of thrombotic complications.

Keywords: clinical case, coronary artery stenting, thrombosis risk factors, hereditary thrombophilia, myocardial infarction, coronary artery bypass grafting, warfarin, antithrombotic therapy.

For citation: Safiullina Z. M., Mezhonov E. M., Viatchinina S. V., Vyalkina Yu. A., Sereshcheva A. Kh. Multivessel coronary artery stenting complicated by stent thrombosis in the setting of hereditary thrombophilia: a clinical case. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(6):669-678. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3070. EDN UDPPSP

Введение

Наряду с традиционными модифицируемыми и немодифицируемыми факторами риска, у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) достаточно часто выявляются генетически обусловленные тромбофилические состояния [1, 2]. Актуальной проблемой остается определение роли и значения полиморфизма генов, кодирующих компоненты свертывающей и противосвертывающей системы крови, в увеличении риска развития инфаркта миокарда (ИМ) и его осложнений, в том числе связанных с проведением стентирования коронарных артерий (КА) [3].

Представляется актуальным представление клинического случая пациента с многососудистым поражением КА, осложненным неоднократными тромбозами стентов, развившимся повторным ИМ на фоне наследственной тромбофилии — полиморфизма генов тромбофилии: гетерозигота *F13*, *ITGA2*.

Описание клинического случая

Пациент Х., 1970 г.р., находился в стационаре областной клинической больницы № 1 с 26.08.2022 по 27.09.2022.

Из анамнеза заболевания следует, что ИБС манифестировала в марте 2020 г. клинической картиной нестабильной стенокардии. Выполнена экстренная коронароангиография (КАГ), выявлено многососудистое поражение КА (протяжённый стеноз передней нисходящей артерии (ПНА) после отхождения первой диагональной артерии (ДА) до 90%, стеноз проксимальной трети первой ДА до 60%, стеноз средней трети правой коронарной артерии (ПКА) до 95%). Проведена транслюминальная баллонная ангиопластика (ТБКА) со стентированием ПКА, рекомендовано проведение ТБКА со стентированием ПНА и ДА в плановом порядке, которое выполнено в августе 2020 г.

22.07.2022 перенёс острый крупноочаговый ИМ передне-боковой стенки левого желудочка (ЛЖ). В стационаре по месту жительства при проведении КАГ выявлен стеноз 60% ствола левой коронарной артерии (ЛКА) в дистальной части с переходом на устье ПНА, стеноз в устье ПНА 80% с переходом на стент проксимального сегмента, признаки окклюзии в стенке ДА от устья, рестеноза в стенке ПКА нет. Пациенту было рекомендовано проведение чрескож-

ного коронарного вмешательства (ЧКВ) ствола ЛКА в плановом порядке через 1 мес. после перенесенного острого ИМ в условиях областной клинической больницы № 1. В исследованиях от 22.07.2022 в общем анализе крови отмечается нейтрофильный лейкоцитоз до $13,45 \times 10^9$ /л, тромбоциты — 340×10^9 /л, гемоглобин — 140 г/л, тропонин I — 812 нг/л, фибриноген — 3,14 г/л, международное нормализованное отношение (МНО) — 1,05, протромбиновый индекс — 92%, холестерин липопротеинов низкой плотности — 2,48 ммоль/л, креатинин — 81 мкмоль/л, СКФ (СКД-EPI) 96 мл/мин/1,73 м².

При поступлении в областную клиническую больницу № 1 наблюдалась стенокардия напряжения III функционального класса. В течение нескольких лет — гипертоническая болезнь с максимальными цифрами артериального давления до 190/100 мм рт.ст., на фоне проводимой терапии целевой уровень АД достигнут. Нарушения ритма сердца, острое нарушение мозгового кровообращения, сахарный диабет отрицает. Не курит в течение 2 лет, ранее курил в течение длительного времени, индекс курения 21. Амбулаторно принимал клопидогрел 75 мг/сут., ацетилсалициловую кислоту 100 мг/сут., спиронолактон 25 мг/сут., периндоприл 2 мг/сут., метопролол 25 мг/сут., аторвастатин 80 мг/сут., изосорбида мононитрат 80 мг/сут. На фоне получаемой терапии сохранялись жалобы на давящую боль за грудиной при незначительных физических нагрузках, проходящую в покое или в течение 2-3 мин после приема нитроглицерина.

Объективный статус при поступлении: масса тела — 104 кг, рост — 182 см, индекс массы тела — 31,4 кг/м². Общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы физиологической окраски, чистые. Периферических отеков нет. Частота дыхательных движений — 14 в минуту. Сатурация — 99%. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота сердечных сокращений — 60 в минуту. Артериальное давление на правой руке 120/70 мм рт.ст. Тоны сердца ясные, ритмичные. Шумы сердца не выслушиваются. Пульсация на периферических артериях определяется. Живот мягкий, безболезненный. Селезенка не пальпируется. Печень по краю реберной дуги, безболезненная.

При поступлении 26.08.2022 общий анализ мочи без особенностей, скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI) — 105 мл/мин/1,73 м², холестерин липопротеинов низкой плотности — 1,32 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности — 0,77 ммоль/л, триглицериды —

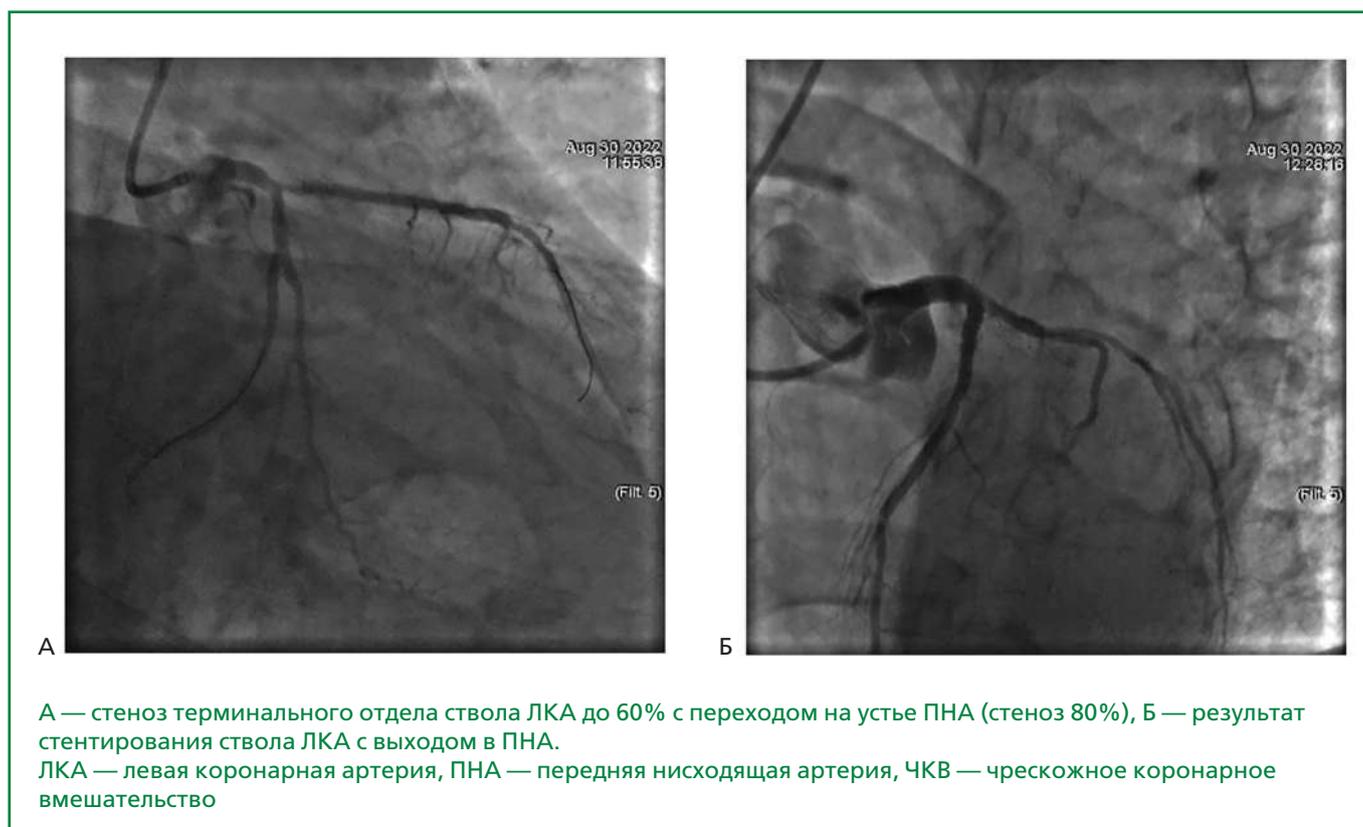


Рисунок 1. Индексное ЧКВ пациента от 30.08.2022.

