

18+

ISSN 1727-2378
journaldoctor.ru

**DOCTOR.RU
CARDIOLOGY
INTERNAL MEDICINE**

PEER-REVIEWED
JOURNAL OF RESEARCH
AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 19, No. 5 (2020)

O.L. BARBARASH

For an interview with an associate member of the Russian Academy of Science, Head of Scientific and Research Institute of Complex Cardiovascular Problems, Chief External Cardiology Expert in Siberian Federal District see pages 4–5

Ольга Леонидовна Барбараш

Интервью с член-корреспондентом РАН, директором Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, главным внештатным специалистом кардиологом Сибирского федерального округа читайте на с. 4–5

Доктор.Ру

КАРДИОЛОГИЯ ТЕРАПИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ТОМ 19, № 5 (2020)

Научно-практический медицинский
рецензируемый журнал
«Доктор.Ру» Кардиология Терапия.
Том 19, № 5 (2020)

18+

Основан в 2002 году

Включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Импакт-фактор РИНЦ:
2-летний 2018 — 0,438

Главный редактор
«Доктор.Ру» Кардиология Терапия
Карпов Ю.А., д. м. н., профессор

Научные редакторы

Барбараш О.Л., член-корреспондент РАН,
д. м. н., профессор
Демко И.В., д. м. н., профессор
Емельянов А.В., д. м. н., профессор
Леванов В.М., д. м. н.
Лукьянова И.Ю., д. м. н.
Максимов М.Л., д. м. н., доцент
Никифорова Г.Н., д. м. н.
Ржевская О.Н., д. м. н., профессор
Щёкотова А.П., д. м. н., профессор

Главный редактор журнала
Краснов В.Н., д. м. н., профессор

Директор журнала
Сергеева Е.Б., eb.sergeeva@journaldoctor.ru

Ответственный секретарь
Васинович М.А., m.vasinovich@journaldoctor.ru

Литературный редактор
Куртик Е.Г.

Реклама
sales@journaldoctor.ru

Макет и цветокоррекция
Белесева Е.А., e.beleseva@journaldoctor.ru

Фото
на первой обложке, с. 4 — © «Доктор.Ру»

При перепечатке текстов и фотографий,
а также при цитировании материалов
журнала ссылка обязательна

Контакты редакции
107078, г. Москва, ул. Новая Басманная,
д. 23, стр. 1а.
Тел.: +7 (495) 580-09-96
E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Учредитель: Некоммерческое
партнерство содействия развитию
системы здравоохранения и медицины
«РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»

Издание зарегистрировано в августе 2002 г.,
перерегистрировано Федеральной службой
по надзору в сфере массовых коммуникаций,
связи и охраны культурного наследия
(ПИ № ФС77-31946 от 23 апреля 2008 г.)

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.
Мнение редакции может не совпадать
с мнением авторов

■ — на правах рекламы

На journaldoctor.ru и в eLIBRARY.RU
доступны полные тексты статей.
Каждой статье присвоен DOI

За точность сведений об авторах,
правильность цитат и библиографических
данных ответственность несут авторы

Подписной индекс журнала в каталоге
Агентства «Роспечать»:
на полугодие — 18413;
на год — 80366.
Цена свободная

Дата выхода в свет: 22.07.2020
Отпечатано в ООО «Юнион Принт».
Адрес типографии: 603022, г. Нижний Новгород,
ул. Окский съезд, д. 2
Периодичность: 11 номеров в год.
Тираж Print-версии: 5 000 экз.
Digital-распространение: ~ 10 000 адр.

Доктор.Ру

КАРДИОЛОГИЯ ТЕРАПИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ
ТОМ 19, № 5 (2020)

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 4–5 Член-корреспондент РАН Барбараш О.Л.: «Антитромботическая терапия требует крайне высокой приверженности врача и пациента»

КАРДИОЛОГИЯ

- 6–13 Вопросы оптимальной антитромботической терапии пациентов с фибрилляцией предсердий, подвергающихся чрескожному коронарному вмешательству
Барбараш О.Л., Кашталап В.В.
- 14–18 Маркеры фиброза миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий
Мосейчук К.А., Синяева А.С., Филиппов Е.В.
- 19–23 Эффективность левосимендана у пациентов с инфарктом миокарда и хронической ишемией головного мозга
Лебедева Н.Б., Чеснокова Л.Ю.
- 24–29 Прогнозирование постгоспитальной летальности у больных инфарктом миокарда молодого и среднего возраста
Шишкина Е.А., Хлынова О.В., Черемных А.Б.
- 30–34 Дисфункция эндотелия как фактор риска ишемической болезни сердца у реципиентов трансплантата печени
Григоренко Е.А., Митьковская Н.П., Руммо О.О.
- 35–41 Телемедицинские технологии в кардиологии. Часть 1. Персональный телемониторинг электрокардиограммы в амбулаторной практике: выбор оптимального подхода
Козловская И.Л., Лопухова В.В., Булкина О.С., Карпов Ю.А.
- 42–49 Достижение целевого уровня холестерина — компонент успешного лечения ишемической болезни сердца. Клинический случай
Карпов Ю.А.
- 50–54 Влияние комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и блокатора кальциевых каналов на венозную гемодинамику нижних конечностей при коморбидности артериальной гипертензии и хронических заболеваний вен
Летягина С.В., Баев В.М.
- 55–59 Частота встречаемости метаболического синдрома и его компонентов у реципиентов трансплантата почки
Смолякова М.В., Митьковская Н.П., Григоренко Е.А., Калачик О.В.

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

- 60–66 Сравнительная характеристика больных интерстициальными заболеваниями легких, госпитализированных в многопрофильную больницу
Шакирова Г.Р., Шавалиев Р.Ф., Гизатуллина Э.Д., Визель И.Ю.
- 67–73 Рациональная антибактериальная терапия респираторных инфекций в реальной практике
Фесенко О.В., Синопальников А.И., Янина А.А., Токмулина Г.М.
- 74–78 Новый подход к лечению бронхиальной астмы любой степени тяжести
Визель А.А., Визель И.Ю., Белевский А.С.

Doctor.Ru

CARDIOLOGY INTERNAL MEDICINE

PEER-REVIEWED JOURNAL OF RESEARCH AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 19, No. 5 (2020)

INTERVIEW

- 4–5 **O.L. Barbarash, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences:** "Anti-thrombotic therapy requires real commitment by physician and patient"

CARDIOLOGY

- 6–13 **Optimal Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation During Percutaneous Coronary Intervention**
O.L. Barbarash, V.V. Kashtalap
- 14–18 **Fibroid Heart Markers in Patients with Atrial Fibrillation**
K.A. Moseychuk, A.S. Sinyaeva, E.V. Filippov
- 19–23 **Levosimendan Efficacy in Patients with Myocardial Infarction and Chronic Cerebral Ischemia**
N.B. Lebedeva, L.Yu. Chesnokova
- 24–29 **Post-hospital Mortality Forecast in Young and Middle-Aged Patients with Myocardial Infarction**
E.A. Shishkina, O.V. Khlynova, A.B. Cheremnykh
- 30–34 **Endothelium Dysfunction as a Risk Factor of Ischemic Heart Disease in Liver Transplant Recipients**
E.A. Grigorenko, N.P. Mitkovskaya, O.O. Rummo
- 35–41 **Telemedicine in Cardiology. Part 1. Personal Electrocardiogram Telemonitoring in Outpatient Practice: An Optimal Approach**
I.L. Kozlovskaya, V.V. Lopukhova, O.S. Bulkina, Yu.A. Karpov
- 42–49 **Target Cholesterol Level Achievement as a Component of Successful Ischemic Heart Disease Management. A Case Study**
Yu.A. Karpov
- 50–54 **Effect of the Combination of ACE Inhibitor and Calcium Channel Blockers on the Venous Circulatory Dynamics of Lower Limbs in Comorbid Arterial Hypertension and Chronic Vein Diseases**
S.V. Letyagina, V.M. Baev
- 55–59 **Prevalence of Metabolic Syndrome and Its Components in Kidney Graft Recipients**
M.V. Smolyakova, N.P. Mitkovskaya, E.A. Grigorenko, O.V. Kalachik

PULMONOLOGY

- 60–66 **Comparative Analysis of the Therapy for Patients with Interstitial Lung Disease Hospitalised to a General Hospital**
G.R. Shakirova, R.F. Shavaliyev, E.D. Gizatullina, I.Yu. Vigel
- 67–73 **Sustainable Antibacterial Management of Respiratory Infections in Actual Practice**
O.V. Fesenko, A.I. Sinopalnikov, A.A. Yanina, G.M. Tokmulina
- 74–78 **A New Approach to Management of Bronchial Asthma of Any Severity Level**
A.A. Vigel, I.Yu. Vigel, A.S. Belevskiy

A Peer-Reviewed Journal of Research
and Clinical Medicine
Doctor.Ru Cardiology Internal Medicine.
Vol. 19, No. 5 (2020)

18+

Founded in 2002

The Journal is on an exclusive list of peer-reviewed scientific journals, in which researchers must publish the key scientific results of their Ph.D. and doctoral dissertations

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index
2-year impact factor (2018): 0.438

Editor-in-Chief

Doctor.Ru Cardiology Internal Medicine
Yu.A. Karpov, Professor, Doctor of Medical Sciences

Science Editors:

O.L. Barbarash, Professor, Doctor of Medical Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences

I.V. Demko, Professor, Doctor of Medical Sciences

A.V. Emelyanov, Professor, Doctor of Medical Sciences

V.M. Levanov, Doctor of Medical Sciences

I.Yu. Lukyanova, Doctor of Medical Sciences

M.L. Maksimov, Associate Professor, Doctor of Medical Sciences

G.N. Nikiforova, Doctor of Medical Sciences

O.N. Rzhetskaya, Professor, Doctor of Medical Sciences

A.P. Shchekotova, Professor, Doctor of Medical Sciences

Editor-in-chief

V.N. Krasnov, Professor, Doctor of Medical Sciences

Journal Director

E.B. Sergeeva, eb.sergeeva@journaldoctor.ru

Executive Editor

M.A. Vasinovich, m.vasinovich@journaldoctor.ru

Literary Editor

E.G. Kurtik

For advertising inquiries please contact us at:
sales@journaldoctor.ru

Journal layout and color scheme

E.A. Beleseva, e.beleseva@journaldoctor.ru

Photos

Front cover and page 4: © Doctor.Ru

If the text or photos published in the journal are reprinted, or any journal materials are quoted elsewhere, a direct link to the journal must be included

Journal Central Office:

23 Novaya Basmannay St., Bldg.1a, Moscow 107078

Tel.: +7 (495) 580-09-96

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Founder: RUSMEDICAL GROUP, a nonprofit partnership involved in developing the Russian medical and healthcare systems

Doctor.Ru was registered in August 2002 and re-registered by the Federal Oversight Service for Mass Media, Communications, and Protection of Cultural Heritage (PI FS77-31946 issued April 23, 2008)

The Editorial Board is not in any way responsible for the content of promotional materials.

The statements and opinions expressed in this journal do not necessarily reflect the opinions of the editorial board

■ This is paid promotional information

Full texts of our articles are available at journaldoctor.ru and at the eLIBRARY.RU. A digital object identifier (DOI) is assigned to every article in the Journal

Authors are solely responsible for the information about themselves and factual accuracy of their quotations and references

Subscription codes in the Rospetchat catalogue:

18413 (6-month subscription)

80366 (12-month subscription)

Open price

Imprint date: 22.07.2020

Printed by: Union Print LLC

Printing Office: 2 Oksky Syezd St.,

Nizhny Novgorod 603022

Frequency: 11 issues a year

Circulation of the printed version: 5,000 copies

Digital distribution: approx. 10,000 emails

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ И РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Председатель: **Краснов В.Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

Геппе Н.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Карпов Ю.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Лусс Л.В.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Малявин А.Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Пасечник И.Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Разумов А.Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Хамошина М.Б.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Шмелёв Е.И.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Щербаков П.Л.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Авдеев С.Н., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Аксёнова В.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Андреева Е.Н., д. м. н., г. Москва, Россия
Анциферов М.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Арьков В.В., д. м. н., профессор РАН, г. Москва, Россия
Бакулин И.Г., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Бельмер С.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Боева О.И., д. м. н., доцент, г. Ставрополь, Россия
Бокерия О.Л., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Бордин Д.С., д. м. н., г. Москва, Россия
Боровик Т.Э., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Васильева Е.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Веселов В.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Генс Г.П., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Горелов А.В., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Губайдуллин Р.Р., д. м. н., г. Москва, Россия
Гусев Е.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Дедов И.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Дронов И.А., к. м. н., г. Москва, Россия
Заболотских Т.В., д. м. н., профессор, г. Благовещенск, Россия
Ильина Н.И., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Илькович М.М., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Калинкин А.Л., к. м. н., г. Москва, Россия
Карпова Е.П., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Козлова Л.В., д. м. н., профессор, г. Смоленск, Россия
Кондюрина Е.Г., д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия

Конь И.Я., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Короткий Н.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Кочетков А.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Лукушкина Е.Ф., д. м. н., профессор, г. Нижний Новгород, Россия
Маев И.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мазуров В.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Малахов А.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мартынов А.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мисникова И.В., д. м. н., г. Москва, Россия
Нечипай А.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Овечкин А.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Одинак М.М., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Оспенно М.Ф., д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия
Петров Р.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Петунина Н.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Подчерняева Н.С., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Прилепская В.Н., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Проценко Д.Н., к. м. н., г. Москва, Россия
Радзинский В.Е., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Расулова М.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Ревякина В.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Савельева Г.М., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Серов В.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Сизякина Л.П., д. м. н., профессор, г. Ростов-на-Дону, Россия
Старков Ю.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

Степанян И.Э., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Студеникин В.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Сутурина Л.В., д. м. н., профессор, г. Иркутск, Россия
Таточенко В.К., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Турбина Л.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Турова Е.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Фаткуллин И.Ф., д. м. н., профессор, г. Казань, Россия
Цуканов В.В., д. м. н., профессор, г. Красноярск, Россия
Чазова И.Е., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Чернеховская Н.Е., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Чернуха Г.Е., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шамрей В.К., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Шептулин А.А., д. м. н., г. Москва, Россия
Шестакова М.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Школьникова М.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шульженко Л.В., д. м. н., г. Краснодар, Россия
Щербакова М.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Яхно Н.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Евсегнеев Р.А., д. м. н., профессор, г. Минск, Республика Беларусь
Оганян М.Р., к. м. н., доцент, г. Ереван, Республика Армения
Fitze Ingo, MD, Prof., Germany
Kantsevov Sergey V., MD, Prof., USA
Malfertheiner Peter, MD, Prof., Germany
Megraud Francis, Prof., France
O'Morain Colm, MSc, MD, Prof., Ireland
Tohru Iton, MD, Prof., Japan

MANAGING EDITORIAL BOARD AND ADVISORY EDITORIAL BOARD

MANAGING EDITORIAL BOARD

Chairman of the Editorial Board: **Krasnov, V.N.**, MD, Moscow, Russia

Members: **Geppe, N.A.**, MD, Moscow, Russia; **Karpov, Yu.A.**, MD, Moscow, Russia; **Khamoshina, M.B.**, MD, Moscow, Russia; **Luss, L.V.**, MD, Moscow, Russia; **Malyavin, A.G.**, MD, Moscow, Russia; **Pasechnik, I.N.**, MD, Moscow, Russia; **Razumov, A.N.**, Academician at the RAS*, MD, Moscow, Russia; **Shcherbakov, P.L.**, MD, Moscow, Russia; **Shmelev, E.I.**, MD, Moscow, Russia

ADVISORY EDITORIAL BOARD

Aksenova, V.A., MD, Moscow, Russia
Andreeva, E.N., MD, Moscow, Russia
Antsiferov, M.B., MD, Moscow, Russia
Arkov, V.V., MD, Moscow, Russia
Avdeev, S.N., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Bakulin, I.G., MD, St. Petersburg, Russia
Belmer, S.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Boeva, O.I., MD, Stavropol, Russia
Bokeriya, O.I., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Bordin, D.S., MD, Moscow, Russia
Borovik, T.E., MD, Moscow, Russia
Chazova, I.E., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Chernekhovskaya, N.E., MD, Moscow, Russia
Chernukha, G.E., MD, Moscow, Russia
Dedov, I.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Dronov, I.A., Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia
Evssegnee, R.A., MD, Minsk, Belarus
Fatkullin, I.F., MD, Kazan, Russia
Fitze Ingo, MD, Prof., Germany
Gorelov, A.V., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Gubaydullin, R.R., MD, Moscow, Russia
Guens, G.P., MD, Moscow, Russia
Gusev, E.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Ilkovich, M.M., MD, St. Petersburg, Russia
Ilyina, N.I., MD, Moscow, Russia

Kalinkin, A.L., Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia
Kantsevov Sergey V., MD, Prof., USA
Karпова, E.P., MD, Moscow, Russia
Kochetkov, A.V., MD, Moscow, Russia
Kon, I.Ya., MD, Moscow, Russia
Kondyurina, E.G., MD, Novosibirsk, Russia
Korotky, N.G., MD, Moscow, Russia
Kozlova, L.V., MD, Smolensk, Russia
Lukushkina, E.F., MD, Nizhny Novgorod, Russia
Maev, I.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Malakhov, A.B., MD, Moscow, Russia
Malfertheiner Peter, MD, Prof., Germany
Martynov, A.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Mazurov, V.I., Academician at the RAS, MD, St. Petersburg, Russia
Megraud Francis, Prof., France
Misnikova, I.V., MD, Moscow, Russia
Nechipay, A.M., MD, Moscow, Russia
Odinak, M.M., Associate Member of the RAS, MD, St. Petersburg, Russia
Ohanian, M.R., MD, PhD, Armenia
O'Morain Colm, MSc, MD, Prof., Ireland
Osipenko, M.F., MD, Novosibirsk, Russia
Ovechkin, A.M., MD, Moscow, Russia
Petrov, R.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Petunina, N.A., MD, Moscow, Russia
Podchernyaeva, N.S., MD, Moscow, Russia
Prilepskaya, V.N., MD, Moscow, Russia

Protzenko, D.N., Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia
Radzinsky, V.E., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Rassulova, M.A., MD, Moscow, Russia
Revyakina, V.A., MD, Moscow, Russia
Savelieva, G.M., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Scherbakova, M.Yu., MD, Moscow, Russia
Serov, V.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Shamrey, V.K., MD, St. Petersburg, Russia
Sheptulin, A.A., MD, Moscow, Russia
Shestakova, M.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Shkolnikova, M.A., MD, Moscow, Russia
Shulzhenko, L.V., MD, Krasnodar, Russia
Sizyakina, L.P., MD, Rostov-on-Don, Russia
Starkov, Y.G., MD, Moscow, Russia
Stepanyan, I.E., MD, Moscow, Russia
Студеникин, В.М., MD, Moscow, Russia
Suturina, L.V., MD, Irkutsk, Russia
Tatochenko, V.K., MD, Moscow, Russia
Tohru Iton, MD, Prof., Japan
Tukanov, V.V., MD, Krasnoyarsk, Russia
Turbina, L.G., MD, Moscow, Russia
Turova, E.A., MD, Moscow, Russia
Vasilieva, E.Yu., MD, Moscow, Russia
Veselov, V.V., MD, Moscow, Russia
Yakhno, N.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Zabolotskikh, T.V., MD, Blagoveschensk, Russia

*RAS — The Russian Academy of Sciences

Антитромботическая терапия требует крайне высокой приверженности врача и пациента



Барбараш Ольга Леонидовна — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист-кардиолог Сибирского федерального округа.