0,61 ммоль/л, МНО — 1,01. В общем анализе крови от 26.08.2022 отмечается нейтрофильный лейкоцитоз до $11,9 \times 10^9$ /л, тромбоцитоз — 537×10^9 /л, гемоглобин — 136 г/л. Электрокардиография (ЭКГ) от 26.08.2022: ритм синусовый 73 в минуту, нарушение процессов реполяризации по передне-боковой стенке ЛЖ в виде инверсии зубцов Т. По данным эхокардиографии от 17.08.2022 гипокинез передне-боковых сегментов миокарда ЛЖ, фракция выброса (ФВ) ЛЖ — 58%.

На фоне двойной антитромбоцитарной терапии клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой 30.08.2022 в плановом порядке проведено ТБКА со стентированием ствола ЛКА с выходом в ПНА (1 стент 4,0-20 мм с лекарственным покрытием (эверолимус) без технических трудностей, достигнут кровоток по шкале TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) 3, диссекции в зоне стентирования нет, боковые ветви не скомпрометированы (рис. 1). На ЭКГ, зарегистрированной после проведения ЧКВ, ритм синусовый 71 в минуту, в сравнении с ЭКГ от 26.08.2022 улучшение процессов реполяризации по верхушечно-боковой стенке левого желудочка (слабоположительные зубцы Т). Через 2 ч после проведенного вмешательства пациент отметил появление интенсивной давящей боли за грудиной, по ЭКГ подъем сегмента ST до 2 мм в отведениях I, aVL, V1-V2. В экстренном порядке проведена ангиография (рис. 2А), вы-

явлена тромботическая окклюзия *in stent* ствола ЛКА, ПНА (кровоток TIMI 0), пристеночный дефект контрастирования в устье огибающей артерии (ОА) до 90% (кровоток TIMI 1). Консилиумом принято решение о переводе пациента на тикагрелор, дана нагрузочная доза 180 мг. Выполнена тромбэкстракция (фрагменты "красного" тромба), восстановление антеградного кровотока по ПНА и ОА TIMI 2-3. Множественные дефекты контрастирования *in stent* в стволе ЛКА, ПНА, ОА. Проведено ТБКА со стентированием ствола ЛКА и ПНА (стент 4,0-24 мм с лекарственным покрытием (эверолимус). При контроле множественные дефекты контрастирования в стентированных артериях (острый ретромбоз). Консилиумом у операционного стола принято решение о незамедлительной инфузии эптифибатида по схеме (двукратный болюс 180 мкг/кг внутривенно с одновременным введением через инфузomat 2 мкг/кг/мин в течение 24 ч). Выполнено "прижатие" пристеночных дефектов контрастирования *in stent* ствола ЛКА и ПНА баллонами системы доставки с экспозицией раздутого баллона 40 сек. При контроле дефектов контрастирования *in stent* ствола ЛКА, ПНА нет, дефект контрастирования в устье ОА, стенозирующий просвет до 80%. Принято решение о переходе в бифуркационную методику стентирования ствола ЛКА техникой "Т", проведено ТБКА со стентированием ОА (стент 4,0-24 мм с лекарственным покрытием на биодеградируемом

Таблица. Исследование генетических полиморфизмов

№	Наименование исследования	Результаты
		Генотип
1	F2:20210 G>A	GG
2	F5:1691 G>A (Arg506Gln)	GG
3	F7:10976 G>A (Arg353Gln))	GG
4	F13: G>A (Val34Leu)	TT
5	FGB:-455 G>A	GG
6	ITGA2: 807 C>T (Phe224Phe)	TT
7	ITGB3: 1656 T>C (Leu33Pro)	TT
8	SERINE1 (PAI-1): -675 5G>4G	5G 5G

полимере (сиролимус). При контроле артерии проходимы, кровотоков TIMI 3.

Отмечалось повышение тропонина I до 15,5 нг/л от 30.08.2022 с дальнейшей динамикой – 7283 нг/л от 31.08.2022. На ЭКГ от 31.08.2022 ритм синусовый 65 в минуту, нарушение процессов реполяризации по передне-перегородочной стенке ЛЖ в виде двухфазных зубцов T, по верхушечно-боковой стенке в виде инверсии зубцов T.

Эхокардиография от 31.08.2022: митральный клапан – створки тонкие, размер основания аорты – 2,2 см, аортальный клапан – створки тонкие, пиковый градиент давления – 6,8 мм рт.ст., конечный диастолический размер ЛЖ – 5,5 см, конечный систолический размер ЛЖ – 4,1 см, конечно-диастолический объем – 145 мл, конечно-систолический объем – 77 мл, ударный объем – 67 мл; ФВ ЛЖ – 46% (Simpson); толщина межжелудочковой перегородки в диастолу – 1,1 см; толщина задней стенки ЛЖ – 1,1 см, диффузный гипокинез стенок.

02.09.2022 вновь рецидив ангинозного болевого синдрома, по ЭКГ элевация сегмента ST до 1 мм по передне-боковой стенке ЛЖ, депрессии сегмента ST до 1,5 мм по нижней стенке. В экстренном порядке проведена ангиография (рис. 2Б), выявлен тромбоз в стентах ПНА, выполнена тромбэкстракция (фрагменты "красного" тромба), достигнуто восстановление антеградного кровотока TIMI 2-3, в то же время отмечается частичная миграция тромба в дистальные (терминальные) отделы ПНА (от аспирации из дистальных отделов решено отказаться). С учетом рецидива тромбоза стента в стволе ЛКА начато введение эптифибатида по схеме. В зону тромбоза от среднего отдела ПНА до устья ПНА имплантированы стенты 3,0-28 мм и 3,5-33 мм с лекарственным покрытием (эверолимус). При контроле – ствол ЛКА и ПНА проходимы (за исключением терминального отдела ПНА), кровоток TIMI 3. 03.09.2022 через 20 мин после окончания инфузии эптифибатида, продолжавшейся в течение 12 ч, вновь рецидив ангинозного болевого синдрома, элевация сегмента ST по передне-боковой стенке ЛЖ, проведена экстренная КАГ,

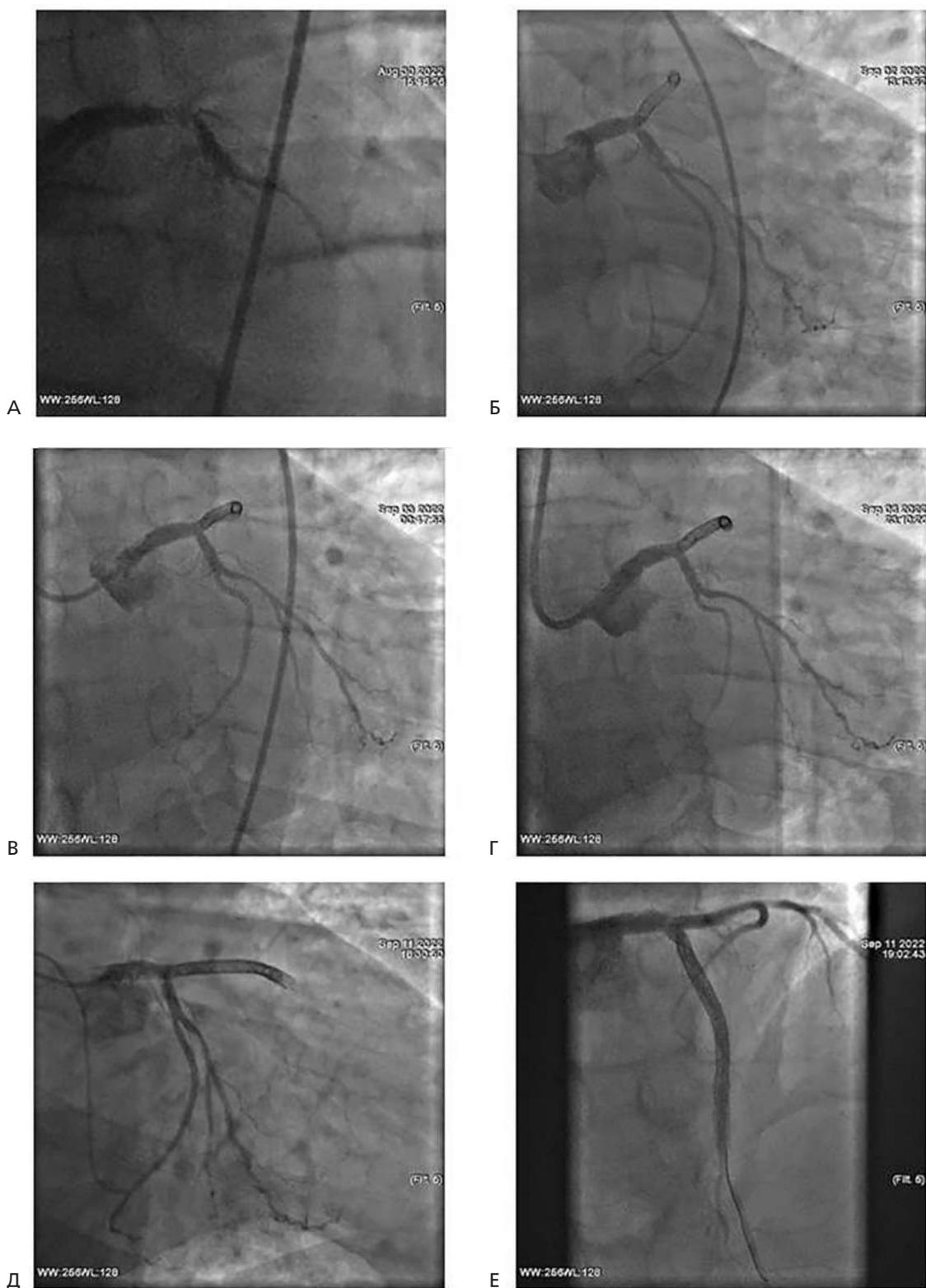
выявлена тромботическая окклюзия *in stent* ПНА (рис. 2В), выполнена тромбэкстракция, восстановление антеградного кровотока TIMI 2-3, остаточный стеноз 95%, после проведения ТБКА со стентированием ПНА (стент 3,0-48 мм с лекарственным покрытием на биodeградируемом полимере (сиролимус) отмечался кровоток TIMI 3. Начата инфузия эптифибатида (по схеме) в течение 24 ч, вводились парентеральные антикоагулянты. С учетом неоднократного тромбоза стентов ПНА на фоне двойной антитромбоцитарной терапии ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом, а затем в комбинации с тикагрелором дежурным врачом принято решение о смене антитромбоцитарного препарата на прасугрел по жизненным показаниям.

В динамике отмечено снижение уровня тропонина I до 1025 нг/л (02.09.2022).

В общем анализе крови от 03.09.2022 лейкоцитоз – $19,95 \times 10^9$ /л, тромбоцитоз 685×10^9 /л. В динамике вновь нарастание маркеров миокардиального повреждения, уровень тропонина I составил 5951 нг/л (03.09.2022).

На фоне терапии эноксапаринном 1 мг/кг 2 раза в сут., ацетилсалициловой кислотой 100 мг/сут. и прасугрелом 10 мг/сут. 06.09.2022 возник рецидив ангинозного болевого синдрома, при проведении ангиографии (рис. 2Г) отмечалась тромботическая окклюзия *in stent* ПНА от устья, ОА. Выполнены тромбэкстракция и ТБКА со стентированием ПНА (стент 3,5-44 мм с лекарственным покрытием на биodeградируемом полимере (сиролимус), при контроле множественные дефекты контрастирования в стентированных сегментах ПНА (острый ретромбоз), начата инфузия эптифибатида (по схеме). При контроле после введения второго болюса эптифибатида дефектов контрастирования не отмечалось. В общем анализе крови от 07.09.2022 лейкоцитоз $18,72 \times 10^9$ /л, гипохромная анемия легкой степени (гемоглобин 118 г/л), тромбоцитоз 845×10^9 /л (этот уровень являлся максимальным за период госпитализации).

Учитывая рецидивирование тромбоза с целью исключения коагулопатии проведено дополнительное обследование, по лабораторным данным от



А — тромботическая окклюзия *in stent* ствола ЛКА, ПНА (30.08.2022), Б — тромбоз *in stent* ПНА (02.09.2022), В — тромботическая окклюзия *in stent* ПНА (03.09.2022), Г — тромботическая окклюзия *in stent* ПНА от устья, ОА (06.09.2022), Д — тромбоз *in stent* ПНА, ОА (11.09.2022), Е — эндоваскулярная реканализация и тромбаспирация из ствола ЛКА, ОА и ПНА (11.09.2022).
ЛКА — левая коронарная артерия, ОА — огибающая артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия

Рисунок 2. Коронароангиограмма пациента.

07.09.2022 дефицит естественных антикоагулянтов исключен (протеин С – 89%, протеин S – 73%, антитромбин III – 78%), однако выявлен пограничный уровень волчаночного антикоагулянта 1,25 в скрининговом исследовании. Проведено исследование факторов свертывания крови 07.09.2022: фибриноген – 60 мг/дл, пламиноген – 60%, фактор Виллебранда – 271%, фактор VIII – 111%, фактор IX – 98%.

07.09.2022 – антитела к кардиолипину и антитела классов (IgG, IgM, IgA) к бета-2-гликопротеину I в пределах референсных значений 5,7 и 4,47 МЕ/мл соответственно.

Для исключения коагулопатии в рамках паранеопластического синдрома 07.09.2022 проведена компьютерная томография органов грудной и брюшной полостей (в том числе в режиме ангиографии для оценки наличия возможных тромботических осложнений), головного мозга, по результатам которых данных за очаговые изменения не получено. 08.09.2022 при исследовании генетического полиморфизма (табл.) выявлен полиморфизм генов тромбофилии – гетерозигота *F13*, *ITGA2*. При исследовании мутации *V617F* в 14 экзоне *JAK-2* киназы от 12.09.2022 мутантной формы гена не обнаружено, *BCR/ABL t (9;22)* от 13.09.2022 молекулярный ответ не выявлен.

08.09.2022 пациент консультирован гематологом, поставлен диагноз: носитель полиморфизма генов тромбофилии: гетерозигота *F13*, *ITGA2*. Вторичная полицитемия. Вторичный тромбоцитоз, вторичная коагулопатия. При анализе миелограммы от 12.09.2022 расширен гранулоцитарный росток, повышено количество мегакариоцитов, препарат нормоклеточный, атипичных клеток нет. При иммунофенотипировании образца костного мозга данных за острый лейкоз и моноклональную В-клеточную лимфопрлиферацию не выявлено.

Учитывая рецидивирующие тромбозы стентов на фоне антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии, документы направлены 07.09.2022 на консультацию в ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава России с целью определения дальнейшей тактики ведения (вариантов антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии), уточнения возможного варианта коагулопатии и необходимости специфической терапии.

08.09.2022 рецидив ангинозного болевого синдрома, транспортирован в ангиоблок, подтвержден тромбоз стента в ПНА, выполнена тромбэкстракция, ТБКА со стентированием ПНА (стент 3,5-48 мм с лекарственным покрытием на биodeградируемом полимере (сиролимус), начато введение эптифибатиды по схеме.

08.09.2022 консультантом ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава России рекомендовано продолжить двойную антиагрегантную терапию ацетилсалициловой кислотой и прасугрелом, про-

водить инфузию нефракционированного гепарина (НФГ) с поддержкой уровня активированного частичного тромбопластинового времени в 1,5-2 раза выше референтных значений на протяжении 2 сут., через 2 сут. при отсутствии признаков рецидивирующего тромбоза инициировать терапию варфарином с последующим прекращением инфузии НФГ при достижении МНО выше 2,0. Продолжение тройной антитромботической терапии до 3 мес. с включением варфарина под контролем МНО, ацетилсалициловой кислоты, дезэскалация терапии дезагрегантами с переходом с прасугрела на клопидогрел. Через 3 мес. под контролем коагулограммы рекомендован переход на двойную антитромботическую терапию (варфарин и клопидогрел). В случае повторного тромбоза было рекомендовано выполнение коронарного шунтирования (КШ).

С 09.09.2022 пациент переведен на НФГ под контролем активированного частичного тромбопластинового времени. На фоне продолжения двойной антитромбоцитарной терапии и инфузии НФГ 11.09.2022 рецидив ангинозного болевого синдрома, транспортирован в ангиоблок, тромбоз стентов в ПНА, ОА (рис. 2Д). Консилиумом у операционного стола принято решение о выполнении операции КШ, в качестве временной меры поддержки питания миокарда решено выполнить эндоваскулярную реканализацию и тромбаспирацию из ствола ЛКА, ОА и ПНА без имплантации стентов (рис. 2Е) с последующим переводом пациента в открытую операционную для аорто-маммаро-коронарного шунтирования.

11.09.2022 выполнено оперативное лечение – КШ в экстренном порядке на фоне ИМ передне-верхушечно-боковой стенки левого желудочка в условиях искусственного кровообращения: аортокоронарное шунтирование – интермедиарная артерия и ОА (аутовеной), маммарно-коронарное шунтирование – передняя межжелудочковая ветвь (левая внутренняя грудная артерия). Кровопотеря во время оперативного лечения составила 250 мл, с заместительной целью пациенту проводились трансфузии компонентов крови.

12.09.2022 в связи с развитием острой ишемии вследствие тромбэмболических осложнений, вероятно, ассоциированных с установкой артериальных катетеров, было выполнено оперативное вмешательство – тромбэмболэктомия из артерий левой верхней конечности.

Во время госпитализации на фоне ангинозных приступов с 30.08.2022 на электрокардиограмме признаки острого передне-бокового ИМ с положительной ускоренной динамикой на фоне реваскуляризации миокарда.

После хирургической реваскуляризации 11.09.2022 на фоне проводимой терапии по данным эхокардиографии от 23.09.2022 отмечалось увеличение ФВ ЛЖ до 52%.