Автор более 1405 научных работ, в том числе 28 монографий. Под руководством О.Л. Барбараш защищены 16 докторских и 68 кандидатских диссертаций.

Эксперт, член президиума Правления Российского кардиологического общества, член Европейского общества кардиологов, член Правления Национального общества по изучению атеросклероза и секций по острому коронарному синдрому, вегетативной дисфункции, кардиореабилитации, атеротромбозу; председатель Кузбасского отделения РКО и секции «Кардиосоматика».

Награждена золотой медалью ККЦ «За вклад в развитие кардиологии», медалью III степени «За особый вклад в развитие Кузбасса».

— Антитромботическая терапия (АТТ) — основа многих протоколов лечения неотложных состояний, а также схем вторичной профилактики. В связи с появлением новых лекарственных средств, подходов к лечению материалы конгрессов 2018–2019 гг. изобилуют этой информацией. Насколько данная тема близка Вам как врачу, ученому, как часто назначаете профилактику тромботических осложнений?

— Действительно, АТТ — краеугольный камень в лечении и профилактике венозных тромбозов, в профилактике острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Применение антикоагулянтов — неотъемлемая составляющая терапии лиц с острыми коронарными синдромами. В последние годы получены убедительные данные о высокой эффективности антикоагулянтов во вторичной профилактике ишемической болезни сердца, в том числе у больных с проявлениями мультифокального атеросклероза.

Я ежедневно сталкиваюсь с вопросами выбора индивидуального подхода к управлению рисками тромботических осложнений и к обеспечению безопасности терапии такого рода пациентов.

— В чем особенность действия и применения антикоагулянтов разных групп?

— Я помню период, когда в арсенале кардиологов были лишь непрямые антикоагулянты, в частности фениндион (Фенилин), и прямой антикоагулянт гепарин. Фенилин принимали прежде всего пациенты после протезирования клапанов сердца (ПКС). Появление варфарина, внедрение в клиническую практику оценки международного нормализованного отношения (МНО) в качестве меры антикоагулянтного действия варфарина повысили эффективность такой терапии, однако не решили всех проблем.

Исследования, проводимые в нашей клинике в течение многих лет, по проблеме антикоагулянтной терапии у пациентов с ПКС позволили сформулировать важные выводы о сохранении баланса эффективности и безопасности. У пациентов с ПКС «золотым стандартом» АТТ до сих является варфарин, несмотря на то что его использование связано с рядом ограничений — узким терапевтическим диапазоном, необходимостью контроля гипокоагуляции и особенностями лекарственно-пищевой взаимодействия. Они требуют крайне высокой приверженности врача и пациента к соблюдению всех правил: нужно

во чтобы то ни стало стремиться к достижению целевых значений МНО. Это сложная, но чрезвычайно важная задача для пациентов с ПКС, поскольку риск развития дисфункции протезов по причине тромбоза и других тромбоэмболических осложнений на фоне низкого МНО может стать поводом к проведению повторных хирургических вмешательств. Однако мы понимаем, что при назначении АТТ наряду с тромбозами и тромбоэмболиями следует опасаться геморрагических осложнений при передозировке антикоагулянта.

— Существуют ли сегодня подходы, позволяющие обеспечить контроль достижения терапевтического диапазона МНО? Какие используются методы и технологии для этого?

— Пациенты после хирургических вмешательств с использованием имплантируемых механических устройств выписываются из нашей клиники и уезжают в различные города и села Кузбасса, а также далеко за пределы нашего региона. Уже несколько лет мы применяем для них дистанционный контроль достижения терапевтического диапазона МНО на фоне приема варфарина. Для этого на базе Кузбасского кардиологического диспансера организован антикоагулянтный

центр, а в поликлиниках области открыты антикоагулянтные кабинеты. Главный смысл таких кабинетов — применение организационных подходов, упрощающих систему контроля эффективности и безопасности антикоагулянтов.

В практическом здравоохранении имеются трудности в своевременном контроле и получении показателей МНО.

Портативные аппараты для экспресс-диагностики МНО успешно используются в работе антикоагулянтных центров. Полученный в течение минуты результат оценивается квалифицированным медицинским работником, сразу же корректируется доза антикоагулянта. Многочисленные исследования показывают, что функционирование антикоагулянтных центров экономически оправдано, так как снижается не только частота тромботических инсультов, но и в 2–3 раза — частота варфарин-зависимых кровотечений, а значит, и число госпитализаций.

Еще один подход, позволяющий в кратчайшие сроки достичь терапевтической дозы варфарина, — генетический. Известно более 30 генов, которые кодируют белки, влияющие на действие варфарина. Наибольший вклад в вариативность чувствительности к варфарину вносят полиморфные варианты гена цитохрома P450 CYP2C9 (CYP2C9) и гена субъединицы 1 витамин-K-эпоксид-редуктазы (VKORC1). Суточная доза варфарина у носителей аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3 существенно ниже, а терапевтический эффект достигается значительно быстрее, чем при отсутствии данных аллельных вариантов. Для проведения эффективной и безопасной терапии варфарином у больных с генотипом CYP2C9*1 начальная суточная доза составляет 5,0 мг, с генотипом CYP2C9*2 — 3,75 мг, у больных с генотипом CYP2C9*3 — 2,5 мг. В связи с этим всем пациентам с необходимостью длительного приема варфарина мы проводим генетическое тестирование с расчетом начальной дозы препарата.

Эффективность лечения также увеличивает активная образовательная программа для пациентов. Наши больные должны понимать все принципы регулярного и правильного контроля свертывающей системы крови, особенности пищевого и лекарственного взаимодействия и быть привержены к лечению. Вот уже 10 лет на базе нашего учреждения реализован такой информационно-профилактический подход в виде обучающей программы для пациентов с ПКС.

На фоне и после обучения нам удалось на треть увеличить время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне. Использование образовательной программы позволило через 2 года после ПКС в 1,8 раза снизить риск тромботических и в 2,6 раза — геморрагических осложнений по сравнению с таковым у тех, кто не прошел обучение.

— Мы живем в эпоху использования прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК). В чем преимущества применения оральных форм?

— Появление ПОАК в схемах вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений — серьезный прорыв! Наиболее ярко достоинства такой терапии выражены при ведении пациентов с ФП. Возможность управлять риском тромботических событий с помощью ПОАК позволила использовать их у большего числа данных больных.

Безусловно, они значительно безопаснее, чем варфарин. В настоящее время в нашем арсенале уже три представителя этого класса — ривароксабан, дабигатран, апиксабан, в ближайшее время в России появится эдоксабан.

— Чем обоснована необходимость применения этих препаратов. Что снижает приверженность врачей к их назначению?

— Главную проблему я вижу в необходимости более активного их использования. Количество больных, длительно получающих подобную терапию, — это всего лишь менее трети нуждающихся. Причины — низкая осведомленность врачей о преимуществах такого лечения, страх столкнуться с кровотечением, высокая стоимость препаратов. Вместе с тем данные доказательной медицины, результаты крупных регистровых исследований однозначно демонстрируют преимущества длительной терапии ПОАК. Благодаря простоте их использования, высокой эффективности в профилактике ишемического инсульта, безопасности по геморрагическим осложнениям экономическая целесообразность этой терапии очевидна.

Очевидны и преимущества использования ПОАК с позиции проведения инвазивных процедур: при лечении ФП, при чрескожных коронарных вмешательствах у лиц с острыми и хроническими коронарными синдромами. Проведение указанных процедур у пациентов, принимающих варфарин, ранее требовало перевода на гепарин,

что удлиняло период подготовки и реабилитации. В настоящее время подобные вмешательства проводятся на фоне постоянного приема ПОАК, что снижает вероятность тромбоземболических и геморрагических осложнений.

Вместе с тем до сих пор продолжаются дискуссии о выборе оптимальной стратегии, позволяющей минимизировать риск геморрагических событий у пациентов, принимающих двойную и тройную АТТ, в составе которой антикоагулянт. Существуют вариации в продолжительности тройной и двойной терапии, в выборе конкретного антикоагулянта и антиагреганта, а также дозы препаратов.

— В последний год темой для обсуждения стало применение антикоагулянтов с целью профилактики ишемических событий наряду с их использованием для профилактики тромбоземболических осложнений. Результаты каких исследований подтверждают данные позиции?

— В последние два года мы особенно активно обсуждаем данные исследования COMPASS, продемонстрировавшего возможность управлять рисками ишемических событий у пациентов с атеросклерозом, не имеющих «привычных» показаний для длительной антикоагулянтной терапии. Использование малых доз ривароксабана (2,5 мг 2 раза в день) вместе с ацетилсалициловой кислотой у лиц с высоким риском ишемических событий дало колоссальное снижение частоты первичной конечной точки (ишемических событий).

Это исследование позволило по-новому взглянуть на проблему ведения пациентов с мультифокальным атеросклерозом. Дело в том, что атеросклероз — системное заболевание. До сих пор не было убедительных доказательств целесообразности использования агрессивной АТТ у больных с мультифокальным атеросклерозом. Результаты исследования COMPASS показали, что у подобных пациентов добавление к ацетилсалициловой кислоте малых доз ривароксабана уменьшает риск не только коронарных событий, но и прогрессирования ишемического поражения конечностей. Хочется верить, что результаты данного исследования будут востребованы не только кардиологами, неврологами, но и сосудистыми хирургами.

Специально для *Доктор.Ру*
Васинович М.А.



Вопросы оптимальной антитромботической терапии пациентов с фибрилляцией предсердий, подвергающихся чрескожному коронарному вмешательству

О.Л. Барбараш^{1,2}, В.В. Кашталап¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; Россия, г. Кемерово

² ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Кемерово

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: провести анализ действующих американских и европейских рекомендательных документов и представить современные подходы к назначению антитромботических препаратов больным с фибрилляцией предсердий, подвергающимся чрескожному коронарному вмешательству.

Основные положения. Приведены основные результаты международных клинических исследований, посвященных сравнительной оценке безопасности и эффективности тройной и двойной антитромботической терапии (АТТ). Обозначены актуальные клинические позиции, вызывающие наибольшее количество вопросов у практикующих специалистов, касающиеся применения и последующей отмены ацетилсалициловой кислоты (АСК), использования клопидогрела и «новых» антиагрегантов в схемах двойной и тройной АТТ.

Заключение. Рационально использование возможностей как тройной (оральный антикоагулянт (ОАК) + клопидогрел + АСК), так и двойной АТТ (ОАК + ингибитор P₂Y₁₂ рецепторов тромбоцитов). При этом время применения тройной терапии должно быть максимально сокращено, во всех рекомендациях предпочтение отдается двойной терапии, а в ряде согласительных документов она является вариантом выбора у большинства пациентов.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, чрескожные коронарные вмешательства, антикоагулянты, антиагреганты.

Вклад авторов: Барбараш О.Л. — создание общей концепции статьи, написание и окончательная редакция текста статьи; Кашталап В.В. — сравнительный аналитический обзор действующих американских и европейских клинических рекомендаций.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Вопросы оптимальной антитромботической терапии пациентов с фибрилляцией предсердий, подвергающихся чрескожному коронарному вмешательству. Доктор.Ру. 2020; 19(5): 6–13. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-6-13



Optimal Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation During Percutaneous Coronary Intervention

O.L. Barbarash^{1,2}, V.V. Kashtalap¹

¹ Scientific and Research Institute of Complex Cardiovascular Problems; 6 Sosnovyi Blvd., Kemerovo, Russian Federation 650002

² Federal State-Funded Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 22A Voroshilova Str., Kemerovo, Russian Federation 650056

ABSTRACT

Objective of the Review: to analyse current American and European recommendations and to present modern approaches to prescription of antithrombotic medicines to patients with atrial fibrillation during percutaneous coronary interventions.

Key Points. Key results of international clinical studies to compare safety and efficiency of triple and double antithrombotic therapy (ATT) are presented. Addressed are the current clinical opinions triggering questions asked by practitioners as regards prescription and later withdrawal of acetylsalicylic acid (ASA), use of Clopidogrel and novel antiaggregants in double and triple ATT.

Conclusion. Rational use of both triple (oral anticoagulant (OAC) + Clopidogrel + ASA) and double ATT (OAC+ P₂Y₁₂ platelet receptor inhibitor). The triple therapy duration should be reduced as much as possible; all recommendations give preference to double therapy, and in a number of consensus papers, double therapy is a therapy of choice for the majority of patients.

Keywords: atrial fibrillation, ischemic heart disease, percutaneous coronary interventions, anticoagulants, antiaggregants.

Contributions: Barbarash, O.L. — general concept, text preparation and final review; Kashtalap, V.V. — analytical comparison of the current American and European clinical recommendations.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Barbarash O.L., Kashtalap V.V. Optimal Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation During Percutaneous Coronary Intervention. Doctor.Ru. 2020; 19(5): 6–13. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-6-13

Барбараш Ольга Леонидовна (автор для переписки) — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, директор НИИ КПССЗ; заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России. 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 5373-7620. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4642-3610>. E-mail: olb61@mail.ru
Кашталап Василий Васильевич — д. м. н., доцент, заведующий отделом клинической кардиологии НИИ КПССЗ. 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 8816-7409. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3729-616X>. E-mail: v_kash@mail.ru

Фибрилляция предсердий (ФП) — распространенное в популяции нежизнеугрожающее нарушение ритма, особую сложность для практикующих врачей ФП вызывает при ее сочетании с ИБС и при выполнении у этих пациентов эндоваскулярных коронарных вмешательств.

В данной статье проведено сравнение действующих американских и европейских рекомендательных документов и представлен обзор современных подходов к назначению антитромботических препаратов больным с ФП, подвергающимся чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ).

Пациент, подвергающийся ЧКВ, нередко имеет показания для длительной антикоагулянтной терапии. Самая распространенная причина этого — ФП [1, 2]. Доказано, что частота сочетания различных форм ИБС с ФП значительно увеличивается с возрастом [3, 4]. В целом указываемая в исследованиях распространенность ИБС у больных с ФП может варьировать от 17% до 50% [5, 6], а у пациентов старческого возраста — до 82%.

ЧКВ для лиц с ИБС — часто используемый метод реваскуляризации миокарда как при стабильной, так и при острых формах заболевания [7, 8]. В среднем у 21% пациентов с ИБС выявляется ФП; до 15% больных ФП подвергаются ЧКВ с применением стентов [9].

Вместе с тем результаты коронарных вмешательств у пациентов с ФП хуже, чем у больных без ФП. В американском регистре ЧКВ (2002–2011), где анализировались показатели летальных исходов у более 3 млн пациентов, определено, что смертность больных с ФП в 2 раза выше, чем пациентов без данной аритмии [10]. Одним из объяснений этому феномену может быть более высокая частота сердечно-сосудистой коморбидности у лиц с ФП [11, 12].

У больных ФП высок риск развития тромбоемболических осложнений (ТЭО), в т. ч. эмболического инсульта. Вероятность ТЭО возрастает пропорционально увеличению тяжести сердечно-сосудистой и соматической коморбидности. Так, в реальной клинической практике у большинства пациентов с ФП определяется высокий балл по шкале CHA₂DS₂-VASc, являющийся отражением их соматической коморбидности (до 86,1% пациентов в наблюдательной программе GLORIA-AF; 96,3% пациентов регистра РЕКУР-ФП) [11, 13].

Высокий риск ТЭО, прежде всего эмболического инсульта, у пациентов с ФП обуславливает потребность в неопределенно долгом (пожизненном) назначении оральных антикоагулянтов (ОАК) с целью первичной профилактики ТЭО при ФП.

С другой стороны, факт проведения ЧКВ диктует необходимость двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ), состоящей из ацетилсалициловой кислоты (АСК) и ингибитора P₂Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, с целью профилактики тромбоза стента. Такую терапию пациент вынужден получать в течение 1–12 месяцев после проведения ЧКВ (в зависимости от риска кровотечений и экстренности выполнения ЧКВ), а после окончания приема ДАТ к 12-му месяцу — даже до 36 месяцев в зависимости от клинической ситуации, а также с учетом соотношения риска ишемических и геморрагических событий [14].

У пациентов с ОКС без ФП вместе с АСК в составе ДАТ обычно используют «новые» дезагреганты (празугрел, тикагрелор) или, если их невозможно назначить в силу тех или иных причин, клопидогрел. При стабильной ИБС у большинства пациентов используется клопидогрел [15].

Следует отметить, что попытки снизить риск ТЭО при ФП с помощью только монотерапии АСК или ДАТ (АСК + клопидогрел) и заменить ими ОАК для профилактики ТЭО

не увенчались успехом [16–18]. И применение только одних ОАК для снижения риска коронарных атеротромботических осложнений, в том числе тромбоза стентов, у пациентов с ОКС и/или при стентировании коронарных артерий на фоне хронической ИБС считается недостаточным. По-видимому, это связано с патофизиологическими различиями механизмов образования тромба внутри коронарных артерий и в полостях сердца при ФП [19, 20].

Турбулентность и замедление локального кровотока, а также активация различных факторов свертывания крови играют определяющую роль в тромбообразовании при ФП, в то время как при образовании тромба внутри коронарного стента решающее значение имеют повреждение эндотелия и активация тромбоцитов. Это постулирует необходимость применения различных классов лекарственных препаратов для снижения риска ТЭО при ФП и риска тромбоза стента.

Поэтому пациенту с ФП, который подвергается ЧКВ, необходима тройная антитромботическая терапия (АТТ) — сочетание ОАК с дезагрегантами. Однако тройная АТТ, особенно при длительном использовании, очень серьезно увеличивает риск массивных, в том числе жизнеугрожающих, кровотечений [21].

Имеются убедительные данные ряда исследований, показавшие значительный рост риска кровотечений на фоне увеличения агрессивности АТТ [22, 23]. Более того, в последние годы появились доказательства того, что эффекты массивных кровотечений сопоставимы с последствиями ишемических событий по степени влияния на показатели общей смертности пациентов [24–26].

Вследствие этого доказанное повышение риска кровотечений на фоне тройной АТТ явилось причиной поиска оптимальных схем медикаментозной терапии для управления риском тромботических осложнений, а также повышения геморрагической безопасности АТТ. Важным шагом к обеспечению большей безопасности АТТ стало внедрение в клиническую практику новых антикоагулянтов — прямых ОАК (ПОАК), не антагонистов витамина К: аписабана, дабигатрана, ривароксабана, эдоксабана [27]. Еще один способ повысить безопасность АТТ — сокращение времени приема тройной АТТ за счет отмены в ближайшем периоде после ЧКВ одного из компонентов ДАТ — АСК [27].

Данные клинических исследований, сравнивающих эффективность и безопасность двойной и тройной АТТ, а также их продолжительность, использованы для формирования действующих клинических рекомендаций, касающихся ведения пациентов с ФП, включая обновленные рекомендации по ФП American Heart Association/American College of Cardiology (2019) [28], европейские рекомендации по реваскуляризации миокарда [29] и консенсус European Society of Cardiology по ДАТ [15].