Сформулирован следующий клинический диагноз:

Основной диагноз: ИБС. Постинфарктный кардиосклероз (22.07.2022). Состояние после ТБКА со стентированием ПКА (март 2020 г.). Состояние после ТБКА со стентированием ПНА и ДА (август 2020 г.). Состояние после ТБКА со стентированием ствола ЛКА (30.08.2022). Острый тромбоз стента от 30.08.2022. Состояние после ТБКА со стентированием ствола ЛКА, ПНА, ОА (30.08.2022). Подострый тромбоз стента от 02.09.2022. Состояние после ТБКА со стентированием ПНА (02.09.2022). Острый тромбоз стента от 03.09.2022. Состояние после ТБКА со стентированием ПНА (03.09.2022). Подострый тромбоз стента от 06.09.2022. Состояние после ТБКА со стентированием ПНА (06.09.2022). Подострый тромбоз стента от 08.09.2022. Состояние после ТБКА со стентированием ПНА (08.09.2022). Подострый тромбоз стента от 11.09.2022. Повторный ИМ 4b типа передне-верхушечно-боковой стенки левого желудочка от 30.08.2022-11.09.2022. Состояние после операции КШ в условиях искусственного кровообращения: аортокоронарное шунтирование – интермедиарная артерия и ОА (аутовеной), маммарно-коронарное шунтирование – передняя межжелудочковая ветвь (левая внутренняя грудная артерия) от 11.09.2022. ХСН IIa с умеренно сниженной ФВ ЛЖ, ФК III. Состояние после тромбэмболэктомии из артерий левой верхней конечности от 12.09.2022.

Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь III стадии, 3 степени, риск 4. Носитель полиморфизма генов тромбофилии: гетерозигота F13, ITGA2. Вторичная полицитемия: вторичный тромбоцитоз, вторичная коагулопатия.

Таким образом, у пациента Х., 1970 г.р. с клинической картиной ИБС (ангинозные приступы с 2020 г.) на фоне многососудистого поражения КА, состояния после ангиопластики ПКА в марте 2020 г. и ПНА, ДА в августе 2020 г. отмечалась дестабилизация течения заболевания: в июле 2022 г. пациент перенёс ИМ – при выполнении КАГ выявлялось прогрессирование атеросклеротического поражения КА с формированием стеноза ствола ЛКА. В связи с диагностированными изменениями на КАГ отсрочено (30.08.2022) выполнены ангиопластика и стентирование ствола ЛКА, ПНА. В последующем регистрировались повторные тромбозы стентов, проводились повторные вмешательства 30.08.2022, 02.09.2022, 03.09.2022, 06.09.2022, 08.09.2022, суммарно 5 случаев тромбоза стента, суммарно пациенту имплантировано 9 стентов. Антитромботическая терапия включала эноксапарин, НФГ, ацетилсалициловую кислоту, клопидогрел с переходом на тикагрелор и затем на прасугрел, повторно вводились блокаторы гликопротеиновых рецепторов 2b/3a (эптифибатид) по схеме.

В послеоперационном периоде пациенту рекомендовано продолжить терапию: ацетилсалицило-

вая кислота 100 мг на 3 мес., клопидогрел 75 мг в течение года после аорто-маммаро-коронарного шунтирования, варфарин (МНО 2,0-3,0) длительно. На фоне антитромботической терапии назначались ингибитор протонной помпы (пантопразол 20 мг/сут.), ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (периндоприл 5 мг/сут.), антагонист минералокортикоидных рецепторов (эплеренон 50 мг/сут.), бета-блокатор (бисопролол 5 мг/сут.), статин (аторвастатин 80 мг/сут.).

Обсуждение

Тромбоз стента обусловлен многими факторами, включая сопряженные как с самим пациентом, так и с характером поражения КА, процедурой и техникой ЧКВ [4, 5]. Независимо от характеристик ЧКВ и связанных с ним процедурных факторов, пациент, вероятно, является самым непредсказуемым фактором риска тромбоза стента.

Согласно современным данным, распространённость тромбоза стента составляет 0,87-2,2% [6]. Следует подчеркнуть, что развитие острого коронарного синдрома патогенетически ассоциируется с более высокой частотой тромбоза стента после ЧКВ в сравнении с пациентами со стабильной ИБС [7]. По данным некоторых регистров, частота развития тромбоза стента составляет до 0,4-0,6% в год [8, 9]. В раннем исследовании стентирования при остром коронарном синдроме STENTIM I тромбозы стента происходили преимущественно в первые 7 дней (50% случаев в первые 48 ч. после стентирования) [10].

Тромбоз стента представляет собой многофакторный процесс, включающий различные механизмы. Среди причин и факторов риска тромбоза стента выделяют непосредственно связанные с техникой и процедурой выполнения инвазивного вмешательства, ассоциированные с состоянием пациента, характером поражения КА. Среди факторов риска тромбоза стента, связанных с техникой выполнения инвазивной процедуры, выделяют следующие: неправильное расположение стента, неполное раскрытие стента, резидуальная диссекция, феномен замедленного или отсутствующего кровотока после стентирования slow flow/no reflow, имплантация множественных стентов и стентов большой длины, методика crush бифуркационного стентирования и т. д. [11-13]. Факторы, влияющие на развитие тромбоза стента, также связаны с характером поражения КА: многососудистое поражение, тотальная хроническая окклюзия, бифуркационные поражение и т. д. [12, 13]. К факторам, ассоциированным с состоянием пациента, относятся наследственные тромбофилии, генетическая резистентность к клопидогрелу, острый коронарный синдром, сахарный диабет, пожилой возраст, хроническая сердечная недостаточность с низкой ФВ ЛЖ и т. д. [14-16].

В одной из немногочисленных работ, оценивающих влияние наследственных нарушений свертываемости крови на генез тромбоза стента, D. Zavalloni и соавт. была оценена распространенность мутации фактора V Лейдена *G1691A*, мутации фактора II (протромбина) *G20210A* и гомозиготного полиморфизма метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR, внутриклеточный фермент, участвующий в превращении гомоцистеина в метионин) *C677T* у пациентов с тромбозом стента [16]. Распространенность вышеупомянутых вариаций генов была изучена у 127 пациентов: 50 из них поступили по поводу тромбоза стента и 77 пациентов ранее лечились с помощью ЧКВ без развития тромбоза стента. В 28% случаев пациенты с тромбозом стента были носителями по крайней мере 1 вариации гена. Распространенность мутации фактора V Лейдена *G1691A* (отношение шансов (ОШ)=0,64; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,04-10,5), мутации фактора II *G20210A* (ОШ=0,63; 95% ДИ 0,12-3,28) и гомозиготного полиморфизма MTHFR *C677T* (ОШ=1,13; 95% ДИ 0,47-2,72) существенно не различалась между пациентами с тромбозом стента и без него. Модель логистической регрессии не показала значимой связи между вариациями гена и тромбозом стента (ОШ=0,61; 95% ДИ 0,24-1,60; $p=0,32$). Несмотря на то, что значимой связи между изученными вариациями гена и тромбозом стента обнаружено не было, выявление высокой распространенности по крайней мере 1 генной аномалии у такой редкой подгруппы пациентов позволило сделать важный вывод, что скрининг на тромбофилию может быть оправдан в случаях развития тромбоза стента [16].

В работе А.А. Березовской и соавт. носительство варианта 34V гена *F13A1*, кодирующего А-субъединицу фактора свертывания 13, предрасполагало к возобновлению клинических проявлений ИБС после ЧКВ [17]. Работы, исследующие развитие тромбозов стентов или тромбоза шунтов у пациентов с ИБС на фоне наследственных тромбофилий, крайне немногочисленны, и они в основном ограничиваются описанием клинических случаев [18, 19]. Согласно европейским рекомендациям по реваскуляризации миокарда, решение об экстренной операции или ЧКВ рекомендовано принимать кардиокомандой, основываясь на возможности реваскуляризации, объеме миокарда в зоне риска, сопутствующих заболеваниях, клиническом статусе (класс рекомендаций I, уровень доказательности C) [20].

К факторам риска тромбоза стента у пациента в описанном клиническом случае относятся врожденная тромбофилия, многососудистое поражение КА с вовлечением ствола ЛКА, множественная имплантация стентов, перенесенный ИМ, повторная реваскуляризация.

Ангиографические результаты исследования пациента после имплантации стента 30.08.2022 считались оптимальными. Согласно клиническим реко-

мендациям, внутрисосудистая визуализация может быть рассмотрена при проведении ЧКВ, в то же время не существует рекомендаций, определяющих показания к внутрисосудистой визуализации КА класса рекомендаций IIa и уровне доказательности выше A [21]. Авторы не могут отрицать возможный факт ультразвуковых недостатков стентирования вследствие отсутствия внутрисосудистой визуализации в качестве ограничения данного наблюдения, однако, даже при предположительном их наличии, речь может идти о синергическом влиянии факторов тромбоза (тромбофилия, и, возможно, ультразвуковые особенности стентирования). Авторами описан случай из реальной клинической практики, и не всегда имеется возможность проведения внутрисосудистой визуализации в силу тех или иных причин.

Выявлен ряд вариантов мутаций генов, ответственных за повышение риска тромбообразования, которые могут иметь различное клиническое значение, в то же время с точки зрения генетического полиморфизма полностью исключить такое влияние не представляется возможным. Согласно данным литературы, полиморфизм гена *ITGA2* приводит к повышению риска возникновения ИМ в 2,8 раза, а также ишемического инсульта, послеоперационных тромбозов [22, 23]. Мутация *SERPAIN 1* (антагонист тканевого активатора плазминогена) повышает риск сердечно-сосудистых осложнений в 2 раза [22, 23]. Наличие мутации гена *MTHFR* в 3 раза повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку высокий уровень гомоцистеина повреждает эндотелий сосудов, увеличивает вероятность атеросклероза и тромбоза [22, 23].

По данным Е.П. Панченко, варианты факторов свертывания крови, сопровождающиеся высокой протромботической активностью, дефициты антитромбинов, гепарин-индуцированная тромбоцитопения, относятся к врожденным тромбофилиям, связанных с высоким риском тромбообразования [24].

В представленном клиническом случае у пациента с многососудистым поражением КА отмечались рецидивирующие тромбозы стентов, повторный ИМ на фоне наследственной тромбофилии — полиморфизма генов тромбофилии (гетерозигота *F13*, *ITGA2*), что диктовало необходимость проведения КШ.

Что касается выбора антитромботической терапии в группе пациентов с врожденными тромбофилиями, рецидивирующими или рефрактерными к лечению тромбозов неизвестной этиологии, редкими локализациями тромбов, то данных рандомизированных клинических исследований об эффективности прямых пероральных антикоагулянтов в настоящее время недостаточно [25, 26], поэтому варфарин остается препаратом выбора для лечения этой особой группы пациентов.

К ограничениям клинического случая следует отнести отсутствие внутрисосудистой визуализации, что не позволяет исключить мальпозицию стента как возможную причину дальнейшего ряда событий.

Заключение

Тромбоз стентов может быть обусловлен многими факторами, в том числе наследственными тромбофилическими состояниями, что затрудняет как диагностику причин данного осложнения, так и выбор вариантов антиагрегантной и антикоагулянтной терапии, что особенно актуально в условиях ограниченного временного фактора в случае развития острого тромбоза стентов. Таким образом,

своевременная диагностика наследственных тромбофилических состояний, наряду с оценкой иных, более распространенных факторов риска тромбоза, может оказать влияние на выбор рациональной терапии, определения оптимальной стратегии ведения и вторичной профилактики тромботических осложнений.

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

Финансирование: Работа выполнена при поддержке Тюменского государственного медицинского университета.

Funding: The study was performed with the support of the Tyumen State Medical University.

References / Литература

1. Ponomarenko IV, Sukmanova IA. Thrombosis risk factors and gene mutations in young age patients with acute coronary syndrome. *Kardiologiya*. 2019;59(15):19-24 (In Russ.) [Пономаренко И.В., Сукманова И.А. Традиционные факторы риска и генные мутации тромбоза, ассоциированные с острым коронарным синдромом у пациентов молодого возраста. *Кардиология*. 2019;59(15):19-24]. DOI:10.18087/cardio.2602.
2. Shushanova AS, Gladkikh NN, Yagoda AV. Myocardial infarction type 1 at young age: contribution of proatherogenic factors and genetic thrombophilies. *Therapy*. 2023;4:30-7 (In Russ.) [Шушанова А.С., Gladkikh Н.Н., Ягода А.В. Инфаркт миокарда 1 типа в молодом возрасте: вклад проатерогенных факторов и генетических тромбофилий. *Терапия*. 2023;4:30-7]. DOI:10.18565/therapy.2023.4.30-37.
3. Kiseleva MA, Bolgova MYu. Thrombophilia as a cause of non-atherogenic myocardial infarction. *Eurasian Heart Journal*. 2019;(52):210 (In Russ.) [Киселева М.А., Болгова М.Ю. Тромбофилии как причина неатерогенных инфарктов миокарда. *Евразийский кардиологический журнал*. 2019;(52):210].
4. Korotaeva ES, Koroleva LYu, Kovaleva GV, et al. Major predictors of stent thrombosis in patients with acute coronary syndrome following transcatheter coronary intervention who received different double antiplatelet therapy. *Kardiologiya*. 2018;58(51):12-21 (In Russ.) [Коротаева Е.С., Королева Л.Ю., Ковалева Г.В. и др. Основные предикторы тромбоза стента у пациентов с острым коронарным синдромом после чрескожного коронарного вмешательства на фоне различной двойной антитромбоцитарной терапии. *Кардиология*. 2018;58(51):12-21]. DOI:10.18087/cardio.2423.
5. Sohail M, Patel P, Midha S, et al. Identifying the Incidence, Predictors, Outcomes, and Prevention of Stent Thrombosis (ST) in Post-percutaneous Coronary Revascularization Patients With Drug-Eluting Stents (DES): A Systematic Review. *Cureus*. 2023;15(9):e45150. DOI:10.7759/cureus.45150.
6. Korotaeva ES, Koroleva LYu, Nosov VP, et al. Major risk factors of stent thrombosis in patients with acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2019;12(4):329-35 (In Russ.) [Коротаева Е.С., Королева Л.Ю., Носов В.П. и др. Основные факторы, влияющие на развитие тромбоза стента у пациентов с острым коронарным синдромом. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2019;12(4):329-35]. DOI:10.17116/kardio201912041329.
7. Chi G, Alkhalaf F, Lee JJ, et al. Factors associated with early, late, and very late stent thrombosis among patients with acute coronary syndrome undergoing coronary stent placement: analysis from the ATLAS ACS 2-TIMI 51 trial. *Front Cardiovasc Med*. 2024;10:1269011. DOI:10.3389/fcvm.2023.1269011.
8. Tada T, Byrne RA, Simunovic I, et al. Risk of stent thrombosis among bare-metal stents, first-generation drug-eluting stents, and second-generation drug-eluting stents: results from a registry of 18,334 patients. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(12):1267-74. DOI:10.1016/j.jcin.2013.06.015.
9. Raber L, Magro M, Stefanini GG, et al. Very late coronary stent thrombosis of a newer-generation everolimus-eluting stent compared with early-generation drug-eluting stents: a prospective cohort study. *Circulation*. 2012;125(9):1110-21. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.058560.
10. Monassier JP, Hamon M, Elias J, et al. Early versus late coronary stenting following acute myocardial infarction: results of the STENTIM I Study (French Registry of Stenting in Acute Myocardial Infarction). *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1997;42(3):243-8. DOI:10.1002/(sici)1097-0304(199711)42:3<243::aid-ccd1>3.0.co;2-c.
11. Shumakov DV, Shekhyan GG, Zybin DI, et al. Late complications of percutaneous coronary interventions. *RMJ*. 2020;28(10):25-8 (In Russ.) [Шумаков Д.В., Шехян Г.Г., Зыбин Д.И. и др. Поздние осложнения чрескожных коронарных вмешательств. *РМЖ*. 2020;28(10):25-8].
12. Ge L, Airolidi F, Iakovou I, et al. Clinical and angiographic outcome after implantation of drug-eluting stents in bifurcation lesions with the crush stent technique: importance of final kissing balloon post-dilation. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(4):613-20. DOI:10.1016/j.jacc.2005.05.032.
13. Gitel'zon DG, Faibushevich AG, Gitel'zon EA, et al. Recurrent coronary stent thrombosis. *Clinical physiology of circulation*. 2022;19(3):197-200 (In Russ.) [Гительзон Д.Г., Файбушевич А.Г., Гительзон Е.А. и др. Повторный тромбоз коронарных стентов. *Клиническая физиология кровообращения*. 2022;19(3):197-200]. DOI:10.24022/1814-6910-2022-19-3-197-200.
14. Santos-Pardo I, Andersson Franko M, Lagerqvist B, et al. Glycemic Control and Coronary Stent Failure in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2024;84(3):260-72. DOI:10.1016/j.jacc.2024.04.012.
15. Korotaeva ES, Koroleva LY, Nosov VP, et al. Multifactorial Prognostication of the Development of Stent Thrombosis in Patients with Acute Coronary Syndrome after Percutaneous Coronary Intervention on the background of Dual Antiplatelet Therapy. *Kardiologiya*. 2019;59(11):5-13 (In Russ.) [Коротаева Е.С., Королева Л.Ю., Носов В.П. и др. Многофакторное прогнозирование развития тромбоза стента у пациентов с острым коронарным синдромом после чрескожного коронарного вмешательства на фоне двойной анти-тромбоцитарной терапии. *Кардиология*. 2019;59(11):5-13]. DOI:10.18087/cardio.2019.11.n343.
16. Zavalloni D, Presbitero P, Lodigiani C, et al. Prevalence of inherited thrombophilia in patients with documented stent thrombosis. *Circ J*. 2012;76(8):1874-9. DOI:10.1253/circj.11-1358.
17. Berezovskaya GA, Klokov ES, Petrishchev NN. Genetic predictors for symptoms recurrence in coronary artery disease after percutaneous coronary intervention. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya (Pathological physiology and experimental therapy)*. 2017;61(4):81-6 (In Russ) [Березовская А.А., Клокова Е.С., Петрищев Н.Н. Генетические предикторы возобновления клиники ишемической болезни сердца после чрескожного коронарного вмешательства. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2017;61(4):81-6]. DOI:10.25557/IGPP.2017.4.8527.
18. Bockeria LA, Merzlyakov VYu, Samuilova DSh, et al. Shunt thrombosis after mini-invasive myocardial revascularization in a patient with occult thrombophilia. *Grudnaya i serdечно-sosudistaya khirurgiya*. 2008;(4):66-8 (In Russ.) [Бокерия Л.А., Мерзляков В.Ю., Самуилова Д.Ш. и др. Тромбоз шунтов после миниинвазивной реваскуляризации миокарда у больного со скрытой формой тромбофилии. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2008;(4):66-8].
19. Hsu Y-M S, Despotis GJ. Coronary artery bypass grafting in 2 thrombophilic patients with protein S deficiency. *A A Case Rep*. 2014;2(8):92-4. DOI:10.1213/XAA.0000000000000005.
20. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40:87-165. DOI:10.1093/eurheartj/ehy394.
21. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023;44(38):3720-826. DOI:10.1093/eurheartj/ehad191.
22. Vasiliev SA, Vinogradov VL, Smirnov AN, et al. Thrombosis and thrombophilia: classification, diagnosis, treatment, prevention. *RMJ. Medical Review*. 2013;21(17):896-901 (In Russ.) [Васильев С.А., Виноградов В.Л., Смирнов А.Н. и др. Тромбозы и тромбофилии: классификация, диагностика, лечение, профилактика. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2013;21(17):896-901].