Какие же важные вопросы необходимо решить практикующему врачу для оптимального выбора максимально эффективной и безопасной АТТ у больных с ФП, которым проведена ЧКВ?

Во-первых, следует оценить необходимость приема антикоагулянтных препаратов для профилактики ТЭО у пациентов с ФП. Напомним, что необходимость длительного приема ОАК определяется исходным риском в баллах шкалы CHA₂DS₂-VASc [28]. Абсолютным показанием для применения ОАК является наличие у мужчин 2 и более баллов, а у женщин — 3 и более баллов шкалы CHA₂DS₂-VASc [29]. Проявления ИБС у пациента с ФП — фактор риска ТЭО, они учитываются в шкале как 1 балл [30]. Мужчина с ИБС характеризуется одним баллом по шкале CHA₂DS₂-VASc,

а женщина — двумя баллами (ИБС + вклад гендерного фактора). С учетом других возможных факторов риска ТЭО вне зависимости от пола выполнение у больного с ФП ЧКВ является поводом для неопределенно долгого приема ОАК.

При этом американские специалисты достаточно категоричны при формулировке назначения ОАК мужчинам с одним баллом и женщинам с двумя баллами по шкале CHA₂DS₂-VASc — «прием ОАК может быть рассмотрен» [28]. Европейские эксперты в рекомендациях по ФП 2016 г. обозначают эту позицию как «следует рассмотреть индивидуально с учетом характеристик и предпочтений» [30].

Итак, проявления ИБС и высокая частота сердечно-сосудистой коморбидности (АГ, ХСН, СД) [11–13] определяют необходимость назначения антикоагулянтов пациентам с ФП, подвергаемым ЧКВ, практически в 100% случаев. Это подтверждают и результаты российских исследований. Так, в работе Е.Н. Кривошеевой и соавт. показано, что медиана совокупности баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc у пациентов с ФП и ЧКВ составила 5, при этом у всех больных имели место абсолютные показания для применения ОАК [31].

Второй вопрос состоит в выборе конкретного лекарственного препарата из группы ОАК для АТТ. Внедрение в клиническую практику ПОАК стало настоящим прорывом в лечении пациентов, которым требуется длительная антикоагулянтная терапия. Ряд крупных многоцентровых рандомизированных клинических исследований доказал по меньшей мере сопоставимую эффективность ПОАК и варфарина в профилактике ТЭО, а также более высокую безопасность ПОАК в отношении тяжелых геморрагических осложнений у больных ФП, чем у варфарина [32–35].

Метаанализ клинических исследований, ставивших своей целью сравнить эффективность и безопасность использования антагонистов витамина К (АВК) и ПОАК у больных ФП (всего 12 исследований, включающих 17 011 пациентов), показал значительное снижение риска больших кровотечений (ОШ = 0,76; 95%-ный ДИ: 0,62–0,93) и геморрагического инсульта (ОШ = 0,48; 95%-ный ДИ: 0,40–0,57), а также общей смертности (ОШ = 0,86; 95%-ный ДИ: 0,82–0,91) на фоне приема ПОАК по сравнению с таковым при приеме АВК [36]. Более низкая частота больших кровотечений при использовании ПОАК, чем при применении АВК, рассматривается как один из механизмов уменьшения смертности при назначении препаратов данной группы [37].

Приведенные факты послужили основой современных американских и европейских рекомендаций [28, 29]: «При отсутствии противопоказаний ПОАК следует предпочесть назначению АВК из-за более низкого риска кровотечений», что ранее было определено как класс-эффект всей группы ПОАК [38].

Для каждого из применяемых в настоящее время ПОАК в последние годы проведены исследования, доказавшие целесообразность назначения ПОАК пациентам с ФП, подвергаемым ЧКВ. Крупные клинические протоколы PIONEER-AF PCI [39] и RE-DUAL PCI [40] представили явные преимущества сочетания ПОАК с антиагрегантами (ривароксабана, дабигатрана) перед с АВК с антиагрегантами [41]. В крупном клиническом исследовании AUGUSTUS [42] подтверждена более высокая безопасность апиксабана, чем варфарина, которая определяется меньшей частотой больших кровотечений у пациентов с ИБС и ФП.

С другой стороны, в исследовании ENTRUST-AF PCI с эдоксабаном не найдено его геморрагическое преимущество перед варфарином для больных с ФП после ЧКВ: тенденция к меньшей частоте кровотечений всех видов выявлялась

только к 90-му дню приема АТТ и не достигла статистической значимости [43].

Следует отметить, что использование АВК в составе тройной АТТ всегда более проблемно с практической точки зрения, поскольку требует тщательной титрации препарата для достижения целевого МНО (для примера, достаточно сложно добиться нахождения МНО в интервале 2,0–2,5) [44]. В протоколе AUGUSTUS МНО было ниже 2,0 всего 23% времени [42].

Таким образом, если пациент с ФП и выявленными проявлениями ИБС (ОКС и/или проведение ЧКВ) уже принимает АВК, то вполне понятным и обоснованным будет его перевод на ПОАК с целью снижения риска геморрагических осложнений при сочетанном приеме с антиагрегантами. АВК сохраняют свою монополию в качестве ОАК у пациентов с ФП на фоне клапанных пороков (в частности, среднего и тяжелого митрального стеноза и/или протезирования механическими протезами клапанов сердца).

Использование АВК рассматривается и у больных с ФП и терминальной стадией почечной недостаточности.

Тем не менее в настоящее время американская регуляторная администрация медикаментозного и пищевого рынков Food and Drug Administration допускает применение ПОАК (в частности, апиксабана и ривароксабана) у пациентов с хронической болезнью почек, находящихся на гемодиализе [45].

Следующий важный вопрос касается продолжительности тройной АТТ. Обсуждая этот вопрос, следует помнить, что риск ТЭО у пациентов с ФП растет со временем. Хорошо известно утверждение о том, что «ФП порождает ФП». ФП является отражением прогрессирования структурно-функционального ремоделирования сердца [46]. Это предопределяет сохранение условий для нарушений ритма и формирования локального тромбоза [47]. Иллюстрацией являются результаты тайваньского когортного исследования [48], продемонстрировавшего увеличение в течение 3,5 года балла по шкале CHA₂DS₂-VASc при наблюдении за 14 600 пациентами с впервые выявленной ФП. Показано, что у 90% больных появляется дополнительный фактор риска до развития ишемического инсульта. Исходно при включении в исследование все эти пациенты были с ФП и количеством баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc 0 для мужчин и 1 для женщин (без показаний для ОАК). Усиление с течением времени риска системных тромбозов, включая инсульт, постулирует абсолютную необходимость регулярной переоценки баланса ишемических и геморрагических рисков (включая оценку функции почек с помощью клиренса креатинина и скорости клубочковой фильтрации) у больных ФП, которые уже находятся на терапии ОАК или у кого таковая только обсуждается.

С другой стороны, у пациентов с ФП, в отличие от риска ТЭО, риск развития тромбоза стента в коронарных артериях при ИБС с течением времени снижается. Это справедливо при использовании стентов с лекарственным покрытием (DES) 2-го и 3-го поколений. Риск тромбоза стента максимален в течение первой недели после процедуры ЧКВ, затем он снижается в течение последующих месяцев [49].

Данный факт подтверждают результаты реальной клинической практики. В шведском регистре ангиографических исследований и лечебных вмешательств из 882 случаев тромбоза стентов при выполнении 73 798 их имплантаций при ЧКВ 49% развились в течение первых 30 дней после процедуры [50].

Похожие данные приводят исследователи из Дании [51]. Указанные различия в риске развития ТЭО, связанных с ФП и тромбозом стента, дают возможность регулировать временные отрезки использования тройной (двойной) АТТ.

Действительно, в раннем периоде после проведения стентированной процедуры на коронарных артериях тромботический риск является максимальным, что требует применения более агрессивной АТТ. Когда же риск ишемических событий снижается, необходимо уменьшить («деэскалировать») интенсивность АТТ, обеспечивая большую ее безопасность.

Продолжительность применения тройной АТТ может быть минимальной (в период до завершения эффективного ЧКВ) или более продолжительной (6 месяцев) в зависимости от конкретной клинической ситуации.

В американских рекомендациях по ФП 2019 г. [28] и европейских рекомендациях по реваскуляризации миокарда 2018 г. [29], которые вышли в свет до завершения клинического исследования AUGUSTUS, позиционируется возможность использования двойной АТТ в качестве альтернативы тройной АТТ для снижения геморрагического риска (класс рекомендаций IIa). Однако в европейских рекомендациях такой подход определен только для пациентов с исходно высоким риском кровотечений [29].

Американские практикующие врачи по факту используют в основном двойную АТТ (клопидогрел + ОАК) [28]; АСК применяется только в перипроцедурный период и в течение непродолжительного времени нахождения пациента в стационаре. Обоснованием подхода к рутинному использованию двойной в ущерб тройной АТТ являются результаты клинических исследований, выявивших несомненное преимущество в отношении геморрагической безопасности двойной АТТ [39–43].

Постулат о безопасности ранней отмены АСК (еще до выписки пациента из стационара) основан на наблюдении, что максимальное число кровотечений развивается у паци-

ентов с ФП и ИБС в течение первого месяца приема АТТ, в том числе из-за периоперационных осложнений [52]. Высокая частота геморрагических осложнений при совместном с ОАК приеме ДАТ (с АСК) подтверждена и в других, более поздних исследованиях [53].

Однако американские рекомендации допускают назначение тройной АТТ в сроки до 1 месяца при высоком риске ишемических событий, связанных с атеросклерозом, и низким риске кровотечений [28].

Европейские рекомендации разрешают использование такого подхода (тройная АТТ в течение 1 месяца) лишь у пациентов с высоким риском геморрагических событий, который превышает ишемический риск. Всем остальным больным необходимо назначать тройную АТТ на 1 месяц по умолчанию или в течение более длительного времени (от 3 до 6 месяцев) в случае, если риск ишемических событий превышает риск кровотечений (класс рекомендаций IIa) [29].

Такие отличия объясняются различной степенью влияния на эти документы результатов широко известных в настоящее время клинических исследований PIONEER-AF PCI и RE-DUAL PCI. Американцы проявляют большую приверженность результатам данных трайлов. Вполне вероятно, что опубликованные и обсужденные результаты исследования AUGUSTUS также окажут влияние и на американских, и на европейских экспертов в отношении необходимой продолжительности тройной АТТ и на выбор основных категорий пациентов для уменьшения или увеличения продолжительности приема АТТ. В настоящее время американские и европейские эксперты в основном расходятся в продолжительности приема тройной АТТ (табл.).

Таблица / Table

Сравнение американского и европейского подходов к назначению антитромботической терапии при фибрилляции предсердий и чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ) [2]
Comparison of the American and European approaches to prescription of antithrombotic therapy in atrial fibrillation and percutaneous coronary intervention (PCI) [2]

Сроки назначения / When prescribed	American Heart Association/American College of Cardiology			European Society of Cardiology		
	невозможность оценки риска / risk assessment impossible	высокий ишемический риск или низкий геморрагический риск / high ischemic risk or low haemorrhagic risk	низкий ишемический риск или высокий геморрагический риск / low ischemic risk or high haemorrhagic risk	преобладает ишемический риск / ischemic risk prevailing	преобладает геморрагический риск / haemorrhagic risk prevailing	очень высокий геморрагический риск / extremely high haemorrhagic risk
После ЧКВ / After PCI	ТТ	ТТ	ТТ	ТТ	ТТ	ДТ / ДТ
1 месяц / 1 month	ДТ / ДТ	ТТ	ДТ / ДТ	ТТ	ТТ	ДТ / ДТ
3 месяца / 3 months	ДТ / ДТ	ДТ / ДТ	ДТ / ДТ	ТТ или ДТ / ТТ or ДТ	ДТ / ДТ	ДТ / ДТ
6 месяцев / 6 months	ДТ / ДТ	ДТ / ДТ	ДТ / ДТ	ТТ или ДТ / ТТ or ДТ	ДТ / ДТ	ДТ / ДТ
12 месяцев / 12 months	ДТ / ДТ	ДТ / ДТ	ОАК или ДТ / OAC or ДТ	ДТ / ДТ	ДТ / ДТ	ДТ / ДТ
Более 12 месяцев / 12 months+	ОАК / OAC	ОАК / OAC	ОАК / OAC	ОАК / OAC	ОАК / OAC	ОАК / OAC

Примечание: ТТ — тройная терапия (оральный антикоагулянт (ОАК) + двойная антитромбоцитарная терапия), ДТ — двойная терапия (ОАК + ингибитор P₂Y₁₂).

Note: ТТ — triple therapy (oral anticoagulant (OAC) + Clopidogrel + ASA), ДТ — double therapy (OAC+ P₂Y₁₂ inhibitor).

Следует отметить, что эти рекомендации относятся в основном к пациентам с ФП, принимающим ПОАК. Именно они рекомендованы как препараты выбора при сочетании ФП и ИБС. Эффект отмены АСК у пациентов, принимающих АВК, изучен лишь в небольшом и досрочно закончившемся исследовании WOEST, оценивавшим эффективность и безопасность тройной АТТ [52].

Вместе с тем нужно признать, что ни одно из имеющихся в настоящее время исследований не может дать ясного ответа на вопрос о сравнительной эффективности тройной и двойной АТТ в отношении профилактики ишемических событий. Эти события оценивались в качестве вторичной конечной точки во всех цитируемых выше работах (PIONEER-AF PCI, RE-DUAL PCI, AUGUSTUS, ENTRUST-AF PCI).

Авторы метаанализа четырех рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность и безопасность тройной и двойной АТТ у пациентов с ФП, подвергавшихся ЧКВ, попытались преодолеть статистические ограничения каждого из исследований по оценке ишемических исходов [54]. Результаты такого сравнения не показали различий в частоте крупных кардиальных событий и других ишемических исходов, включая тромбозы стентов и инсульты, в группах двойной и тройной АТТ (10,4% и 10%, ОШ = 0,85; 95%-ный ДИ: 0,48–1,29). Но достаточно серьезным ограничением этого метаанализа были различия дизайнов включенных исследований, предполагающие разнообразие клинических характеристик пациентов, различные сроки отмены тройной АТТ.

В другом метаанализе показано, что тромбоз стента у пациентов на фоне назначения двойной АТТ (ПОАК + ингибитор P_2Y_{12} тромбоцитов) встречался чаще, чем при тройной АТТ, однако разница не достигла статистической значимости ($p = 0,06$) [55].

Но в более позднем метаанализе ($n = 11\ 542$; включены исследования WOEST, PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, AUGUSTUS, ENTRUST-AF PCI) эти результаты не подтвердились и режим ПОАК + ингибитор P_2Y_{12} тромбоцитов был признан оптимальным с позиции соотношения эффективности и безопасности [23].

Действительно, цитируемые выше исследования существенно различаются по срокам отмены АСК. Следует признать, что ни в одном из исследований не было немедленной рандомизации после проведения ЧКВ для выбора стратегии сохранения или отмены АСК. Задержка рандомизации максимально до 3 дней после ЧКВ допускалась в исследовании PIONEER AF, до 5 дней после ЧКВ — в RE-DUAL PCI и ENTRUST AF-PCI. В исследовании же AUGUSTUS среднее время для рандомизации после выполнения ЧКВ составило 6 дней [39, 40, 42, 43].

Таким образом, данные о безопасности отмены АСК в этих испытаниях разнятся вследствие разнообразия временных промежутков такой отмены. Эти ограничения очень важны из-за меняющегося даже в течение первой недели после ЧКВ риска тромбоза стента. Следует отметить также, что в исследовании AUGUSTUS частота возникновения тромбоза стента в группе плацебо (без использования АСК) была максимальной по сравнению с другими группами — 0,9% [42].

Приведенные факты должны стать основой для индивидуализации подходов к выбору различных временных стратегий использования тройной и двойной АТТ, основанному на тщательном анализе баланса рисков ишемических и геморрагических событий.

Еще один вопрос, который необходимо обсудить: *какой именно антитромботический препарат необходимо отметить при переходе с тройной на двойную АТТ?* Оба научных

экспертных сообщества (американское и европейское) сходятся в том, что «пожертвовать» при переходе с тройной на двойную АТТ необходимо именно АСК, при этом оставив ингибитор P_2Y_{12} рецепторов тромбоцитов (чаще всего клопидогрел), поскольку после ЧКВ использование препаратов данной группы предотвращает тромбоз стента [56–59].

Кроме того, необходимо учитывать, что у некоторых пациентов наблюдается значительная вариабельность эффекта клопидогрела, обусловленная носительством определенных генетических факторов, отвечающих за метаболизм этого пролекарства [60]. Однако при прямом сравнении клопидогрела с АСК первый показал высокую эффективность в снижении риска тромботических осложнений и характеризовался благоприятным профилем безопасности в отношении желудочно-кишечных кровотечений [61, 62]. Важно помнить, что в США традиционным считается использование «кардиологической» дозы — 325 мг.

Существует ли вопрос дозирования ПОАК в составе комбинированной тройной или двойной АТТ. Оба научных кардиологических сообщества рекомендуют применять в составе тройной и двойной АТТ дозы, доказавшие свою эффективность в профилактике ТЭО при ФП. Снижение дозирования ПОАК осуществляется по показаниям (чаще всего из-за наличия почечной дисфункции различного генеза, пожилого возраста пациента и низкой массы тела).

Для дабигатрана американские эксперты признают только дозу 150 мг 2 раза в день (IIa B), поскольку доза 110 мг в США не зарегистрирована [28].

Европейские эксперты [29] предлагают дозу дабигатрана 110 мг 2 раза в день в составе тройной терапии (IIa C), 150 мг 2 раза в день — в составе двойной терапии (класс рекомендации IIb, уровень доказательности B) у пациентов с высоким риском ТЭО.

При использовании ривароксабана оптимальной считается доза 15 мг [29] 1 раз в день (но не 20 мг, которая была эффективна для профилактики ТЭО при ФП в исследовании ROCKET AF). Это обусловлено результатами исследования PIONEER-AF PCI (IIa B в американских рекомендациях 2019 г.; IIb B в европейских рекомендациях 2018 г.).

После отмены ингибитора P_2Y_{12} необходимо продолжать прием ПОАК в дозах, показавших свою эффективность в профилактике ТЭО в «больших» регистрационных исследованиях всех ПОАК. После отмены ингибитора P_2Y_{12} необходимо с 15 мг ривароксабана перейти на полную дозу 20 мг в сутки, а при наличии почечной дисфункции — с 10 мг на 15 мг в сутки [9].

У эдоксабана для профилактики ТЭО показана эффективность дозы 60 мг/сут и редуцированной дозы 30 мг/сут, если клиренс креатинина равен 30–50 мл/мин, масса тела пациента ≤ 60 кг, назначена сопутствующая терапия определенными ингибиторами гликопротеина P (хинидином, верапамилом, дронедавроном). В исследовании ENTRUST AF-PCI применялась доза 60 мг/сут в сочетании с ингибитором P_2Y_{12} [43].

Следует отметить, что в вышедших в 2019 г. рекомендациях European Society of Cardiology по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома [63] обозначена необходимость назначения полных доз ПОАК пациентам с ФП и ЧКВ в сочетании с дезагрегантами.