23. Akimova NM, Epifanova UV, Levchenko AS, Mayskova EA. Repeated myocardial infarction in a young patient as a manifestation of primary thrombophilia. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2018;8(8):368-9 (In Russ.) [Акимова Н.М., Епифанова У.В., Левченко А.С., Майскова Е.А. Повторный инфаркт миокарда у пациента молодого возраста как проявление первичной тромбофилии. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2018;8(8):368-9].
24. Panchenko EP. Is there still room for warfarin after appearance of direct oral anticoagulants? *Atherothrombosis*. 2022;12(2):32-42 (In Russ.) [Панченко Е.П. Осталось ли место для варфарина после появления прямых оральных антикоагулянтов? *Атеротромбоз*. 2022;12(2):32-42]. DOI:10.21518/2307-1109-2022-12-2-32-42.
25. Janczak DT, Mimier MK, McBane RD, et al. Rivaroxaban and apixaban for initial treatment of acute venous thromboembolism of atypical location. *Mayo Clin Proc*. 2018;93(1):40-7. DOI:10.1016/j.mayocp.2017.10.007.
26. Warkentin TE, Pai M, Linkins LA. Direct oral anticoagulants for treatment of HIT: update of Hamilton experience and literature review. *Blood*. 2017;130(9):1104-13. DOI:10.1182/blood-2017-04-778993.

Сведения об Авторах/About the Authors

Сафиуллина Земфира Мидхатовна [Zemfira M. Safiullina]

eLibrary SPIN 9112-2130, ORCID 0000-0002-6485-1061

Межонов Евгений Михайлович [Evgeny M. Mezhonov]

eLibrary SPIN 2935-9617, ORCID 0000-0002-6086-4578

Вятчинина Светлана Владимировна [Svetlana V. Viatchinina]

eLibrary SPIN 8010-2484, ORCID 0000-0002-3852-0074

Вялкина Юлия Александровна [Yulia A. Vyalkina]

eLibrary SPIN 4237-5048, ORCID 0000-0001-6470-5606

Серещева Алевтина Хайдаровна [Alevtina Kh. Sereshcheva]

eLibrary SPIN 6053-3089, ORCID 0009-0009-7985-9259

Редакция журнала "Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии" выражает благодарность экспертам, которые рецензировали статьи на протяжении 2024 года и помогли принимать редакционные решения

Наши рецензенты:

Акашева Д. У. (Москва), Ахмеджанов Н. М. (Москва), Барбараш О. Л. (Кемерово), Бернс С. А. (Москва), Блохина А. В. (Москва), Васюк Ю. А. (Москва), Володина М. А. (Москва), Гиляревский С. Р. (Москва), Демин А. А. (Новосибирск), Джиева О. Н. (Москва), Драгомирецкая Н. А. (Москва), Ежов М. В. (Москва), Елиашевич С. О. (Москва), Емельянов И. В. (Санкт-Петербург), Ивахненко О. И. (Москва), Ионов М. В. (Санкт-Петербург), Кисляк О. А. (Москва), Комаров А. Л. (Москва), Константинова Е. В. (Москва), Кондрашов А. А. (Москва), Котова М. Б. (Москва), Кузьменко Н. В. (Санкт-Петербург), Кутишенко Н. П. (Москва), Куценко В. А. (Москва), Лопатин Ю. М. (Волгоград), Лукина Ю. В. (Москва), Лукьянов М. М. (Москва), Мамедов М. Н. (Москва), Мареев Ю. В. (Москва), Марцевич С. Ю. (Москва), Межонов Е. М. (Тюмень), Мелкозеров К. В. (Москва), Мешков А. Н. (Москва), Молчанова О. В. (Москва), Муромкина А. В. (Иваново), Напалков Д. А. (Москва), Ойноткинова О. Ш. (Москва), Переверзева К. Г. (Рязань), Покровская А. Е. (Москва), Рамеев В. В. (Москва), Рогоза А. Н. (Москва), Стародубова А. В. (Москва), Сычев Д. А. (Москва), Трисветова Е. Л. (Минск), Удовиченко А. Е. (Москва), Филиппов Е. В. (Рязань), Харлап М. С. (Москва), Чипигина Н. С. (Москва), Щекочихин Д. Ю. (Москва), Явелов И. С. (Москва).