Таким образом, в проведенных многоцентровых рандомизированных исследованиях нет единства подходов к выбору дозы ПОАК в составе тройной и двойной АТТ. Нет единства и в экспертном мнении американского и европейского обществ кардиологов. В реальной клинической практике врачи больше опасаются развития кровотечений, чем новых

тромботических событий, что отражается в назначении неадекватно редуцированных доз ПОАК. Этому способствуют и дизайн исследований, оценивающих безопасность, но не эффективность ПОАК в составе тройной/двойной АТТ у пациентов с ФП, подвергаемых ЧКВ [39, 40, 42, 43].

Количество включенных пациентов и длительность наблюдения не были нацелены на оценку различия частоты ишемических событий при выборе того или иного подхода к АТТ. В российском исследовании показано, что сниженную дозу ПОАК после проведения планового ЧКВ при ФП назначают более чем 50% пациентов [31]. При этом уменьшение дозы ОАК ассоциируется с увеличением риска тромботических событий (0,79 против 0,93; Log-Rank $p = 0,0292$), а риск кровотечений (BARC 2–5) не снижается (0,78 против 0,75; Log-Rank $p = 0,06742$).

Далее следует обсудить вопрос выбора ингибитора P_2Y_{12} в составе тройной АТТ. Можно считать клопидогрел препаратом выбора при сочетании с ОАК. «Новые» антиагреганты (празугрел и тикагрелор) имеют преимущества перед клопидогрелом у пациентов с ОКС, однако данные об их совместном с ОАК использовании очень ограничены, и имеются справедливые опасения о неоправданном повышении риска кровотечений [64]. Это подтверждается результатами использования празугрела вместе с АВК [65].

Европейские рекомендации 2018 г. [29] исключают применение празугрела и тикагрелора в сочетании с ОАК в составе тройной АТТ (III C). Американские эксперты в рекомендациях 2019 г. [28] допускают использование только клопидогрела в тройной АТТ (IIa B). Следует отметить, что в исследовании PIONEERAF-PCI назначение тикагрелора и празугрела разрешено, но доля пациентов, которые фактически получали их, была ничтожно мала (от 2% до 4%) [39]. В исследованиях AUGUSTUS и ENTRUST AF-PCI «новые» дезагреганты также применяли редко [42, 43].

В исследовании RE-DUAL PCI тикагрелор использовался у 12% пациентов, что позволяет получить некоторые данные о возможностях его совместного применения с ОАК, однако без статистической значимости [40]. Так, абсолютное число кровотечений было выше у пациентов, получающих тикагрелор в составе тройной АТТ, чем на фоне двойной АТТ. В свете этих данных при определенной клинической ситуации (молодой возраст пациента с ФП и ИБС, наличие ОКС, СД, сложной процедуре ЧКВ, множественного стентирования) может быть рассмотрено назначение тикагрелора вместе с ПОАК в составе двойной АТТ при исходно низком риске геморрагических осложнений [66].

Дополнительным аргументом в пользу применения «новых» дезагрегантов в составе двойной АТТ может быть известная резистентность пациента к клопидогрелу или появление его побочных эффектов, что случается крайне редко [67]. Использование различных ингибиторов P_2Y_{12} в составе двойной/тройной АТТ должно рассматриваться как перспективная модулирование интенсивности антиагрегантного эффекта при различных клинических ситуациях. Для примера можно привести подход с допуском к использованию «новых» дезагрегантов у пациентов с ФП в исследовании PIONEERAF-PCI [39].

Нужно обсудить также вопрос об оптимальной схеме лечения пациента с ФП после завершения приема АТТ, продолжавшегося 12 месяцев. Пациенты должны далее получать только ОАК, поскольку без выявления дополнительных критериев для пролонгирования приема какого-либо из дезагрегантов они необоснованно повышают риск кровотечений [68, 69]. По мнению американских экспертов, решение вопроса, про-

должать ли пациенту с ФП через 12 месяцев АТТ принимать какой-либо из антиагрегантов (АСК или клопидогрел) вместе с ОАК либо отменять, является прерогативой лечащего врача. Если из-за остаточного высокого риска атеротромботических событий врач оставляет пациенту с ФП какой-либо антиагрегант вместе с ПОАК, то чаще всего это бывает клопидогрел [6].

В заключение хотелось бы отметить наличие ряда *процедурных аспектов выполнения ЧКВ при ФП*.

В настоящее время процедура ЧКВ стала значительно более безопасной: риск перипроцедурных ишемических и геморрагических осложнений уменьшился за счет практически всеобщего использования стентов с лекарственным покрытием, радиального доступа, определения показаний к стентированию с помощью оценки фракционированного резерва кровотока и ультразвука [29]. Особенно актуально использование радиального доступа у пациентов с ФП при назначении агрессивной АТТ.

Необходимо отметить возможность выполнения срочных и неотложных вмешательств на фоне приема ПОАК. Для плановых вмешательств их нужно отменить за 24–48 часов в зависимости от операционного риска и сохранности функции почек [66].

Если пациент находится на лечении АВК, то американские специалисты предлагают использовать период «вымывания» для достижения МНО 2,0 для радиального доступа и 1,5 для бедренного [6]. Европейские эксперты говорят о возможности непрерывного приема АВК и выполнения вмешательства на фоне их действия, чтобы не переходить на гепарин («бриджинг») и избежать повышения риска кровотечений [9].

Американские эксперты допускают терапию «моста» («бриджинг») — назначение нефракционированного гепарина под контролем АЧТВ у пациентов с ОКС при проведении ЧКВ. При этом гепарин вводится внутривенно из расчета 70–100 Ед/кг при дооперационном использовании ПОАК и 30–50 Ед/кг при применении АВК.

Использование клопидогрела в нагрузочной дозе показано только тогда, когда принято решение об имплантации стента [64]. Важно напомнить, что АСК следует применять во время ЧКВ во всех случаях для уменьшения риска тромбоза стента [64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполнение чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с фибрилляцией предсердий и ИБС и его медикаментозное сопровождение — актуальный вопрос современной кардиологии.

Рационально использование возможностей как тройной (оральный антикоагулянт (ОАК) + клопидогрел + ацетилсалициловая кислота), так и двойной антитромботической терапии (ОАК + ингибитор P_2Y_{12} рецепторов тромбоцитов). При этом время применения тройной терапии должно быть максимально сокращено, во всех рекомендациях предпочтение отдается двойной терапии, а в ряде согласительных документов она является вариантом выбора у большинства пациентов.

Позиция американских экспертов заключается в том, что тройная терапия назначается только во время стационарного лечения, а после выписки из стационара пациента необходимо перевести на комбинацию прямого ОАК и одного из антиагрегантов (чаще всего клопидогрела) в течение 6–12 месяцев в зависимости от риска кровотечений.

Европейские специалисты говорят о том, что тройную терапию необходимо прекратить после индивидуальной оценки

баланса ишемических/геморрагических рисков (через 1, 3 или 6 месяцев), однако и они допускают использование двойной терапии «по умолчанию» у пациентов с ОКС и очень высоким риском кровотечений. Результаты новых рандоми-

зированных клинических исследований, несомненно, помогут сближению позиций этих ведущих мировых экспертных сообществ и, главное, оптимизируют рутинную клиническую практику врачей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The sixth Joint Task force of the European society of Cardiology and Other societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (eACPR). *Eur. Heart J.* 2016; 37(29): 2315–81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106
2. Bucccheri S., Angiolillo D.J., Capodanno D. Evolving paradigms in antithrombotic therapy for anticoagulated patients undergoing coronary stenting. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2019; 13: 1753944719891688. DOI: 10.1177/1753944719891688
3. Zoni-Berisso M., Lercari F., Carazza T., Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin. Epidemiol.* 2014; 6: 213–20. DOI: 10.2147/CLEP.S47385
4. Freedman J.E., Gersh B.J. Atrial fibrillation and stroke prevention in aging patients: what's good can be even better. *Circulation.* 2014; 130(2): 129–31. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010873
5. Michniewicz E., Mlodawska E., Lopatowska P., Tomaszuk-Kazberuk A., Malyszko J. Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease — double trouble. *Adv. Med. Sci.* 2018; 63(1): 30–5. DOI: 10.1016/j.advms.2017.06.005
6. Capodanno D., Huber K., Mehran R., Lip G.Y.H., Faxon D.P., Granger C.B. et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients undergoing PCI: JACC state-of-the-art review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019; 74(1): 83–99. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.05.016
7. Алякин Б.Г., Карапетян Н.Г. Современные российские тенденции ренгеноэндоваскулярно и хирургического лечения некоторых изолированных пороков сердца. *Эндоваскулярная хирургия.* 2019; 6(2): 98–106. [Alyakin B.G., Karapetyan N.G. Modern Russian trends in endovascular and surgical treatment of some isolated heart diseases. *Russian Journal of Endovascular Surgery.* 2019; 6(2): 98–106. (in Russian)]. DOI: 10.24183/2409-4080-2019-6-2-98-106
8. Бокерия Л.А., Милюевская Е.Б., Кудцова З.Ф., Прянишников В.В. Сердечно-сосудистая хирургия — 2017. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: МИИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева; 2018. 252 с. [Bokeriya L.A., Milievskaya E.B., Kudzova Z.F., Priannishnikov V.V. Cardiovascular surgery — 2017. Diseases and congenital abnormalities of the circulatory system. М.: A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery; 2018. 252 p. (in Russian)]
9. Lip G.Y.H., Collet J.-P., Haude M., Byrne R., Chung E.H., Fauchier L. et al. 2018 joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *Eurpace.* 2019; 21(2): 192–3. DOI: 10.1093/europace/euy174
10. Shanmugasundaram M., Hashemzadeh M., Movahed M. Outcomes of percutaneous coronary intervention in patients with atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 71(11 suppl.): A1024. DOI: 10.1016/S0735-1097(18)31565-1
11. Huisman M.V., Rothman K.J., Paquette M., Teutsch C., Diener H.-C., Dubner S.J. et al. The changing landscape for stroke prevention in AF: findings from the GLORIA-AF registry Phase 2. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 69(7): 777–85. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.061
12. Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., Воробьев А.Н., Загребельный А.В. и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным регистра кардио-васкулярных заболеваний РЕКВАЗА). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2014; 10(4): 366–77. [Loukianov M.M., Boytsov S.A., Yakushin S.S., Martsevich S.Y., Vorobyev A.N., Zagrebelyny A.V. et al. Diagnostics, treatment, associated cardiovascular and concomitant non-cardiac diseases in patients with diagnosis of “atrial fibrillation” in real outpatient practice (according to data of registry of cardiovascular diseases, RECVASA). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014; 10(4): 366–77. (in Russian)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2014-10-4-366-377
13. Польшакова И.Л., Поветкин С.В. Структура лекарственной терапии и клиническая характеристика больных с фибрилляцией предсердий по

- данним исследования РЕКУР-ФП. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2018; 14(5): 733–40. [Polshakova I.L., Povetkin S.V. Drug therapy structure and clinical characteristics of patients with atrial fibrillation according to data of REKUR-AF Study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018; 14(5): 733–40. (in Russian)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-733-740
14. Кашталал В.В., Барбараш О.Л. Актуальные проблемы антитромботической терапии при остром коронарном синдроме (по материалам Европейского конгресса кардиологов 2017). *Медицинский совет.* 2017; 12: 82–8. [Kashatalap V.V., Barbarash O.L. Actual problems of antithrombotic therapy in acute coronary syndrome (following the material presented at the European society of cardiology congress 2017). *Medical Council.* 2017; 12: 82–8. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-12-82-88
15. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., Collet J.P., Costa F., Jeppsson A. et al. Corrigendum to: 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J.* 2018; 39(22): 2089. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx638
16. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators; Connolly S., Pogue J., Hart R., Pfeffer M., Hohnloser S. et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006; 367(9526): 1903–12. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68845-4
17. ACTIVE Investigators; Connolly S.J., Pogue J., Hart R.G., Hohnloser S.H., Pfeffer M. et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360(20): 2066–78. DOI: 10.1056/NEJMoa0901301
18. Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C., Diener H.-C., Hart R., Golitsyn S. et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364(9): 806–17. DOI: 10.1056/NEJMoa1007432
19. Simmers M.B., Cole B.K., Ogletree M.L., Chen Z., Xu Y., Kong L.-J. et al. Hemodynamics associated with atrial fibrillation directly alters thrombotic potential of endothelial cells. *Thromb. Res.* 2016; 143: 34–9. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.04.022
20. Capodanno D., Angiolillo D.J. Triple antithrombotic therapy at the intercept between threats and opportunities: don't throw out the baby with the bath water. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2017; 10(11): 1086–8. DOI: 10.1016/j.jcin.2017.03.028
21. van Rein N., Heide-Jørgensen U., Lijfering W.M., Dekkers O.M., Sørensen H.T., Cannegieter S.C. Major bleeding rates in atrial fibrillation patients on single, dual, or triple antithrombotic therapy. *Circulation.* 2019; 139(6): 775–86. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036248
22. Sørensen R., Hansen M.L., Abildstrom S.Z., Hvelplund A., Andersson C., Jørgensen C. et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet.* 2009; 374(9706): 1967–74. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61751-7
23. Lopes R.D., Hong H., Harskamp R.E., Bhatt D.L., Mehran R., Cannon C.P. et al. Optimal antithrombotic regimens for patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: an updated network meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2020; 5(5): 1–8. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.6175
24. Connolly S.J. Anticoagulant-related bleeding and mortality. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 68(23): 2522–4. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.10.005
25. Mehran R., Pocock S.J., Stone G.W., Clayton T.C., Dangas G.D., Feit F. et al. Associations of major bleeding and myocardial infarction with the incidence and timing of mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a risk model from the ACUITY trial. *Eur. Heart J.* 2009; 30(12): 1457–66. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp110
26. Généreux P., Giustino G., Witzensbichler B., Weisz G., Stuckey T.D., Rinaldi M.J. et al. Incidence, predictors, and impact of postdischarge bleeding after percutaneous coronary intervention. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 66(9): 1036–45. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.06.1323
27. Lip G.Y.H. The safety of NOACs in atrial fibrillation patient subgroups: a narrative review. *Int. J. Clin. Pract.* 2019; 73(2): e13285. DOI: 10.1111/ijcp.13285
28. Writing Group Members; January C.T., Wann L.S., Calkins H., Chen L.Y., Cigarroa J.E. et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm.* 2019; 16(8): e66–93. DOI: 10.1016/j.hrthm.2019.01.024
29. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso A., Banning A.P., Benedetto U. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *ESC Scientific Document Group.* *Eur. Heart J.* 2019; 40(2): 87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394

30. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eurpace*. 2016; 18(11): 1609–78. DOI: 10.1093/eurpace/euw295
31. Кривошеева Е.Н., Кропачева Е.С., Панченко Е.П., Самко А.Н. Тромботические и геморрагические осложнения у больных с фибрилляцией предсердий, перенесших плановое чрескожное коронарное вмешательство. *Терапевтический архив*. 2019; 91(9): 38–46. [Krivosheeva E.N., Kropacheva E.S., Panchenko E.P., Samko A.N. Thrombotic and hemorrhagic complications in atrial fibrillation patients, undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Therapeutic Archive*. 2019; 91(9): 38–46. (in Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000297
32. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361(12): 1139–51. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561
33. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(10): 883–91. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
34. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E., Murphy S.A., Wiviott S.D., Halperin J.L. et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369(22): 2093–104. DOI: 10.1056/NEJMoa1310907
35. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J.V., Lopes R.D., Hylek E.M., Hanna M. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(11): 981–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
36. Hicks T., Stewart F., Eisinga A. NOACs versus warfarin for stroke prevention in patients with AF: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2016; 3(1): e000279. DOI: 10.1136/openhrt-2015-000279
37. Gómez-Outes A., Laguarda-Ruiz J., Terleira-Fernández A.I., Calvo-Rojas G., Suárez-Gea M.L., Vargas-Castrillón E. Causes of death in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 68(23): 2508–21. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.09.944
38. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E., Hoffman E.B., Deenadayalu N., Ezekowitz M.D. et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet*. 2014; 383(9921): 955–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0
39. Gibson C.M., Mehan R., Bode C., Halperin J., Verheugt F.W., Wildgoose P. et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375(25): 2423–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1611594
40. Cannon C.P., Bhatt D.L., Oldgren J., Lip G.Y.H., Ellis S.G., Kimura T. et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377(16): 1513–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1708454
41. Chi G., Kerneis M., Kalayci A., Liu Y., Mehran R., Bode C. et al. Safety and efficacy of non-vitamin K oral anticoagulant for atrial fibrillation patients after percutaneous coronary intervention: a bivariate analysis of the PIONEER AF-PCI and RE-DUAL PCI trial. *Am. Heart J.* 2018; 203: 17–24. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.06.003
42. Lopes R.D., Heizer G., Aronson R., Vora A.N., Massaro T., Mehran R. et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380(16): 1509–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1817083
43. Vranckx P., Valgimigli M., Eckardt L., Tijssen J., Lewalter T., Gargiulo G. et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2019; 394(10206): 1335–43. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31872-0
44. Rossini R., Musumeci G., Lettieri C., Molfese M., Mihalcsik L., Mantovani P. et al. Long-term outcomes in patients undergoing coronary stenting on dual oral antiplatelet treatment requiring oral anticoagulant therapy. *Am. J. Cardiol.* 2008; 102(12): 1618–23. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.08.021
45. Fanikos J., Burnett A.E., Mahan C.E., Dobesh P.P. Renal function considerations for stroke prevention in atrial fibrillation. *Am. J. Med.* 2017; 130(9): 1015–23. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.04.015
46. Schotten U., Verheule S., Kirchhof P., Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol. Rev.* 2011; 91(1): 265–325. DOI: 10.1152/physrev.00031.2009
47. Hamatani Y., Ogawa H., Takabayashi K., Yamashita Y., Takagi D., Esato M. et al. Left atrial enlargement is an independent predictor of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Sci. Rep.* 2016; 6: 31042. DOI: 10.1038/srep31042
48. Chao T.F., Chiang C.E., Chen T.J., Lip G.Y.H., Chen S.-A. Reassessment of risk for stroke during follow-up of patients with atrial fibrillation. *Ann. Intern. Med.* 2019; 170(9): 663–4. DOI: 10.7326/M18-1177
49. Schulz S., Schuster T., Mehilli J., Byrne R.A., Ellert J., Massberg S. et al. Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year period. *Eur. Heart J.* 2009; 30(22): 2714–21. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp275
50. Lagerqvist B., Carlsson J., Fröbert O., Lindbäck J., Scherstén F., Steneström U. et al. Stent thrombosis in Sweden: a report from the Swedish coronary angiography and angioplasty registry. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2009; 2(5): 401–8. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.844985
51. Van Werkum J.W., Heestermans A.A., Zomer A.C., Kelder J.C., Suttrop M.-J., Rensing B.J. et al. Predictors of coronary stent thrombosis. The Dutch stent thrombosis registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53(16): 1399–409. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.12.055
52. Dewilde W.J.M., Oirbans T., Verheugt F.W.A., Kelder J.C., De Smet B.J.G.L., Herrman J.-P. et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013; 381(9872): 1107–15. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62177-1
53. Fiedler K.A., Maeng M., Mehilli J., Schulz-Schüpke S., Byrne R.A., Sibbing D. et al. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: The ISAR-TRIPLE Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 65(16): 1619–29. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.02.050
54. Golwala H.B., Cannon C.P., Steg P.G., Doros G., Qamar A., Ellis S.G. et al. Safety and efficacy of dual vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur. Heart J.* 2018; 39(19): 1726–35a. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy162
55. Capodanno D., Angiolillo D.J. Dual antithrombotic therapy for atrial fibrillation and PCI. *Lancet*. 2019; 394(10206): 1300–2. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31954-3
56. Schömig A., Neumann F.-J., Kastrati A., Schühlen H., Blasini R., Hadamitzky M. et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334(17): 1084–9. DOI: 10.1056/NEJM199604253341702
57. Bertrand M.E., Legrand V., Boland J., Fleck E., Bonnier J., Emmanuelson H. et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (fantastic) study. *Circulation*. 1998; 98(16): 1597–603. DOI: 10.1161/01.cir.98.16.1597
58. Urban P., Macaya C., Rupprecht H.J., Kiemeneij F., Emanuelsson H., Fontanelli A. et al. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients: the multicenter aspirin and ticlopidine trial after intracoronary stenting (MATTIS). *Circulation*. 1998; 98(20): 2126–32. DOI: 10.1161/01.cir.98.20.2126
59. Leon M.B., Baim D.S., Popma J.J., Gordon P.C., Cutlip D.E., Ho K.K. et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339(23): 1665–71. DOI: 10.1056/NEJM199812033392303
60. Angiolillo D.J., Fernandez-Ortiz A., Bernardo E., Alfonso F., Macaya C., Bass T.A. et al. Variability in individual responsiveness to clopidogrel. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49(14): 1505–16. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.11.044
61. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348(9038): 1329–39. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)09457-3
62. Bhatt D.L., Hirsch A.T., Ringleb P.A., Hacke W., Topol E.J. Reduction in the need for hospitalization for recurrent ischemic events and bleeding with clopidogrel instead of aspirin. CAPRIE Investigators. *Am. Heart J.* 2000; 140(1): 67–73. DOI: 10.1067/mhj.2000.108239
63. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2020; 41(3): 407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
64. Capodanno D., Alfonso F., Levine G.N., Valgimigli M., Angiolillo D.J. ACC/AHA versus ESC Guidelines on dual antiplatelet therapy: JACC Guideline comparison. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 72(23 PtA): 2915–31. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09
65. Saraffoff N., Martischign A., Wealer J., Mayer K., Mehilli J., Sibbing D. et al. Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61(20): 2060–6. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.036
66. Angiolillo D.J., Goodman S.G., Bhatt D.L., Eikelboom J.W., Price M.J., Moliterno D.J. et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulation undergoing percutaneous coronary intervention: a North American perspective — 2018 update. *Circulation*. 2018; 138(5): 527–36. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034722
67. Angiolillo D.J., Rollini F., Storey R.F., Bhatt D.L., James S., Schneider D.J. et al. International expert consensus on switching platelet P2Y12 receptor-inhibiting therapies. *Circulation*. 2017; 136(20): 1955–75. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031164
68. Hamon M., Lemesle G., Tricot O., Meurice T., Deneve M., Dujardin X. et al. Incidence, source, determinants, and prognostic impact of major bleeding in outpatients with stable coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64(14): 1430–6. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.07.957
69. Alexander J.H., Lopes R.D., Thomas L., Alings M., Atar D., Aylward P. et al. Apixaban vs. warfarin with concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur. Heart J.* 2014; 35(4): 224–32. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz445

Поступила / Received: 06.04.2020

Принята в публикации / Accepted: 10.05.2020



Маркеры фиброза миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий

К.А. Мосейчук, А.С. Синяева, Е.В. Филиппов

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Рязань

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: обобщить современные литературные данные об использовании некоторых сывороточных маркеров фиброза миокарда в клинической практике у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) как возможных прогностически значимых предикторов течения ФП, развития повторных пароксизмов и эффективности антиаритмической терапии.

Основные положения. В статье представлен обзор литературы, посвященной возможности применения таких биомаркеров, как галектин 3, фибронектин и тканевой фактор роста $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$), в неинвазивной диагностике фиброза миокарда у пациентов с ФП. Доклинические данные свидетельствуют, что галектин 3 имеет большое значение в фиброгенезе миокарда на экспериментальных моделях. Выявлена корреляция между уровнем галектина 3 в сыворотке крови у больных с ФП и степенью выраженности фиброза левого предсердия ($r = 0,696$, $p < 0,001$). Есть данные и о том, что у пациентов с ФП содержание галектина 3 выше, чем в популяции.

ТФР- $\beta 1$, вероятно, играет наибольшую роль при патологическом фиброзе. Высокая концентрация в плазме крови ТФР- $\beta 1$ — потенциальный неинвазивный предиктор электроанатомического ремоделирования левого предсердия при неклапанной ФП. Обнаружена положительная корреляция уровня ТФР- $\beta 1$ в сыворотке крови и процента фиброза левого предсердия у лиц с ФП. Концентрация TGF- $\beta 1$ в сыворотке была значительно выше у пациентов с рецидивом ФП, чем у больных без него, и являлась независимым фактором риска рецидива. На сегодняшний день имеются лишь немногочисленные сведения о взаимосвязи содержания сывороточного фибронектина и риска возникновения ФП. Представлены данные, что уровень фибронектина был статистически значимо выше у пациентов с пароксизмальной формой ФП, чем у здоровых людей. Установлено также, что уровень фибронектина — предиктор электрического ремоделирования миокарда левого предсердия. Исследования, подтверждающие, что концентрация фибронектина коррелирует со степенью выраженности фиброза миокарда, в современной литературе не представлены.

Заключение. На сегодняшний день измерение уровней галектина 3, фибронектина и ТФР- $\beta 1$ для диагностики фиброза миокарда изучено преимущественно в экспериментальных исследованиях. Использование данных маркеров в клинической практике описано в небольших по количеству и размеру изучаемых выборок работах.

Ключевые слова: фиброз миокарда, фибрилляция предсердий, галектин 3, фибронектин, тканевой фактор роста $\beta 1$.

Вклад авторов: Мосейчук К.А., Синяева А.С. — обзор публикаций по теме статьи; Филиппов Е.В. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Мосейчук К.А., Синяева А.С., Филиппов Е.В. Маркеры фиброза миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий. Доктор.Ру. 2020; 19(5): 14–18. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-14-18



Fibroid Heart Markers in Patients with Atrial Fibrillation

K.A. Moseychuk, A.S. Sinyayeva, E.V. Filippov

Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 9 Vysokovoltynaya Str., Ryazan, Russian Federation 390026

ABSTRACT

Objective of the Review: to sum up contemporary references on the use of some serum myocardial fibrosis markers in clinical practice in patients with atrial fibrillation (AF) as potential prognostic AF outcome predictors, recurrent seizures and antiarrhythmic therapy efficiency.

Key Points. The article contains a review of references in the use of such biomarkers as galectin 3, fibronectin and tissue growth factor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) in non-invasive diagnosis of myocardial fibrosis in AF patients. Pre-clinical information indicates that galectin 3 is of great significance for myocardial fibrogenesis in experimental models. There is a correlation between galectin 3 serum levels in AF patients and marked left atrium fibrosis ($r = 0.696$, $p < 0.001$). It is noted that in patients with AF, galectin 3 levels are 3 times higher than in general population.

TGF- $\beta 1$ is likely to play the most important role in pathological fibrosis. High plasma concentration of TGF- $\beta 1$ is a potential non-invasive predictor of electroanatomic remodelling of left atrium in nonvalvular AF. There is a positive correlation between serum TGF- $\beta 1$ and left atrium fibrosis rate in AF patients. Serum TGF- $\beta 1$ concentration was significantly higher in patients with recurrent AF vs. patients without relapses, and is an independent risk factor of relapse.

Мосейчук Ксения Анатольевна (**автор для переписки**) — к. м. н., ассистент кафедры поликлинической терапии и профилактической медицины ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9. eLIBRARY.RU SPIN: 1297-9721. E-mail: ka.moseychuk@gmail.com

Синяева Анна Сергеевна — студентка 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9. E-mail: ka.moseychuk@gmail.com

Филиппов Евгений Владимирович — д. м. н., доцент, заведующий кафедрой поликлинической терапии и профилактической медицины ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9. eLIBRARY.RU SPIN: 2809-2781. E-mail: dr.philippov@gmail.com

Up to date there is only sparse information on the relationship between serum fibronectin and risk of AF. Data are available that fibronectin level was statistically higher in patients with paroxysmal AF vs. healthy subjects. Besides it was found out that fibronectin level is a predictor of electric remodelling in left atrium myocardium. No researches confirming that fibronectin concentration correlates with the rate of myocardial fibrosis are described in modern references.

Conclusion. Up to date, measurement of galectin 3, fibronectin and TGF- β 1 to diagnose myocardial fibrosis has been studied mostly in experimental trials. Use of these markers in clinical practice is described in small samples.

Keywords: myocardial fibrosis, atrial fibrillation, galectin 3, fibronectin, tissue growth factor β 1.

Contributions: Moseychuk, K.A. and Sinyaeva, A.S. — thematic publications reviewing; Filippov, E.V. — review of critically important material, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Moseychuk K.A., Sinyaeva A.S., Filippov E.V. Fibroid Heart Markers in Patients with Atrial Fibrillation. Doctor.Ru. 2020; 19(5): 14–18. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-14-18

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространенное нарушение ритма сердца. Ее частота в общей популяции составляет 1–2%. Клиническая значимость ФП обусловлена увеличением летальности, частоты инсульта и других тромбоэмболических осложнений, сердечной недостаточности, ухудшением качества жизни, снижением переносимости физической нагрузки и развитием дисфункции ЛЖ.

В целом ряде исследований доказано, что фиброз изолирует группы предсердных кардиомиоцитов, а также отдельные клетки, тем самым нарушает связь между ними и таким образом играет центральную роль в патогенезе ФП и поддержании циркуляции патологических импульсов в миокарде [1, 2]. Визуализация фиброза может предоставить полезную информацию для лучшего понимания того, как предотвратить его развитие и прогрессирование, и открыть новые цели при разработке подходов к лечению ФП.

Поскольку возможности проведения предсердной биопсии в клинической практике достаточно ограничены, то перспективным представляется неинвазивная оценка степени выраженности фиброза миокарда и его структурного ремоделирования с помощью сывороточных маркеров. Изучение биомаркеров фиброза позволит существенно повысить эффективность прогнозирования течения ФП, использовать их как предикторы развития рецидива ФП, а также определить зависимость уровней маркеров от успешности проводимой терапии.

Целью данного обзора является обобщение современных литературных данных об использовании сывороточных маркеров фиброза миокарда в клинической практике у пациентов с ФП как возможных прогностически значимых предикторов течения ФП, развития повторных пароксизмов и эффективности антиаритмической терапии.

Преобладание синтеза коллагена I и III типов над их деградацией приводит к накоплению в миокарде избытка волокон коллагена I и III типа, который характеризует фиброз. Выделяют два типа фиброза: репаративный (замещающий) и реактивный. Репаративный тип возникает, когда фиброзная ткань замещает зоны «мертвых» кардиомиоцитов. Очевидным примером является рубец после инфаркта миокарда. При этом субстратом для ФП становятся участки фиброза, которые прерывают мышечные пучки, создавая четкие продольные барьеры проводимости.

При реактивном фиброзе происходят пролиферация фибробластов, дифференцировка их в миофибробласты и накопление белков межклеточного пространства (главным образом коллагена) в периваскулярном пространстве, окружающем пучки сердечной мышцы. Таким образом, обычный тонкий слой волокнистой ткани вокруг мышечных пучков превращается в более толстые оболочки. При этом сами мышечные пучки сохраняют неповрежденную структуру.

Интерстициальный фиброз не нарушает продольную проводимость в сердце, но может быть причиной более быстрого проведения импульса при ФП, а наличие толстых нитей интерстициального коллагена может быть связано с постоянной формой ФП [3].

На сегодняшний день известны 30 молекулярных образований, играющих определенную роль в фиброзном процессе [4]. При этом только для двух кандидатов в маркеры есть доказательства, указывающие на значимую связь между их сывороточными концентрациями и определенной объемной долей коллагена, полученной при гистологическом анализе биопсий миокарда. Оба являются производными коллагена, включая карбокси-концевой пропептид проколлагена I типа (образуется при внеклеточном превращении проколлагена I типа в фибриллярный коллаген I) и N-концевой пропептид проколлагена III типа (возникающий при внеклеточном превращении проколлагена III в фибриллярный коллаген III) [5, 6].

Диагностическая и прогностическая ценность других биомаркеров в верификации фиброза миокарда в клинической практике окончательно не определена.

Доклинические данные свидетельствуют о том, что галектин 3, углевод-связывающий лектин, секретируемый активированными макрофагами, имеет большое значение в фиброгенезе миокарда на экспериментальных моделях [7].

Галектин 3 играет существенную роль в формировании ремоделирования сердца на молекулярном уровне, способствуя развитию фиброза миокарда предсердий. Это подтверждает исследование M.U. Yalcin и соавт. Выявлена корреляция между уровнем галектина 3 в сыворотке крови у больных с ФП и степенью выраженности фиброза левого предсердия, установленной по данным МРТ ($r = 0,696$, $p < 0,001$). Кроме того, у пациентов с ФП был более высокий уровень галектина 3, чем у больных без ФП [8].

L. Yu и соавт., используя модель на грызунах, обнаружили, что генетическое нарушение и фармакологическое ингибирование галектина 3 могут ослаблять сердечный фиброз и развитие сердечной недостаточности, указывая на то, что галектин 3 вносит значительный вклад в возникновение сердечной недостаточности [9].

В 2014 г. опубликованы первые данные, свидетельствующие о том, что у пациентов с ФП содержание галектина 3 выше, чем в популяции. В частности, при 10-летнем наблюдении за 3306 участниками Фремингемского исследования у 250 (7,6%) человек зарегистрированы эпизоды ФП, при этом более высокий уровень циркулирующего галектина 3 ассоциировался с повышением риска ФП (ОШ = 1,19; 95%-ный ДИ: 1,05–1,36; $p = 0,03$). По результатам исследования, более высокая концентрация галектина 3 была у мужчин ($p < 0,001$), пациентов с СД ($p < 0,05$) и АГ ($p < 0,05$).

Содержание галектина 3 ниже у больных без ФП ($p < 0,01$), чем у лиц с постоянной формой ФП [10].

В исследовании В.И. Целуйко и соавт. выявлена корреляция между уровнем галектина 3 и риском рецидива ФП. Так, рецидив ФП значимо чаще наблюдался в группе с повышенным содержанием галектина 3 ($p = 0,0087$). Установлено, что среднее количество приступов в группе с повышенным его содержанием в 2,27 раза больше, чем у пациентов с низким уровнем ($p = 0,0025$). Содержание галектина 3 также зависело от этиологического фактора, на фоне которого развилась ФП. У больных с АГ уровень маркера был на 25,2% выше, чем у лиц с нормальным АД. Уровень галектина 3 возрастал соответственно увеличению класса ХСН [11].

По данным Е.Л. Заславской и соавт., выявлена положительная связь между содержанием галектина 3 и процентом фиброза левого предсердия ($r = 0,545$, $p < 0,001$) [12].

М.У. Yalcin и соавт. показали, что концентрация галектина 3 выше у пациентов с персистирующей ФП. Более того, оказалось, что уровень галектина в сыворотке крови статистически значимо связан с ремоделированием предсердий у пациентов с пароксизмальной ФП с сохранной функцией ЛЖ и его уровень может прогнозировать рецидив ФП после аблации у больных с персистирующей ФП без структурного заболевания сердца [8].

В исследовании DECAAF подчеркивалась роль фиброза предсердий, количественно определяемого МРТ, у пациентов после аблации ФП. Установлено, что выполнение МРТ значительно дороже определения концентрации галектина 3 в сыворотке крови, при этом уровень галектина 3 был напрямую связан с выраженностью фиброза [13, 14].

Кроме того, измерение уровня галектина 3 стало методом выбора для диагностики миокардиального фиброза у тех, кому МРТ не могла быть выполнена, например у лиц с имплантированными сердечными устройствами (кардиостимуляторами, дефибрилляторами) [15].

Содержание галектина 3 может отражать выраженность фиброзного аритмогенного субстрата независимо от того, что изначально послужило причиной развития фиброза миокарда [16]. В целом ряде исследований экспрессия галектина 3 являлась независимым фактором риска рецидива ФП после аблации [12, 17, 18]. В исследовании, включавшем 100 пациентов, которым выполнялись кардиохирургические вмешательства, уровень галектина 3 значимо коррелировал с выраженностью фиброза миокарда предсердий, подтвержденного гистологически, а также был предиктором возникновения послеоперационной ФП [19].

В настоящее время появляются данные о прогностическом влиянии галектина 3 не только на риск рецидива ФП, но и на риск развития тромбоэмболических осложнений при этом нарушении ритма. Получены сведения, что галектин 3 выступает независимым предиктором образования тромба в ушке левого предсердия у пациентов с ФП [20].

Однако уровень циркулирующего галектина 3 конкретно не связан с сердечными заболеваниями и может зависеть от других факторов, таких как фиброз легких, печени и почек.

Семейство трансформирующих факторов роста — один из наиболее широко изученных медиаторов активации фибробластов, из которых тканевой фактор роста $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$), вероятно, играет наибольшую роль при патологическом фиброзе [21]. Данный цитокин — ключевой регулятор клеточного роста и дифференцировки, он принимает участие в различных физиологических и патологических процессах. Но один из основных его эффектов — заживление повреж-

дений путем стимуляции пролиферации клеток мезенхимального происхождения и активации синтеза коллагена [22].

В основе патологического действия ТФР- $\beta 1$ на миокард лежит способность фибробластов в условиях избыточного растяжения синтезировать этот цитокин наряду с другими медиаторами. Запускается и прогрессирует каскад активации фибробластов. Они пролиферируют, активируют синтез коллагенов внеклеточного матрикса, поэтому хроническая предсердная дилатация становится предшественником структурного ремоделирования и поддержания ФП [23].

Механическая деформация фибробластов не только вызывает экспрессию экстрацеллюлярного матрикса, но и напрямую изменяет электрическую активность кардиомиоцитов, что является потенциально проаритмическим механизмом, названным механо-электрической обратной связью [24].

Человеческий фиброгенез у больных с ФП сопровождается двухфазным ответом: отмечается раннее увеличение, а затем потеря способности реагировать на ТФР- $\beta 1$ [25]. Гиперэкспрессия постоянно активного ТФР- $\beta 1$ в миокарде приводит к избирательному фиброзу предсердий, гетерогенности проводимости возбуждения по предсердиям и тем самым способствует ФП [26]. Фиброз прогрессирует, несмотря на компенсаторные изменения в ТФР- $\beta 1$ -сигнальных путях. Высокая концентрация в плазме крови ТФР- $\beta 1$ — потенциальный неинвазивный предиктор электроанатомического ремоделирования левого предсердия при клапанной ФП [27, 28].

В исследовании V. Polyakova и соавт. выявлено, что изменения и ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса значительны и увеличиваются у пациентов с ФП [29]. Экспериментальные результаты у трансгенных мышей по ТФР- β показали, что наличия только предсердного фиброза достаточно для формирования субстрата, необходимого для появления ФП. Это является доказательством, что ФП сама по себе может способствовать ремоделированию экстрацеллюлярного матрикса в нормальном сердце или усиливать ремоделирование матрикса, вызванное основным заболеванием, и, соответственно, дилатацию предсердий [30].