ПЕРЕЧЕНЬ МАТЕРИАЛОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ "РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ" В 2024 ГОДУ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Куценко В. А., Имаева А. Э., Ивлев О. Е., Евстифеева С. Е., Капустина А. В., Котова М. Б., Максимов С. А., Муромцева Г. А., Репкина Т. В., Гоношилова Т. О., Кудрявцев А. В., Белова Н. И., Шагров Л. Л., Самоутрueva М. А., Ясенявская А. Л., Башкина О. А., Глуховская С. В., Левина И. А., Доржиева Е. Б., Урбанова Е. З., Боровкова Н. Ю., Курашин В. К., Токарева А. С., Рагино Ю. И., Симонова Г. И., Худякова А. Д., Никулин В. Н., Аслямов О. Р., Хохлова Г. В., Соловьева А. В., Родионова А. А., Крячкова О. В., Шамурова Ю. Ю., Михайлов Е. В., Тарабрина Ю. О., Атаев М. Г., Раджабов М. О., Гасанова З. М., Уметов М. А., Хакуашева И. А., Эльгарова Л. В., Ямашкина Е. И., Балькова Л. А., Усанова А. А., Никитина А. М., Саввина Н. В., Спиридонова Ю. Е., Наумова Е. А., Юдин В. С., Кескинов А. А., Юдин С. М., Концевая А. В., Драпкина О. М. – Особенности антигипертензивной терапии в российской популяции: данные исследования ЭССЕ-РФЗ – 1, 4
- Мостафа Ш. А., Абд Альмониум А. М., Рамадан Х., Элькешк Э. С. – Клинические, электрические и функциональные изменения после имплантации CRT-P: кратковременные результаты у пациентов с неишемической кардиомиопатией – 1, 13
- Федина Л. В., Сычев И. Н., Мирзаев К. Б., Варданян А. В., Глаголев С. В., Качанова А. А., Бочков П. О., Шевченко Р. В., Тучкова С. Н., Сычев И. В., Абдуллаев Ш. П., Сычев Д. А. – Влияние полиморфизмов генов CYP3A4/5, ABCB1 на остаточную равновесную концентрацию апиксабана и развитие кровотечений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и тромбозом глубоких вен – 1, 19
- Драгомирецкая Н. А., Подзолков В. И., Толмачева А. В., Шведов И. И., Ветлужская М. В., Чистякова В. Д. – Клиническое и прогностическое значение шкалы MELD-XI у госпитализированных пациентов с хронической сердечной недостаточностью – 2, 174
- Шальнова С. А., Яровая Е. Б., Метельская В. А., Филичкина Е. М., Капустина А. В., Куценко В. А., Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Муромцева Г. А., Евстифеева С. Е., Максимов С. А., Кулакова Н. В., Калачикова О. Н., Черных Т. М., Белова О. А., Артамонова Г. В., Гринштейн Ю. И., Либис Р. А., Ротарь О. П., Трубочева И. А., Ефанов А. Ю., Якушин С. С., Редько А. Н., Викторова И. А., Прищепа Н. Н., Конради А. О., Бойцов С. А., Шляhto E. B., Драпкина О. М. – Связь артериальной гипертензии, повышенного уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и их сочетания с возникновением новых случаев сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин и женщин трудоспособного возраста – 2, 183
- Лишута А. С., Слепова О. А., Николаева Н. А., Петрухнова М. Ф., Привалова Е. В., Беленков Ю. Н. – Долгосрочные эффекты усиленной наружной контрпульсации в ведении пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза – 2, 194
- Седых Д. Ю., Алхимова Т. С., Кашталап В. В., Барбараш О. Л. – Активный дистанционный врачебный патронаж пациентов, перенесших инфаркт миокарда: есть ли преимущества перед стандартным амбулаторным наблюдением? – 2, 202
- Ярмедова С. Ф., Явелов И. С., Драпкина О. М. – Причины приступообразной одышки у больных со стабильной ишемической болезнью сердца – 2, 212
- Напалков Д. А., Соколова А. А., Кудрявцева А. А., Скрипка А. И., Жиленко А. В., Колпачкова Е. В., Варварина Д. К. – Сравнительное плацебо-контролируемое исследование влияния биологически активной добавки к пище, содержащей омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, на показатели гемодинамики и липидного спектра у женщин в постменопаузе – 2, 221
- Hoang T. H., Maiskov V. V., Merai I. A., Kobalava Z. D. – Predictors and etiology of in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction – 3, 278
- Подзолков В. И., Брагина А. Е., Родионова Ю. Н., Осадчий К. К., Васильченко М. К., Сизова Ж. М., Моспанова Е. В., Литвиненко Н. С., Мурадова И. Д., Аквицкая Д. В. – Эктопическая жировая ткань: связь фенотипов ожирения с интегральными метаболическими индексами ожирения – 3, 285
- Нго Билонг Э. А. В., Васильев С. В., Рожков А. Н., Стоногина Д. А., Щекочихин Д. Ю., Филиппова Ю. И., Джаффарова Ч. В., Нурутдинов Н. П., Желанкин А. В., Генерозов Э. В., Аксельрод А. С., Копылов Ф. Ю., Сыркин А. Л. – Сравнительное исследование экспрессии циркулирующих микроРНК в крови у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий и аневризмой грудной аорты – 3, 294
- Ким И. В., Бочкарева Е. В., Бутина Е. К., Молчанова О. В., Филичкина Е. М., Яровая Е. Б., Драпкина О. М. – Кальциоз артерий молочной железы и атеросклеротическая нагруженность сонных артерий у женщин – 3, 302
- Лебедева Н. Б., Егле А. П., Аргунова Ю. А., Барбараш О. Л. – Цифровая модель прогнозирования риска острой декомпенсации сердечной недостаточности – 3, 309
- Старченко А. Д., Лискова Ю. В., Стадников А. А. – Система окситоцин-окситоциновые рецепторы – новый патогенетический механизм в развитии диабетического фенотипа сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у женщин – 4, 378
- Писарюк А. С., Филькова А. А., Тухсанбоев Э. С., Свидельская Г. С., Игнатова А. А., Пономаренко Е. А., Мартыанов А. А., Тараканова А. А., Мерай И. А., Пантелеев М. А., Свешникова А. Н., Кобалава Ж. Д. – Нарушения в системе гемостаза у пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий – 4, 386
- Листратов А. И., Иванов И. И., Зискина Н. К., Ефименко В. В., Жаворонкова А. В., Милякова Е. С., Кудрявцева А. А., Напалков Д. А., Соколова А. А. – Нефропротективная и антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек: данные реальной клинической практики – 4, 401
- Арчаков Е. А., Баталов Р. Е., Хлынин М. С., Драгунова М. А., Ситкова Е. С., Эшматов О. Р., Московских Т. В., Усенков С. Ю., Степанов И. В., Афанасьев С. А., Попов С. В. – Частота выявления хронического миокардита у больных с фибрилляцией предсердий по результатам одноцентрового исследования – 4, 409
- Переверзева К. Г., Якушин С. С., Перегудова Н. Н., Мишутина М. В. – Сравнение качества моделей логистической регрессии и дерева классификации при прогнозировании госпитальной летальности у пациентов старческого возраста с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST электрокардиограммы – 4, 418
- Веденская С. С., Смоленская О. Г. – Повышение липопротеина (а) как дополнительный фактор недостижения целевых уровней артериального давления и оптимальных значений показателей липидного спектра у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом – 4, 426
- Шальнова С. А., Имаева А. Э., Баланова Ю. А., Куценко В. А., Капустина А. В., Метельская В. А., Имаева Н. А., Назаров Б. М., Ивлев О. Е., Яровая Е. Б., Драпкина О. М. – Влияние холестерина, не входящего в состав липопротеинов высокой плотности, на смертность и сердечно-сосудистые события у российских мужчин среднего возраста: 40 лет назад и в настоящее время – 5, 496
- Реброва Е. В., Ших Е. В. – Влияние полиморфизма M235T гена ангиотензиногена на офисное артериальное давление на фоне терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II – 5, 506
- Межонов Е. М., Сафуллина З. М., Вялкина Ю. А., Шалаев С. В. – Эффективность и безопасность прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек: систематический обзор и мета-анализ клинических исследований – 5, 514