Е.Л. Заславская и соавт. обнаружили положительную корреляцию уровня ТФР- $\beta 1$ в сыворотке крови и процента фиброза левого предсердия у пациентов с ФП ($r = 0,539$, $p = 0,04$). При этом длительность ФП не коррелировала со степенью выраженности фиброза левого предсердия [12].

В исследовании Y. Tian и соавт. изучалась вероятность рецидива ФП через 12 месяцев после аблации. Концентрация TGF- $\beta 1$ в сыворотке была значительно выше у пациентов с рецидивом ФП, чем у больных без него, и, по результатам регрессионного анализа, являлась независимым фактором риска рецидива [31].

В настоящее время проводится ряд исследований, изучающих ингибиторы TGF- β -рецептора как потенциальные антифибротические медиаторы. Предполагается, что данные ингибиторы могут снижать активность ТФР- $\beta 1$, уменьшая сердечную дисфункцию и замедляя ремоделирование после инфаркта миокарда [32]. Эти ингибиторы также могут ослаблять развитие фиброза и экспрессию коллагена после перегрузки давлением из-за поперечного сужения аорты и снижать экспрессию коллагена в ответ на стимуляцию ТФР- $\beta 1$ *in vitro* [33].

Кроме того, в исследовании S. Zhao и соавт. продемонстрирован более низкий уровень ТФР- $\beta 1$ у пациентов с перманентной ФП, которые использовали антагонисты рецептора ангиотензина II, по сравнению с таковым у не принимавших

подобные препараты. Это позволяет сделать вывод, что антагонисты рецептора ангиотензина II снижают миокардиальный фиброз, частично подавляя экспрессию ТФР- β 1, однако небольшой размер выборки данного исследования ограничивает значимость полученных результатов, они требуют дальнейшего изучения [34].

Фибронектин — главный адгезивный гликопротеин фибробласта и межклеточного матрикса. Существует две формы фибронектина — плазменный (растворимый) и тканевый (нерастворимый). Плазменный содержится в жидкостях — в плазме крови, цереброспинальной жидкости. Тканевой синтезируется в основном фибробластами, эндотелиоцитами или эпителиальными клетками и содержится во внеклеточном матриксе почти всех клеток [35].

Фибронектин выполняет разнообразные функции и участвует во многих биологических процессах, таких как воспаление, регенерация, фагоцитоз, свертываемость крови и синтез коллагена, а также в межклеточных кооперациях и реакциях хемотаксиса. Фибронектин был назван «главным организатором» сборки молекул межклеточного матрикса. Этот гликопротеин связывает коллаген, интегрины, протеогликаны и опосредует сборку молекул экстрацеллюлярного матрикса, коллагена I, III типов и миофибрилл [3].

На сегодняшний день имеются лишь немногочисленные сведения о взаимосвязи уровня сывороточного фибронектина и риска возникновения ФП. В исследовании U. Caprolat и соавт. представлены данные о том, что содержание фибронектина было статистически значимо выше у пациентов с пароксизмальной формой ФП, чем у здоровых людей. Кроме того, установлено, что концентрация фибронектина

является предиктором электрического ремоделирования миокарда левого предсердия [36].

В экспериментальном исследовании с монокроталин-индуцированным фиброзом миокарда предсердий уровень фибронектина был статистически значимо выше в основной группе, частота развития ФП также была выше в группе животных с индуцированным фиброзом миокарда предсердий [37].

Исследования, подтверждающие, что концентрация фибронектина коррелирует со степенью выраженности фиброза миокарда, в современной литературе не представлены.


ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известный на сегодняшний день молекулярный механизм развития фиброза миокарда очень сложен. Многие процессы, протекающие при формировании фиброза в миокарде, и участвующие в них агенты исследованы только в недавнем прошлом, но многие звенья формирования фиброза миокарда остаются неизученными. Наиболее важной задачей представляется использование потенциала этих механизмов в клинической практике — установление новых биомаркеров для мониторинга терапии и новых терапевтических подходов для изменения естественного течения фибрилляции предсердий и предотвращения развития и прогрессирования фиброза миокарда.

На сегодняшний день измерение уровней галектина 3, фибронектина и тканевого фактора роста β 1 для диагностики фиброза миокарда изучено преимущественно в экспериментальных исследованиях. Использование данных маркеров в клинической практике описано в небольших по количеству и размеру изучаемых выборок работах.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Heijman J., Algalarrondo V., Voigt N., Melka J., Wehrens X.H., Dobrev D. et al. The value of basic research insights into atrial fibrillation mechanisms as a guide to therapeutic innovation: a critical analysis. *Cardiovasc. Res.* 2016; 109(4): 467–79. DOI: 10.1093/cvr/cvw275
- Zahid S., Cochet H., Boyle P. M., Schwarz E. L., Whyte K. N., Vigmond E. J. et al. Patient-derived models link re-entrant driver localization in atrial fibrillation to fibrosis spatial pattern. *Cardiovasc. Res.* 2016; 110(3): 443–54. DOI: 10.1093/cvr/cvw073
- Nattel S. Molecular and cellular mechanisms of atrial fibrosis in atrial fibrillation. *JACC Clin. Electrophysiol.* 2017; 3(5): 425–43. DOI: 10.1016/j.jacep.2017.03.002
- López B., González A., Ravassa S., Beaumont J., Moreno M. U., San José G. et al. Circulating biomarkers of myocardial fibrosis: the need for a reappraisal. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 65(22): 2449–56.
- Querejeta R., Varo N., López B., Larman M., Artiñano E., Etayo J. C. et al. Serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Circulation.* 2000; 101(14): 1729–35. DOI: 10.1161/01.cir.101.14.1729
- López B., Querejeta R., González A., Larman M., Díez J. Collagen cross-linking but not collagen amount associates with elevated filling pressures in hypertensive patients with stage C heart failure: potential role of lysyl oxidase. *Hypertension.* 2012; 60(3): 677–83. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.196113
- Sharma U. C., Pokharel S., van Brakel T. J., van Berlo J. H., Cleutjens J. P., Schroen B. et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation.* 2004; 110(19): 3121–8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000147181.65298.4D
- Yalcin M. U., Gurses K. M., Kocyigit D., Canpinar H., Canpolat U., Evranos B. et al. The association of serum galectin 3 levels with atrial electrical and structural remodeling. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2015; 26(6): 635–40. DOI: 10.1111/jce.12637
- Yu L., Ruffrok W. P., Meissner M., Bos E. M., van Goor H., Sanjabi B. et al. Genetic and pharmacological inhibition of galectin-3 prevents cardiac remodeling by interfering with myocardial fibrogenesis. *Circ. Heart Fail.* 2013; 6(1): 107–17. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.971168
- Ho J. E., Yin X., Levy D., Vasan R. S., Magnani J. W., Ellinor P. T. et al. Galectin 3 and incident atrial fibrillation in the community. *Am. Heart J.* 2014; 167(5): 729–34. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.02.009
- Целуйко В. С., Вашихидзе З. С. Галектин-3 у больных с фибрилляцией предсердий. *Укр. кардиол. журн.* 2012; 3: 45–9. [Tseluiko V. S., Vashakidze Z. S. Galectin 3 in patients with atrial fibrillation. *Ukrainian Journal of Cardiology.* 2012; 3: 45–9. (in Russian)]
- Заславская Е. Л., Морозов А. Н., Ионин В. А., Ма И., Нифонтов С. Е., Баранова Е. И. и др. Роль трансформирующего фактора роста бета-1 и галектина 3 в формировании фиброза левого предсердия у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и метаболическим синдромом. *Рос. кардиол. журн.* 2018; 2(154): 60–6. [Zaslavskaya E. L., Morozov A. N., Ionin V. A., Ma I., Nifontov S. E., Baranova E. I. et al. The role of transforming growth factor beta-1 and galectin 3 in left atrium fibrosis in patients with paroxysmal atrial fibrillation and metabolic syndrome. *Russian Journal of Cardiology.* 2018; 2(154): 60–6. (in Russian)]
- Dzeshka M. S., Lip G. Y., Snezhitskiy V., Shantsila E. Cardiac fibrosis in patients with atrial fibrillation: mechanisms and clinical implications. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 66(8): 943–59. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.06.1313
- Marrouche N. F., Wilber D., Hindricks G., Jais P., Akoum N., Marchlinski F. et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: The DECAAF study. *JAMA.* 2014; 311(5): 498–506. DOI: 10.1001/jama.2014.3
- Kornej J., Schmid J., Bollmann A. Galectin-3 in atrial fibrillation: a novel marker of atrial remodeling or just bystander? *Am. J. Cardiol.* 2015; 116(1): 163–8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.03.055

16. Lippi G., Cervellin G., Sanchis-Gomar F. Galectin-3 in atrial fibrillation: simple bystander, player or both? *Clin. Biochem.* 2015; 48(12): 818–22. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2015.04.021
17. Takemoto Y., Ramirez R.J., Yokokawa M., Kaur K., Ponce-Balbuena D., Sinno M.C. et al. Galectin-3 regulates atrial fibrillation remodeling and predicts catheter ablation outcomes. *JACC Basic Transl. Sci.* 2016; 1(3): 143–54. DOI: 10.1016/j.jacbts.2016.03.003
18. Clementy N., Benhenda N., Piver E., Pierre B., Bernard A., Fauchier L. et al. Serum galectin-3 levels predict recurrences after ablation of atrial fibrillation. *Sci. Rep.* 2016; 6: 34357. DOI: 10.1038/srep34357
19. Hernández-Romero D., Vilchez J.A., Lahoz Á., Romero-Aniorte A.I., Jover E., García-Alberola A. et al. Galectin-3 as a marker of interstitial atrial remodeling involved in atrial fibrillation. *Sci. Rep.* 2017; 7: 40378. DOI: 10.1038/srep40378
20. Tang Z., Zeng L., Lin Y., Han Z., Gu J., Wang C. et al. Circulating galectin-3 is associated with left atrial appendage remodeling and thrombus formation in patients with atrial fibrillation. *Heart Lung Circ.* 2019; 28(6): 923–31. DOI: 10.1016/j.hlc.2018.05.094
21. Sramko M., Peichl P., Wichterle D., Tintera J., Weichet J., Maxian R. et al. Clinical value of assessment of left atrial late gadolinium enhancement in patients undergoing ablation of atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.* 2015; 179: 351–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.11.072
22. Zhang L., Joseph L., Joseph J. In vivo and in vitro effects of vasopressin V2 receptor antagonism on myocardial fibrosis in rats. *Am. J. Med. Sci.* 2019; 357(2): 151–9. DOI: 10.1016/j.amjms.2018.11.010
23. Schotten U., Verheule S., Kirchhof P., Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol. Rev.* 2011; 91(1): 265–325. DOI: 10.1152/physrev.00031.2009
24. Abramochkin D.V., Lozinsky I.T., Kamkin A. Influence of mechanical stress on fibroblast–myocyte interactions in mammalian heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2014; 70: 27–36. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2013.12.020
25. Chen K., Mehta J.L., Li D., Joseph L., Joseph J. Transforming growth factor — receptor endoglin is expressed in cardiac fibroblasts and modulates profibrogenic actions of angiotensin II. *Circ. Res.* 2004; 95(12): 1167–73. DOI: 10.1161/01.RES.0000150369.68826.2f
26. Schultz J.E.J., Witt S.A., Glascock B.J., Nieman M.L., Reiser P.J., Nix S.L. et al. TGF-β1 mediates the hypertrophic cardiomyocyte growth induced by angiotensin II. *J. Clin. Invest.* 2002; 109(6): 787–96. DOI: 10.1172/JCI14190
27. Lee A.A., Dillmann W.H., McCulloch A.D., Villarreal F.J. Angiotensin II stimulates the autocrine production of transforming growth factor-β1 in adult rat cardiac fibroblasts. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1995; 27(10): 2347–57. DOI: 10.1016/s0022-2828(95)91983-x
28. Khan R., Sheppard R. Fibrosis in heart disease: understanding the role of transforming growth factor-β1 in cardiomyopathy, valvular disease and arrhythmia. *Immunology.* 2006; 118(1): 10–24. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2006.02336.x
29. Polyakova V., Miyagawa S., Szalay Z., Risteli J., Kostin S. Atrial extracellular matrix remodeling in patients with atrial fibrillation. *J. Cell. Mol. Med.* 2008; 12(1): 189–208. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2008.00219.x
30. Nakajima H., Nakajima H.O., Salcher O., Dittìe A.S., Dembowski K., Jing S. et al. Atrial but not ventricular fibrosis in mice expressing a mutant transforming growth factor-β1 transgene in the heart. *Circ. Res.* 2000; 86(5): 571–9. DOI: 10.1161/01.res.86.5.571
31. Tian Y., Wang Y., Chen W., Yin Y., Qin M. Role of serum TGF-β1 level in atrial fibrosis and outcome after catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Medicine.* 2017; 96(51): e9210. DOI: 10.1097/MD.00000000000009210
32. Tan S.M., Zhang Y., Connelly K.A., Gilbert R.E., Kelly D.J. Targeted inhibition of activin receptor-like kinase 5 signaling attenuates cardiac dysfunction following myocardial infarction. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2010; 298(5): H1415–25. DOI: 10.1152/ajpheart.01048.2009
33. Engebretsen K.V.T., Skårdal K., Bjørnstad S., Marstein H.S., Skrbic B., Sjaastad I. et al. Attenuated development of cardiac fibrosis in left ventricular pressure overload by SM16, an orally active inhibitor of ALK5. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2014; 76: 148–57. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2014.08.008
34. Zhao S., Li M., Ju W., Gu L., Zhang F., Chen H. et al. Serum level of transforming growth factor beta 1 is associated with left atrial voltage in patients with chronic atrial fibrillation. *Indian Pacing Electrophysiol. J.* 2018; 18(3): 95–9. DOI: 10.1016/j.ipej.2017.11.001
35. Бакунц Г.О. Эндогенные факторы инсульта. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 360 с. [Bakunts G.O. Endogenous factors of stroke. M.: GEOTAR-Media; 2011. 360 p. (in Russian)]
36. Canpolat U., Oto A., Yorgun H., Sunman H., Şahiner L., Kaya E.B. et al. Association of plasma fibronectin level with left atrial electrical and structural remodeling in lone paroxysmal atrial fibrillation: a cross-sectional study. *Turk. Kardiyol. Dem. Ars.* 2015; 43(3): 259–68. DOI: 10.5543/tkda.2015.83893
37. Hiram R., Naud P., Xiong F., Al-U'datt D., Algalarrondo V., Sirois M.G. et al. Right atrial mechanisms of atrial fibrillation in a rat model of right heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019; 74(10): 1332–47. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.06.066 

Поступила / Received: 20.12.2019

Принята к публикации / Accepted: 31.03.2020

Эффективность левосимедана у пациентов с инфарктом миокарда и хронической ишемией головного мозга

Н.Б. Лебедева, Л.Ю. Чеснокова

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; Россия, г. Кемерово

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности левосимедана (ЛС) у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), осложненным левожелудочковой недостаточностью, развившимся на фоне хронической ишемии головного мозга (ХИГМ).

Дизайн: рандомизированное исследование.

Материалы и методы. Обследованы 182 пациента с Q-позитивным ИМ и ХИГМ, с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 40%: 149 (81,9%) мужчин и 33 (18,1%) женщины, возраст — 60,4 (53; 69) года. Группу I составили 49 больных, получавших стандартную терапию, группу II — 133 пациента, получивших ЛС. Участников осматривал ангионевролог, проводились эхокардиография, цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (ЦДС БЦА), когнитивные тесты, тест 6-минутной ходьбы.

Результаты. Осложнения ИМ были у 16 (32,7%) больных в группе I и у 27 (20,3%) в группе II. Гипотония наблюдалась у 10 (20,4%) человек в группе I и у 31 (23,3%) в группе II; желудочковые нарушения ритма — у 15 (30,6%) и 34 (25,6%), гипокалиемия — у 7 (14,3%) и 12 (9%) пациентов соответственно. ФВ ЛЖ перед выпиской в группе I — 39,34% (37%; 43%), в группе II — 44,7% (38%; 48%) ($p = 0,007$). В группе II после введения ЛС, по данным ЦДС БЦА, на 13,1% увеличился диаметр внутренней сонной артерии (ВСА) ($p = 0,001$), на 25,1% — средняя скорость кровотока ВСА ($p = 0,001$), индекс резистентности ВСА снизился на 12% ($p = 0,001$). Продолжительность госпитализации составила 19,24 (17; 20) койко-дня в группе I и 15,21 (12; 18) койко-дня в группе II ($p = 0,001$).

Заключение. Применение ЛС при ИМ, развившемся на фоне ХИГМ и осложненном левожелудочковой недостаточностью, безопасно, гемодинамически и клинически эффективно и фармакоэкономически оправданно.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, хроническая ишемия головного мозга, левосимедан, безопасность, эффективность.

Вклад авторов: Лебедева Н.Б. — разработка дизайна исследования, интерпретация и обобщение полученных данных, проверка критически важного содержания, утверждение окончательного текста рукописи; Чеснокова Л.Ю. — сбор клинического материала, статистическая обработка, анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Лебедева Н.Б., Чеснокова Л.Ю. Эффективность левосимедана у пациентов с инфарктом миокарда и хронической ишемией головного мозга. Доктор.Ру. 2020; 19(5): 19–23. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-19-23

Levosimendan Efficacy in Patients with Myocardial Infarction and Chronic Cerebral Ischemia

N.B. Lebedeva, L.Yu. Chesnokova

Scientific and Research Institute of Complex Cardiovascular Problems; 6 Sosnovyi Blvd., Kemerovo, Russian Federation 650002

ABSTRACT

Study Objective: to assess efficacy and safety of Levosimendan (LS) in patients with myocardial infarction (MI) complicated with left ventricular failure as a result of chronic cerebral ischemia (CCI).

Study Design: randomised study.

Materials and Methods. Examination included 182 patients with Q-positive MI and CCI with left ventricular ejection fraction (LVEF) of less than 40%: 149 (81.9%) males and 33 (18.1%) females aged 60.4 (53; 69) years old. Group I included 49 patients on standard therapy, and group II comprised 133 patients on LS. Subjects were examined by angioneurologist; they underwent echocardiography, colour duplex ultrasonography of brachiocephalic arteries (CDU BCA), cognitive tests, and 6-minute walk test.

Study Results. MI complications were recorded in 16 (32.7%) patients in group I and in 27 (20.3%) patients in group II. Hypotension was noted in 10 (20.4%) patients from group I and in 31 (23.3%) patients from group II; ventricular rhythm disturbances — in 15 (30.6%) and 34 (25.6%), hypokalemia — in 7 (14.3%) and 12 (9%) patients, respectively. LVEF before discharge in group I was 39.34% (37%; 43%), in group II — 44.7% (38%; 48%) ($p = 0,007$). Once LS was prescribed in group II, CDU BCA demonstrated 13.1% increase in internal carotid artery (ICA) diameter ($p = 0,001$), 25.1% increase in average blood velocity in ICA ($p = 0,001$); ICA resistance factor reduced by 12% ($p = 0,001$). Hospital admission lasted for 19.24 (17; 20) bed-days in group I and 15.21 (12; 18) bed-days in group II ($p = 0,001$).

Conclusion. Use of LS in MI resulting from CCI and complicated with atrial ventricular failure is safe, hemodynamically and clinically efficient and pharmacologically and economically feasible.

Keywords: myocardial infarction, chronic cerebral ischemia, Levosimendan, safety, efficacy.

Лебедева Наталья Борисовна (автор для переписки) — д. м. н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории реабилитации ФГБНУ НИИ КПССЗ. 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2769-3807>. E-mail: lebenb@mail.ru
Чеснокова Лариса Юрьевна — к. м. н., лаборант-исследователь ФГБНУ НИИ КПССЗ. 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7471-786X>. E-mail: chesnokova@mail.ru



Contributions: Lebedeva, N.B. — study design, data interpretation and aggregation, review of critically important material, final manuscript approval; Chesnokova, L.Yu. — collection of clinical materials, statistical processing, data analysis and interpretation, thematic publications reviewing, manuscript preparation.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Lebedeva N.B., Chesnokova L.Yu. Levosimendan Efficacy in Patients with Myocardial Infarction and Chronic Cerebral Ischemia. Doctor.Ru. 2020; 19(5): 19–23. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-19-23

ВВЕДЕНИЕ

Острые формы ИБС стойко занимают первое место в структуре причин смертности от болезней системы кровообращения [1]. Известно, что ближайший и отдаленный прогноз при инфаркте миокарда (ИМ) во многом зависит от сохранности фракции выброса (ФВ) ЛЖ [2]. Однако, несмотря на широкое внедрение методов реваскуляризации, у 25–35% пациентов в течение острого периода ИМ осложняется развитием левожелудочковой сердечной недостаточности (СН) [3].

Пациенты со снижением ФВ ЛЖ менее 40%, особенно при необходимости инотропной поддержки, составляют группу наиболее высокого риска плохого исхода при ИМ [4, 5]. Известно, что 3-летняя выживаемость больных, перенесших ИМ, осложненный левожелудочковой СН, составляет менее 80% [6].

В настоящее время несомненны успехи медикаментозного лечения, направленного на профилактику развития и прогрессирования СН, и современная медицина имеет большой арсенал средств с классом доказательности IA [7]. Вместе с тем при лечении острой и декомпенсированной СН врач не располагает ни широкой доказательной базой, ни новыми эффективными препаратами [7, 8].

Все инотропные препараты, которые приходится назначать при СН для улучшения сократительной функции миокарда и стабилизации гемодинамики, хотя и позволяют достичь непосредственного результата, небезопасны в долгосрочной перспективе и отрицательно влияют на выживаемость пациентов, особенно при ИМ [7–9]. Единственным инотропным средством, как минимум не показавшим неблагоприятного влияния на прогноз, а возможно, и повышающим выживаемость, является сенситизатор кальция левосимендан (ЛС) [10].

Следует отметить, что применение ЛС для инотропной поддержки именно при ИМ особенно обосновано, поскольку этот препарат обладает доказанным кардиопротективным эффектом и способен уменьшать зоны ишемизированного и «оголушенного» миокарда, действуя на АТФ-зависимые калиевые каналы митохондрий кардиомиоцитов [11, 12]. В условиях ишемизированного миокарда ЛС не повышает потребление кислорода и не влияет на электрофизиологию сердечной мышцы [13, 14].

При наличии сопутствующей хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) важно, чтобы используемые препараты не ухудшали церебральную перфузию, а в идеале — улучшали ее. С этих позиций ЛС также имеет преимущества, поскольку может улучшать церебральную перфузию как за счет повышения ФВ ЛЖ, так и за счет дилатации краниальных артерий [3].

Кроме того, в последние годы накапливаются данные о непосредственном нейропротективном эффекте ЛС при ишемических повреждениях головного и спинного мозга [15, 16].

С учетом важности баланса клинической эффективности и безопасности любой проводимой терапии, особенно при коморбидных состояниях, **целью настоящего исследования** явилась оценка эффективности и безопасности применения ЛС у пациентов с ИМ, осложненным левожелудочковой недостаточностью, развившимся на фоне ХИГМ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе инфарктного отделения МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер» в 2010–2016 гг. В исследование последовательно включили 182 пациентов с Q-позитивным ИМ и сопутствующей ХИГМ, с ФВ ЛЖ менее 40%, в возрасте от 45 до 75 лет, из них 149 (81,9%) мужчин и 33 (18,1%) женщины. Медиана возраста составила 60,4 (53; 69) года.

Перед включением в исследование участники подписывали информированное согласие, форма которого, как и протокол самого исследования, были одобрены локальным этическим комитетом в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

В исследование не включали пациентов с Q-необразующим ИМ, СН IV класса по Killip, со стойкими нарушениями ритма и проводимости, стенозами клапанов, наличием СД 1 типа, тяжелым СД 2 типа, хроническими заболеваниями с выраженной функциональной недостаточностью органов, а также не подписавшие информированное согласие.

Диагноз ИМ устанавливали на основании Консенсуса по универсальному определению ИМ (2007). Наличие СН оценивали по классификации Killip (1967), в последующем — по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов. Диагноз ХИГМ подтверждали после осмотра ангионевролога до включения в исследование.

Всем пациентам перед включением в исследование и в динамике на 10-е сутки ИМ проводили ЭхоКГ для оценки ФВ ЛЖ и цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (ЦДС БЦА) (Sonos 2500, Hewlett Packard, США). Когнитивный статус оценивали на 2-е сутки и на 10–12 сутки ИМ с помощью нейропсихологической шкалы Mini-Mental State Examination и теста цифровой последовательности. На 5–6-е и 10–12-е сутки ИМ производили тест 6-минутной ходьбы (ТШХ).

Пациентов включали в исследование на 1–2-е сутки ИМ путем рандомизации методом конвертов на две группы. В контрольную группу (группу I) вошли 49 человек, получавших стандартную терапию, согласно существующим рекомендациям, в основную группу (группу II) — 133 пациента, которым в остром периоде ИМ вводился ЛС.

Участники сравниваемых групп были сопоставимы по полу, возрасту, основным клинико-anamnestическим параметрам, поражению коронарного русла, реваскуляризации инфаркт-связанной артерии (табл.).

По результатам ЦДС БЦА у всех пациентов толщина комплекса интима-медиа составила более 0,1 см. У 68 (37,3%) участников выявлялись стенозы внутренней сонной артерии, из них у 47 (25,8%) — односторонние, у 21 (11,5%) — двусторонние, во всех случаях степень стеноза не превышала 50%.

Различий по медикаментозной терапии между группами сравнения не было (рис. 1).

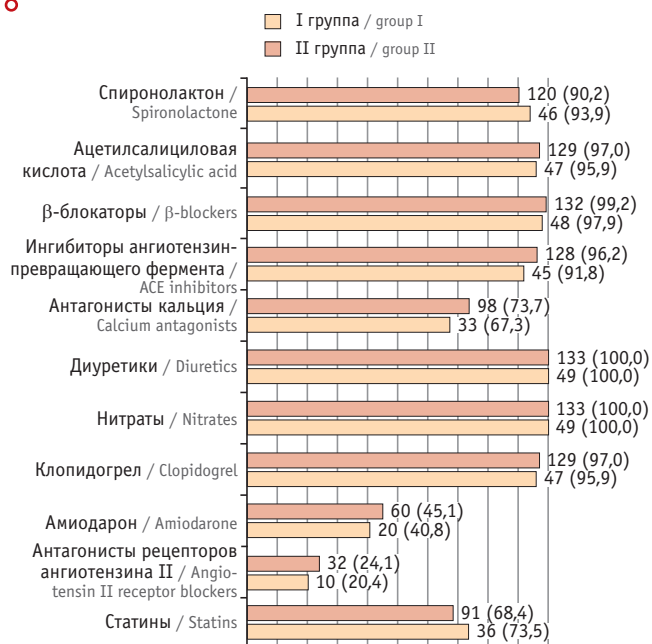
Инфузия ЛС пациентам основной группы проводилась на 1–2-е сутки ИМ в периферическую вену, согласно официальной инструкции: 10-минутный болюс из расчета 12 мкг/кг, затем инфузия с начальной скоростью введения 0,1 мкг/кг/мин.

Клиническая характеристика пациентов
Clinical characteristics of patients

Показатели / Characteristics	Группа I / Group I (n = 49)	Группа II / Group II (n = 133)	P
Средний возраст, годы / Mean age, years, Me (Q25; Q75)	59,63 (52; 69)	60,66 (54; 69)	0,467
Мужчины / Males, n (%)	37 (75,5)	112 (84,2)	0,142
Класс по Killip / Killip category, n (%):			
II	33 (67,3)	95 (71,4)	0,358
III	16 (32,7)	38 (28,6)	0,588
Передний инфаркт миокарда / Anterior myocardial infarction, n (%)	25 (51,0)	87 (65,4)	0,55
Фракция выброса левого желудочка / Left ventricular ejection fraction, %, Me (Q25; Q75)	38,20 (32; 42)	38,02 (31; 44)	0,678
Коронароангиография / Coronary angiography, n (%)	43 (87,8)	103 (77,4)	0,071
SYNTAX, баллы / SYNTAX, points, Me (Q25; Q75)	23,25 (18; 28,5)	24,28 (19; 31,5)	0,095
Чрескожное коронарное вмешательство / Percutaneous coronary intervention, n (%)	32 (65,3)	89 (66,9)	0,838
Тромболизис / Thrombolysis, n (%)	8 (16,3)	19 (14,3)	0,749
Стадии хронической ишемии головного мозга / Stages of chronic cerebral ischemia, n (%):			
I	10 (20,4)	28 (21,1)	0,924
II	33 (67,3)	89 (66,9)	0,644
III	6 (12,3)	16 (12,0)	0,968

Рис. 1. Медикаментозная терапия в контрольной (I) и основной (II) группах, n (%)

Fig. 1. Drug therapy in controls (I) and test (II) group, n (%)



При развитии гипотонии менее 100/70 мм рт. ст. скорость введения уменьшали до 0,05 мкг/кг/мин. Медиана продолжительности инфузии составила 17,3 (12,2; 47,4) часа, скорости инфузии — 0,088 (0,064; 0,092) мг/кг/мин.

Для статистической обработки материала применяли стандартный пакет программ Statistica 8.0 for Windows фирмы StartSoft (США) и IBM SRSS Statistics 20.0 (США). Проверка гипотезы о нормальности распределения значений количественных признаков осуществлялась с использова-

нием критерия Колмогорова — Смирнова. С учетом отсутствия нормальности распределения применялись методы непараметрической статистики, для описания количественных признаков — медиана (Me) и межквартильный размах (Q25; Q75).

Различие количественных параметров в независимых группах оценивали по критерию Манна — Уитни, динамику числовых параметров во времени — по критерию Вилкоксона. Для сравнения частот использовался критерий соответствия Пирсона χ^2 . Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости p принимался равным или менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ частоты развития госпитальных осложнений не выявил различий между группами сравнения: 16 (32,7%) в группе I и 27 (20,3%) в группе II ($p = 0,063$). Умерли в стационаре 1 (2,0%) пациент в группе I и 4 (3%) в группе II ($p = 0,724$). Во всех случаях смерть наступила в подостром периоде ИМ в результате рецидива ИМ. Желудочковые нарушения ритма (ЖНР) по прикроватному монитору зарегистрированы у 15 (30,6%) и 34 (25,6%) больных соответственно ($p = 0,738$). У 3 (6,1%) участников группы I и у 5 (3,8%) из группы II в остром периоде ИМ развилась фибрилляция желудочков ($p = 0,792$). Тромбоз стента возник у 1 (2,0%) человека в группе I и у 3 (2,2%) в группе II ($p = 0,621$).

Отмечены 10 (20,4%) случаев гипотонии в группе I и 31 (23,3%) в группе II ($p = 0,678$). Повторных эпизодов острой СН на стационарном этапе лечения ИМ не было ни у кого из пациентов. С учетом возможности развития гипокалиемии при применении ЛС была проанализирована частота случаев ее регистрации: 7 (14,3%) и 12 (9,0%) в группах I и II соответственно ($p = 0,304$).

Суточное мониторирование ЭКГ проведено 148 (81,3%) пациентам, 49 (100%) из группы I и 99 (74,4%) из группы II.

Значимые различия по частоте регистрации и видам нарушения ритма между группами не выявлены.

В обеих группах на ЭКГ чаще всего регистрировались наджелудочковая экстрасистолия — 41 (83,7%) и 71 (71,7%) — и желудочковая экстрасистолия (высоких градаций по Лауну) — 15 (30,6) и 34 (34,3%) случая в группах I и II соответственно. Пароксизмы фибрилляции предсердий были у 4 (8,2%) и у 6 (6,1%) пациентов групп I и II ($p = 0,403$).

Следует отметить, что медиана койко-дня в группе II оказалась существенно меньше, чем в группе I — 19,24 (17; 20) и 15,21 (12; 18) соответственно ($p = 0,001$), что можно связать с более полной коррекцией левожелудочковой недостаточности. Так, медиана ФВ ЛЖ перед выпиской у больных, получавших ЛС, составила 44,7% (38%; 48%), а в группе контроля — 39,34% (37%; 43%) ($p = 0,007$). Соответственно, и клиническая тяжесть СН перед выпиской, оцененная по результатам ТШХ, в группе II была меньше, а прирост дистанции ТШХ по сравнению с исходным значением — больше (рис. 2).

С учетом наличия ХИГМ проводилась оценка влияния ЛС на параметры экстракраниального кровотока методом ЦДС БЦА. На 10-е сутки ИМ по сравнению с исходными значениями отмечено увеличение диаметра внутренней сонной артерии (ВСА) на 13,1% ($p = 0,001$), максимальной скорости кровотока — на 14,2% ($p = 0,001$), средней скорости кровотока по ВСА — на 25,1% ($p = 0,001$), а также снижение индекса резистентности на 12% ($p = 0,001$). На 10-е сутки ИМ исследуемые параметры в группе I не изменились.

Когнитивные показатели в группе II после введения ЛС значительно улучшились как по сравнению с исходными показателями, так и по сравнению с результатами группы I (рис. 3). При включении в исследование значимых различий между группами не было ($p = 0,074$), полученные показатели соответствовали установленной степени ХИГМ (см. рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Из инструкции к препарату следует, что основными побочными эффектами применения ЛС являются гипотония, ЖНР и гипокалиемия. Все эти состояния потенциально способны ухудшить прогноз при остром ИМ, особенно при низкой ФВ ЛЖ и проблемах с церебральным кровооток в условиях ХИГМ [4–6].

Как показали результаты проведенной работы, применение ЛС в исследуемой когорте больных не сопровождалось учащением случаев гипотонии, гипокалиемии и регистрации ЖНР, что свидетельствует в пользу гемодинамической и аритмической безопасности препарата в условиях коморбидной патологии. О клинической эффективности препарата говорят существенный прирост ФВ ЛЖ, повышение толерантности к физической нагрузке, что приводит к сокращению сроков стационарного лечения.

Использование ЛС при ИМ и сопутствующей ХИГМ может давать дополнительные преимущества, связанные с улучшением параметров церебрального кровотока, как показали результаты исследования. Улучшение церебральной перфузии после введения ЛС находит клиническое отражение в снижении когнитивного дефицита, что немаловажно с позиций прогноза дальнейшего течения заболевания. Можно предположить, что улучшение церебральной перфузии связано как с увеличением ФВ ЛЖ, так и с непосредственным влиянием ЛС на мозговой кровоток.

Рис. 2. Динамика результатов теста 6-минутной ходьбы в группах сравнения

Fig. 2. Dynamics of 6-minute walk test results in experimental groups

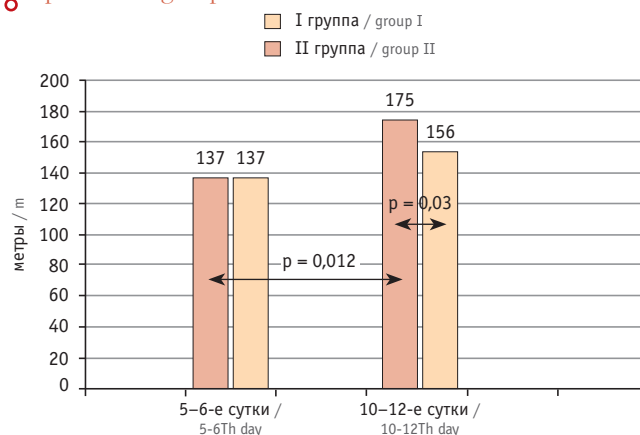
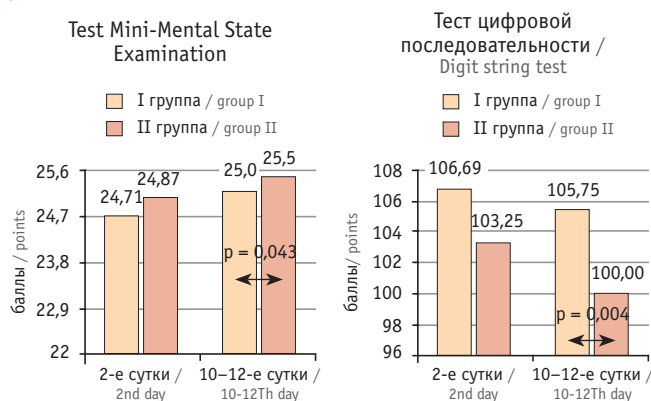


Рис. 3. Результаты когнитивных тестов в группах сравнения

Fig. 3. Cognitive test results in experimental groups



Известно, что ЛС вызывает вазодилатацию, в частности сосудов головного мозга, а также оптимизирует ауторегуляцию мозгового кровотока [13–15]. Существуют работы, показавшие, что применение инотропной стимуляции ЛС благоприятно влияет на количественные показатели церебральной недостаточности, в том числе у пожилых пациентов [17].