- Подзолков В. И., Брагина А. Е., Огибенина Е. С., Шведов И. И., Комелькова А. Р. – Взаимосвязь полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы с артериальной жесткостью у пациентов с COVID-19 – 5, 525
- Сухина Т. С., Тереничева М. А., Гулян Р. Г., Шахнович Р. М., Стукалова О. В., Сайгина О. А., Явелов И. С., Певзнер Д. В. – Раннее внутривенное введение бета-адреноблокаторов у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: результаты российского регистра РЕГИОН-ИМ – 5, 532
- Шальнова С. А., Имаева Н. А., Имаева А. Э., Куценко В. А., Баланова Ю. А., Капустина А. В., Драпкина О. М. – Дегидроэпиандростерон и когнитивные нарушения, а также их вклад в сердечно-сосудистую смертность мужчин и женщин 55 лет и старше – 6, 592
- Ким И. В., Бочкарева Е. В., Бутина Е. К., Молчанова О. В., Байрамкулова Н. Х., Филичкина Е. М., Яровая Е. Б., Драпкина О. М. – Углубленное изучение связи кальциноза артерий молочной железы с сердечно-сосудистыми заболеваниями, их факторами риска и другими хроническими неинфекционными заболеваниями: обоснование и протокол исследования – 6, 600
- Новикова А. И., Павлова М. Г., Потемкина Н. А., Фадеев Л. Б., Полтавская М. Г. – Развитие дислипидемии у лиц, перенесших комплексное лечение опухоли центральной нервной системы в детстве – 6, 605
- Лимонова А. С., Миненко И. А., Сукманова А. А., Давтян К. В., Ершова А. И., Драпкина О. М. – Интероцепция сердца и ее связь с психологическими характеристиками у пациентов с симптомным и бессимптомным течением желудочковой экстрасистолии – 6, 610
- Пронько Т. П., Снежицкий В. А., Копыцкий А. В. – Клинико-биохимические маркеры реактивности тромбоцитов при приеме ацетилсалициловой кислоты (в составе двойной антиагрегантной терапии) в подострый период инфаркта миокарда – 6, 618
- Астракова (Бенимецкая) К. С., Михеенко И. Л., Уранов А. Е., Гартунг А. А., Ковалёв Е. А., Спиридонов А. А., Шестова И. И., Строкольская И. Л., Мешкова М. А., Есев Л. И., Резник А. В., Петраковская В. А., Шангина А. М., Ефремова Ю. Е., Сергиенко И. В., Ежов М. В., Барбараш О. Л., Палеев Ф. Н. – Влияние сервиса поддержки принятия врачебных решений на соблюдение клинических рекомендаций и достижение целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности у пациентов с риском развития сердечно-сосудистых осложнений (исследование SUCCESS) – 6, 625
- КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ**
- Константинова Е. В., Ильин Ю. С., Великоцкий А. А., Рахими Н. А., Богданова А. А., Площенков Е. В. – Клинические факторы, ассоциированные с развитием феномена невосстановленного коронарного кровотока у пациентов с острым коронарным синдромом – 1, 27
- Лишута А. С., Слепова О. А., Николаева Н. А., Хабарова Н. В., Привалова Е. В., Беленков Ю. Н. – Эффективность различных режимов усиленной наружной контрпульсации у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью – 1, 35
- Аронов Д. М., Бубнова М. Г. – Клиническая эффективность кардиореабилитации в зависимости от длительности реабилитационной программы и приверженности пациентов – 2, 233
- Аракелян В. С., Эрлих А. Д., Амиров Н. Ш., Дубар Э., Фогтлендер К., Дебус Э. С. – Особенности российской популяции больных с ишемической болезнью сердца или заболеваниями периферических артерий в регистре ХАТОВА – 2, 241
- СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ**
- Марцевич С. Ю., Загребельный А. В., Афонина О. С., Кузьмина И. М., Авдеев Ю. В., Мурадян Н. А., Драпкина О. М. – Изучение особенностей течения повторного инфаркта миокарда в острой стадии в рамках госпитального регистра – 1, 46
- Лукина Ю. В., Кутищенко Н. П., Загребельный А. В., Гинзбург М. Л., Марцевич С. Ю., Драпкина О. М. – Феномен полного отказа от лечения и отдаленные исходы у пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (по данным регистра ЛИС-2) – 2, 227
- Воронина В. П., Загребельный А. В., Лукина Ю. В., Толпыгина С. Н., Кутищенко Н. П., Чернышева М. И., Лукьянов М. М., Дмитриева Н. А., Лерман О. В., Марцевич С. Ю., Драпкина О. М. – Отдаленный прогноз жизни больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения: роль сахарного диабета (по данным амбулаторного этапа наблюдения регистра РЕГИОН-М) – 3, 316
- Марцевич С. Ю., Кутищенко Н. П., Драпкина О. М. – Оригинальные и воспроизведенные лекарственные препараты: есть ли различия с точки зрения клинициста? – 4, 433
- Марцевич С. Ю. – Эволюция методов лечения острого инфаркта миокарда с доказанной эффективностью: есть ли повод для оптимизма за последние годы? – 4, 444
- Афонина О. С., Марцевич С. Ю., Загребельный А. В., Сичинава Д. П., Драпкина О. М. – Гендерные различия в выживаемости и ее предикторах у пациентов, перенесших инфаркт миокарда: анализ данных регистра РИМИС – 5, 541
- Кутищенко Н. П., Марцевич С. Ю., Лукьянов М. М., Андреев Е. Ю., Воронина В. П., Диндикова В. А., Дмитриева Н. А., Кудрявцева М. М., Лерман О. В., Окшина Е. Ю., Смирнов А. А., Сопленкова А. Г., Пулин А. А., Кузина Н. Н., Нефедова Д. А., Кляшторный В. Г., Карпов О. Э., Драпкина О. М. – Медикаментозное лечение сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов после госпитализации по поводу COVID-19 (данные 3-летнего наблюдения в регистре ТАРГЕТ-ВИП) – 6, 637
- КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**
- Бикбаева Г. Р., Ковальская А. Н., Родин А. П., Саламов Г. В., Павлова Т. В., Дупляков Д. В. – Редкое клиническое наблюдение саркомы легочной артерии – 1, 52
- Ставцева Ю. В., Мершина Е. А., Лобжанидзе Т. В., Баздырева Е. И., Хуцишвили Н. И., Кобалава Ж. Д. – Бивентрикулярная аритмогенная кардиомиопатия под маской инфаркта миокарда у пациента молодого возраста – 1, 57
- Алмасханова А. А., Мелкозёров К. В., Пржиялковская Е. Г., Тарбаева Н. В., Кошарная Р. С., Гомова И. С., Алфёрова П. А., Рожинская Л. Я., Калашников В. Ю., Белая Ж. Е., Мельниченко Г. А., Мокрышева Н. Г. – Выраженная гипертрофия и фиброз миокарда у пациента с акромегалией: нужна ли профилактика внезапной сердечной смерти? – 3, 349
- Ведерников А. А., Межонов Е. М., Широков Н. Е., Балина В. А., Рейтблат О. М., Теффенберг Д. В., Шалаев С. В. – Ранняя идентификация ATTR-амилоидоза сердца: клинический случай – 3, 357
- Шалаева Д. Д., Переверзева К. Г., Фомина О. А., Якушин С. С. – BRASH синдром: клинический случай – 3, 367
- Переверзева К. Г., Фомина О. А., Батищева Ю. С., Филиппов Л. В., Якушин С. С. – BRANN синдром: клинический случай – 4, 478
- Котляр И. Е., Фильчкова А. Е., Ененков Н. В., Сидашова А. С., Кондратьев Д. О., Добрынина Н. В., Васюшкина К. И., Горохова Т. А. – Пристеночный инфекционный эндокардит у пациентки с тетрадой Фалло: клинический случай – 4, 485
- Клименко А. А., Демидова Н. А., Веселкин В. В., Кирдяшклина Т. А., Чинова А. А., Шандановина Ю. А. – Постмиокардиальный синдром после перенесенного инфаркта миокарда и чрескожного коронарного вмешательства – 5, 581
- Корнев Н. И., Переверзева К. Г., Якушин С. С., Глуховец И. Б. – Инфаркт миокарда "забытой камеры сердца" – правого предсердия: клинический случай – 6, 660
- Сафиуллина З. М., Межонов Е. М., Вятчина С. В., Вялкина Ю. А., Серещева А. Х. – Многососудистое стентирование коронарных артерий, осложненное тромбозами стентов на фоне наследственной тромбофилии: клинический случай – 6, 669
- ТОЧКА ЗРЕНИЯ**
- Грибкова И. В. – Новые возможности в фармакотерапии пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка с недавним ухудшением состояния – 1, 63

- Сумин А. Н. – Оценка и коррекция риска кардиальных осложнений при несердечных операциях – 1, 69
- Трисветова Е. Л. – Факторы риска развития желудочковых аритмий при несиндромном пролапсе митрального клапана – 2, 249
- Курочкина О. Н., Коротков Д. А., Сажина А. С., Богомолов А. Н. – Метаболическое перепрограммирование как основа кардио- и нефропротективных эффектов ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа – 2, 258
- Гапонова Н. И., Абдрахманов В. Р. – Теория и практика применения селективного агониста имидазолиновых рецепторов в России – 3, 340
- Воробьева Н. М., Малая И. П., Закиев В. Д., Ткачёва О. Н. – Стоит ли врачу ориентироваться на критерии Бирса при назначении прямых оральных антикоагулянтов пожилым пациентам? – 4, 460
- Пономаренко А. В., Гаврилко А. Д., Гартунг А. А., Полякова М. С., Оганесян А. А., Бенимецкая К. С., Лосик Д. В., Шалаев С. В. – Клиническое применение сервисов поддержки принятия врачебных решений при ведении пациентов с фибрилляцией предсердий – 4, 468
- Елиашевич С. О., Игнатиadis А. С., Мишарова А. П., Драпкина О. М. – Основные стереотипные убеждения в кардиологической практике относительно ожирения – 5, 574
- Горбунов В. М., Платонова Е. В. – Вариабельность артериального давления – 15 лет спустя – 6, 645
- Миклишанская С. В., Мазур Н. А. – Рациональные подходы к лечению больных, страдающих избыточной массой тела и ожирением: взгляд кардиолога – 6, 652
- АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ**
- Эшматов О. Р., Баталов Р. Е., Криволапов С. Н., Хлынин М. С., Ситкова Е. С., Покровская Л. А., Березина Е. М., Ботвин В. В. – Профилактика осложнений при имплантации устройств в аритмологии: прошлое, настоящее и будущее – 1, 77
- Котова Е. О., Кобалава Ж. Д. – Практические подходы к антимикробной терапии инфекционного эндокардита в аспекте национальных и европейских клинических рекомендаций – 1, 85
- Хидирова Л. Д., Лацвиева А. Е., Ведерин А. А. – Механизмы кардиотоксичности противоопухолевой терапии ингибиторами иммунных контрольных точек: современной достижения – 2, 265
- Кострица Н. С., Рабинович Р. М., Шахнович Р. М., Явелов И. С., Гулян Р. Г., Рытова Ю. К., Терещенко С. Н., Эрлих А. Д., Певзнер Д. В. – Применение ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa при инфаркте миокарда в Российской Федерации по данным Российского регистра острого инфаркта миокарда – РЕГИОН-ИМ – 3, 322
- Лебедев П. А., Волова Л. Т., Осина Н. К., Паранина Е. В. – Инфламмосома NLRP3 – новая универсальная мишень терапевтического воздействия у пациентов с бессимптомной гиперурикемией и подагрой – 3, 331
- Кузьмин О. Б., Бучнева Н. В., Белянин В. В., Жежа В. В., Столбова М. В. – Баксдростат и финеренон: новые ингибиторы гормональной системы альдостеронсинтаза-альдостерон-минералокортикоидный рецептор для лекарственной терапии резистентной артериальной гипертензии – 4, 451
- Абдужамалова Н. М., Мамедов М. Н. – Перспективы применения противовоспалительной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца – 5, 550
- Полякова Е. А., Халимов Ю. Ш., Баженова Е. А., Бахер Т. М. – Липопротеин(а), атеросклероз и сердечно-сосудистый риск – 5, 559
- Чубыкина У. В., Ежов М. В., Соколов А. А., Васильев П. А., Иванова О. Н., Захарова Е. Ю. – Российский регистр экстремальной гипертриглицеридемии (РЭГГИ): призыв к действию – 5, 566
- НЕКРОЛОГ**
- Академик РАН Владимир Григорьевич Кулес (08.09.1934 – 05.02.2024) – 1, 103
- Анатолий Иванович Мартынов (22 октября 1937 г. – 19 мая 2024 г.) – 3, 374
- РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ**
- Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Лукина Ю. В., Якусевич В. В., Толпыгина С. Н., Самородская И. В., Лукьянов М. М., Загребельный А. В., Метельская В. А., Поддубская Е. А., Драпкина О. М. – Доказательная фармакотерапия в кардиологии. Национальное руководство – 1, 105
- ЮБИЛЕЙ**
- К юбилею профессора Светланы Анатольевны Шальной – 5, 588