Полученные результаты позволяют предположить, что включение ЛС в схемы лечения систолической дисфункции при ИМ у пациентов с ХИГМ потенциально способно предупредить прогрессирование неврологического дефицита, что требует дальнейшего изучения в специально спланированных исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из полученных данных следует, что применение левосимендана в качестве средства инотропной миокардиальной поддержки у пациентов с инфарктом миокарда, развившимся на фоне хронической ишемии головного мозга и осложненным левожелудочковой недостаточностью, является безопасным, гемодинамически и клинически эффективным и фармакоэкономически оправданным, поскольку позволяет снизить сроки стационарного лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и возможные механизмы ее изменения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018; 118(8): 98–103. [Boytsov S.A., Shal'nova S.A., Deev A.D. Mortality from cardiovascular diseases in the Russian Federation and possible mechanisms for its change. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018; 118(8): 98–103. (in Russian)]. DOI: 10.17116/jnevro201811808198
2. Lam C.S.P., Gamble G.D., Ling L.H., Sim D. Mortality associated with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a prospective international multi-ethnic cohort study. *Eur. Heart J.* 2018; 39(20): 1770–80. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy005
3. Ложкина Н.Г., Глебченко Е.А., Хасанова М.Х., Козик В.А., Куимов А.Д. Выделение факторов риска летального исхода у больных с острым коронарным синдромом на госпитальном этапе лечения. *Современные проблемы науки и образования*. 2016; 6. [Lozhkina N.G., Glebchenko E.A., Khasanova M.Kh., Kozik V.A., Kuimov A.D. Risk factors of the lethal outcome in patients with acute coronary syndrome on stationary stage. *Modern problems of science and education*. 2016; 6. (in Russian)]. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26026> (дата обращения — 15.05.2020).
4. Михайлова З.Д., Шаленкова М.А., Шубин Л.Б., Климин П.Ф. Предикторы осложненного течения острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST в госпитальном периоде. *Сердце*. 2016; 2(88): 104–10. [Mikhaylova Z.D., Shalenkova M.A., Shubin L.B., Klimin P.F. Predictors for complicated course of non-ST elevation coronary syndrome during in-hospital period. *Heart*. 2016; 2(88): 104–10. (in Russian)]. DOI: 10.18087/rhj.2016.2.2172
5. Межонов Е.М., Вялкина Ю.А., Вакульчик К.А., Шалаев С.В. Предикторы развития острой сердечной недостаточности у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы после чрескожного коронарного вмешательства. *Кардиология*. 2018; 58(58): 20–8. [Mezhonov E.M., Vyalkina Yu.A., Vakulchik K.A., Shalaev S.V. Predictors of acute heart failure in patients with ST-segment elevation myocardial infarction of the electrocardiogram after PCI. *Cardiology*. 2018; 58(58): 20–8. (in Russian)]. DOI: 10.18087/cardio.2493
6. Hou L., Gao C., Feng J., Chen Z.-F., Zhang J., Jiang Y.-J. et al. Prognostic factors for in-hospital and long-term survival in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Tohoku J. Exp. Med.* 2017; 242(1): 27–35. DOI: 10.1620/tjem.242.27
7. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Баграмбекова Ю.Л., Беленков Ю.Н. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. *Сердечная недостаточность*. 2017; 1: 3–40. [Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Arutjunov G.P., Bagrambekova Yu.L., Belenkov Yu.N. et al. *Clinical recommendations. Chronic heart failure*. *Heart Failure*. 2017; 1: 3–40. (in Russian)]. DOI: 10.18087/rhjf.2017.1.2346
8. Nieminen M.S., Buerke M., Cohen-Solal A., Costa S., Édes I., Erlikh A. et al. Role of levosimendan in the treatment of acute heart failure complicating the acute coronary syndrome: review and consensus of experts. *Int. J. Cardiol.* 2016; 218: 150–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.05.009
9. Maack C., Eschenhagen T., Hamdani N. Treatments targeting inotropy. *Eur. Heart J.* 2019; 40(44): 3626–44. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy600
10. Kivikko M., Pollesello P., Tarvasmäki T., Sarapohja T., Nieminen M.S., Harjola V.-P. Effect of baseline characteristics on mortality in the SURVIVE trial on the effect of levosimendan vs dobutamine in acute heart failure: sub-analysis of the Finnish patients. *Int. J. Cardiol.* 2016; 215: 26–31. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.04.064
11. Pollesello P., Papp Z. The cardioprotective effects of levosimendan: preclinical and clinical evidence. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2007; 50(3): 257–63. DOI: 10.1097/FJC.0b013e3180986230
12. Sonntag S., Sundberg S., Lehtonen L.A., Kleber F.X. The calcium sensitizer levosimendan improves the function of stunned myocardium after percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial ischemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43(12): 2177–82. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.02.052
13. Slawsky M.T., Colucci W.S., Gottlieb S.S., Greenberg B.H., Hausslein E., Hare J. et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. *Circulation*. 2000; 102(18): 2222–7. DOI: 10.1161/01.cir.102.18.2222
14. Еременко А.А., Рыбка М.М. Противоишемические и кардиопротекторные эффекты левосимендана. *Вестник интенсивной терапии*. 2016; 4: 27–33. [Eremenko A.A., Rybka M.M. Anti-ischemic and cardioprotective effects of levosimendan. *Annals of Critical Care*. 2016; 4: 27–33. (in Russian)]
15. Ломиворотов В.В., Бобошко В.А. Плейотропные эффекты левосимендана на сердце и другие органы. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2017; 21(2): 14–28. [Lomivorotov V.V., Boboshko V.A. Pleiotropic effects of levosimendan on the heart and other organs. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2017; 21(2): 14–28. (in Russian)]. DOI: 10.21688/1681-3472-2017-2-14-28
16. Roehl A.B., Zoremba N., Kipp M., Schiefer J., Goetzenich A., Bleilevens C. et al. The effects of levosimendan on brain metabolism during initial recovery from global transient ischaemia/hypoxia. *BMC Neurol.* 2012; 12: 81. DOI: 10.1186/1471-2377-12-81
17. Исаков Л.К., Синькова М.Н., Лебедева Н.Б., Тарасов Н.И., Ватутин М.К., Месяц Л.А. Пожилой пациент с осложненным инфарктом миокарда: акцент на инотропную стимуляцию и цитопroteкцию. *Вестник современной клинической медицины*. 2016; 9(6): 47–51. [Isakov L.K., Sinkova M.N., Lebedeva N.B., Tarasov N.I., Vatutin M.K., Mesyats L.A. An elderly patient with complicated myocardial infarction: focus on inotropic stimulation and cytoprotection. *Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2016; 9(6): 47–51. (in Russian)]. DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(6).47-51 **D**

Поступила / Received: 31.03.2020

Принята к публикации / Accepted: 24.06.20



Прогнозирование постгоспитальной летальности у больных инфарктом миокарда молодого и среднего возраста

Е.А. Шишкина¹, О.В. Хлынова¹, А.Б. Черемных²

¹ ФГБОУ «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Пермь

² ГБУЗ ПК «Клинический кардиологический диспансер»; Россия, г. Пермь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить вклад анамнестических, клинико-лабораторных и инструментальных параметров в возникновение риска летального исхода у больных инфарктом миокарда (ИМ) молодого и среднего возраста и предложить модель стратификации этого риска для данной когорты пациентов.

Дизайн: сплошное проспективное регистровое исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 424 пациента с установленным диагнозом ИМ в возрасте до 60 лет. Проводили клиническое обследование всех больных, при поступлении регистрировали стандартную электрокардиограмму в 12 отведениях, делали общеклинический и биохимический анализы крови и анализы на маркеры некроза миокарда; выполняли эхокардиографию с определением зон локальной гипокинезии и оценкой фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ); измеряли нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ). Годовая летальность от любых причин составила 6,6% (n = 28).

Результаты. По данным однофакторного анализа, наиболее значимыми предикторами годовой летальности у больных ИМ молодого и среднего возраста являлись ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ при выписке, наличие острой сердечной недостаточности II класса и выше по классификации Killip, частота сердечных сокращения > 100 в минуту при поступлении, кардиогенный шок, постинфарктный кардиосклероз, НЛИ $\geq 4,52$, митральная регургитация, уровень гемоглобина < 130 г/л, высокая коморбидность (индекс Чарлсона > 4). Многофакторный анализ, позволяющий определить совокупный вклад указанных параметров, показал, что с риском наступления летального исхода в течение 12-месячного периода наблюдения статистически значимо ассоциируются НЛИ $\geq 4,52$ (p = 0,04), уровень гемоглобина ≤ 130 г/л (p = 0,013), ФВ ЛЖ при выписке $\leq 40\%$ (p = 0,0001). Площадь под ROC-кривой полученной модели риска составила 0,88, чувствительность и специфичность — 85,7% и 90,9% соответственно.

Заключение. Предложенная прогностическая модель позволяет без увеличения экономических затрат стратифицировать пациентов с высоким риском летального исхода в течение первого года наблюдения. Расчет индивидуального риска летальности, в свою очередь, позволит оптимизировать стратегию лечения и вторичной профилактики у данной категории больных.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, отдаленные исходы, оценка риска, многофакторное прогнозирование.

Вклад авторов: Шишкина Е.А. — разработка дизайна исследования, обработка, статистический анализ и интерпертация данных, написание текста рукописи; Черемных А.Б. — обследование и лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи; Хлынова О.В. — проверка критически важного содержания, редактирование текста, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Шишкина Е.А., Хлынова О.В., Черемных А.Б. Прогнозирование постгоспитальной летальности у больных инфарктом миокарда молодого и среднего возраста. Доктор.Ру. 2020; 19(5): 24–29. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-24-29



Post-hospital Mortality Forecast in Young and Middle-Aged Patients with Myocardial Infarction

Е.А. Shishkina¹, О.В. Khlynova¹, А.В. Cheremnykh²

¹ Perm State Medical University named after Academician E.A. Vagner of the Ministry of Health of the Russian Federation; 26 Petropavlovskaya Str., Perm, Russian Federation 614000

² Clinical Cardiology Dispensary; 84 Sibirskaya Str., Perm, Russian Federation 614000

ABSTRACT

Study Objective: to find out the role of anamnestic, clinical-laboratory and instrumental characteristics in the risk of mortality in young and middle-aged patients with myocardial infarction (MI), and to propose a risk classification model for this patient cohort.

Study Design: full prospective registry study.

Шишкина Екатерина Андреевна (**автор для переписки**) — доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России. 614000, Россия, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6965-7869>. E-mail: doctor.shishkina@yandex.ru

Хлынова Ольга Витальевна — член-корреспондент РАН, д. м. н., заведующая кафедрой госпитальной терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России. 614000, Россия, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4860-0112>. E-mail: olgakhlynova@mail.ru

Черемных Анжелика Борисовна — заведующая отделением ГБУЗ ПК «Клинический кардиологический диспансер». 614000, Россия, г. Пермь, ул. Сибирская, д. 84. E-mail: ab.tcheremnih@yandex.ru

Materials and Methods. The study included 424 patients with confirmed MI in patients of < 60 years old. All patients underwent clinical examination; upon admission, a 12-lead ECG, general blood analysis and biochemical blood assay as well as myocardial necrosis markers tests were performed; echocardiography was conducted to identify local hypokinesia areas and to assess LVEF; neutrophilic lymphocytic index (NLI) was measured. The one-year mortality rate caused by any factor was 6.6% (n = 28).

Study Results. According to the single-factor analysis, the most important predictors of one-year mortality in young and middle-aged patients with MI were LVEF of $\leq 40\%$ upon discharge, acute heart failure of second-class or higher (Killip classification), heart rate of > 100 upon admission, cardiogenic shock, postinfarction cardiosclerosis, NLI of ≥ 4.52 , mitral regurgitation, Hb of < 130 g/L, high comorbidity (Charlson index of > 4). Multi-factor analysis allowing to determine the cumulative role of the above parameters demonstrated that the risk of mortality within 12-month follow-up has statistically significant correlation with NLI of ≥ 4.52 ($p = 0.04$), Hb of ≤ 130 g/L ($p = 0.013$), discharge LVEF of $\leq 40\%$ ($p = 0.0001$). Area under ROC curve of the resulting risk model was 0.88, with sensitivity and specificity of 85.7% and 90.9%, respectively.

Conclusion. This prognostic model is cost effective and allows classifying patients with high mortality risk within first follow-up year. Calculation of an individual mortality risk will make it possible to optimise the strategy of therapy and secondary prevention in this group of patients.

Keywords: myocardial infarction, long-term outcome, risk assessment, multi-factor forecasting.

Contributions: Shishkina, E.A. — study design, data processing, statistical analysis and interpretation, manuscript preparation; Cheremnykh, A.B. — patient examination and management, thematic publications reviewing; Khlynova, O.V. — review of critically important material, manuscript editing, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Shishkina E.A., Khlynova O.V., Cheremnykh A.B. Post-hospital Mortality Forecast in Young and Middle-Aged Patients with Myocardial Infarction. Doctor.Ru. 2020; 19(5): 24–29. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-24-29

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают удерживать печальное лидерство в структуре причин смертности населения большинства развитых стран [1, 2]. Неизменно высоким является и уровень экономического ущерба от инфаркта миокарда (ИМ). Важно подчеркнуть, что основные финансовые потери от ССЗ в Российской Федерации обусловлены преждевременной заболеваемостью, инвалидизацией и смертностью трудоспособного населения [3].

Достоверно известно, что риск развития отдаленных неблагоприятных событий у больных, перенесших ИМ, остается высоким в течение первого года после индексного события. В связи с этим создание эффективного инструмента стратификации риска у пациентов, перенесших ИМ в молодом и среднем возрасте, представляет собой актуальную научно-практическую задачу.

К настоящему времени в арсенале врача уже имеется ряд моделей, позволяющих прогнозировать развитие отдаленных неблагоприятных исходов и стратифицировать риск у больных после ИМ [4–7]. К наиболее информативным показателям, входящим в состав многих прогностических шкал, относятся пол, возраст, систолическое АД, ЧСС, локализация и степень девиации сегмента ST на ЭКГ, систолическая дисфункция миокарда, некоторые лабораторные параметры. Тем не менее прогностическая значимость параметров, определяющих развитие отдаленных неблагоприятных исходов, может различаться в зависимости от клинико-демографических, популяционных и возрастных характеристик пациента [8].

Одной из наиболее известных практическому врачу шкал оценки риска госпитальной и отдаленной летальности является Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) [9]. Данная шкала была разработана в результате анализа данных 43 810 больных и валидизирована в исследованиях GRACE и GUSTO. Шкала GRACE демонстрирует высокую чувствительность и специфичность в прогнозировании неблагоприятных исходов, имеет широкую доказательную базу и рекомендована к использованию в клинической практике Европейским обществом кардиологов.

Однако имеются сведения о недостаточной эффективности данной шкалы в стратификации риска у отдельных категорий больных [10]. Кроме того, в настоящее время непрерывно продолжается поиск факторов, способных повысить прогностическую эффективность шкалы [11, 12].

Поэтому разработка моделей прогнозирования исходов ИМ с использованием «новых» параметров рискометрии на примере пациентов, перенесших ИМ в молодом и среднем возрасте, становится важным направлением современных научных исследований.

Цель данного исследования: определить вклад анамнестических, клинико-лабораторных и инструментальных параметров в возникновение риска летального исхода у больных ИМ молодого и среднего возраста и предложить модель стратификации этого риска для данной когорты пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено сплошное проспективное регистровое исследование с годовым периодом наблюдения, направленное на изучение предикторов летального исхода у больных ИМ молодого и среднего возраста. Разрешение на его проведение получено от этического комитета ФГБОУ ВО «ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. В период с 01.10.2017 г. по 30.09.2018 г. в регистр больных ИМ вошли 424 пациента, госпитализированных в отделение кардиологии № 1 ГБУЗ ПК «Клинический кардиологический диспансер» г. Перми (главный врач — Прохоров К.В.) в срок до 24 часов с момента развития клинической симптоматики.

Диагноз ИМ устанавливался в соответствии с принятыми рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов и Европейского общества кардиологов. Основанием для верификации диагноза ИМ являлся болевой ангинозный синдром длительностью более 20 минут, сопровождавшийся изменениями на ЭКГ в виде элевации сегмента ST $\geq 0,2$ мВ в двух или более соседних отведениях с V_1 по V_3 , $\geq 0,1$ мВ в стандартных и усиленных отведениях от конечностей (для ИМ с подъемом сегмента ST, ИМснST) или депрессии сегмента ST более 1 мм/инверсии зубца T на ЭКГ (для ИМ без подъема сегмента ST, ИМбнST), а также повышением уровня тропонина T или тропонина I более 99-й перцентили эталонной контрольной группы при поступлении или при оценке в динамике.

Критерии включения в исследование:

- 1) возраст пациента менее 60 лет;
- 2) установленный диагноз ИМ как с подъемом сегмента, так и без подъема сегмента ST на ЭКГ;
- 3) подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

К критериям не включения относили возраст пациента менее 18 лет или 60 лет и старше; ИМ, осложнившийся чрескожное коронарное вмешательство. Основные клинико-anamnestические данные участников представлены в *таблице 1*.

В соответствии со стандартами оказания специализированной медицинской помощи больным с ИМсрST, ИМбпST (Приложение к Приказу МЗ РФ № 404ан, Приложение к Приказу МЗ РФ № 405ан от 01.07.2015 г.), проводилось клиническое обследование всех участников, включавшее сбор жалоб и анамнеза, в т. ч. анамнеза перенесенных заболеваний; сбор информации о наличии традиционных факторов риска ССЗ, наследственности, принимаемых лекарственных препаратах; объективный осмотр.

У всех пациентов при поступлении регистрировалась стандартная ЭКГ в 12 отведениях, производился забор крови на общеклинические и биохимические исследования, маркеры некроза миокарда; выполнялась ЭхоКГ с определением зон локальной гипокинезии и оценкой фракции выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ). Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ) измеряли путем расчета соотношения абсолютного количества нейтрофилов и абсолютного количества лимфоцитов на основании данных общего анализа крови, взятого при поступлении. После получения согласия пациента на медицинское вмешательство осуществлялась селективная коронароангиография.

На госпитальном этапе оценивали в динамике клиническое состояние, а также ряд лабораторных и инструменталь-

ных параметров, регистрировали исходы госпитализации, развитие осложнений ИМ.

Анализ летальности пациентов через 12 месяцев после индексного события проводился с использованием данных Единой информационной системы здравоохранения Пермского края. Годовая летальность от любых причин после выписки из стационара составила 6,6% (n = 28).

Статистический анализ цифровых данных, полученных в результате исследования, осуществлялся с помощью пакета компьютерных программ IBM SPSS Statistics v.20, v.23. Для представления непрерывных данных использовались медиана (Me) и интерквартильный размах с указанием нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3), для описания качественных показателей — частоты и проценты.

Для определения статистической значимости различий количественных признаков в двух независимых выборках применяли непараметрический критерий Манна — Уитни. Анализ различия качественных признаков в двух независимых группах осуществлялся при помощи построения таблиц сопряженности с последующим расчетом критерия χ^2 Пирсона, ОШ и 95%-ного ДИ.

Предсказательную ценность каждого параметра оценивали по шкале значений площади под ROC-кривой (Area Under Curve — AUC). Модель считали статистически значимой при AUC > 0,7; p < 0,05.

Построение математических моделей прогнозирования летального исхода и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий осуществлялось с помощью однофакторного и многофакторного регрессионного анализа. Отбор независимых переменных проводился методом пошагового исключения признаков, не оказывающих влияния на качество модели. Статистическая значимость полученной модели определялась с помощью критерия χ^2 .

Для прогнозирования выживаемости использовалась дополнительно регрессия Кокса с пошаговым включением. Для оценки вероятности наступления события применялся анализ Каплана — Мейера, сравнительная оценка полученных графиков проводилась с помощью Log-rank критерия Манталя — Кокса.

Таблица 1 / Table 1

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов, включенных в исследование (n = 424)

Clinical and anatomic characteristics of patients included into the study (n = 424)

Параметры / Parameters	Значения / Value
Возраст, годы / Age, years, Me (Q1; Q3)	50 (43,5; 55,0)
Мужской пол / Males, n (%)	373 (88,0)
Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST / Myocardial infarction with ST-segment elevation, n (%)	269 (63,4)
Артериальная гипертензия в анамнезе / History of arterial hypertension, n (%)	375 (88,4)
Постинфарктный кардиосклероз / Postinfarction atherosclerosis, n (%)	77 (18,2)
Коронарное шунтирование в анамнезе / History of heart bypass, n (%)	16 (3,8)
Сахарный диабет 2 типа в анамнезе / History of type 2 diabetes mellitus, n (%)	52 (12,3)
Курение в анамнезе / History of smoking, n (%)	181 (42,7)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе / History of acute cerebrovascular accident, n (%)	20 (4,7)
Анемия при поступлении / Anaemia upon admission, n (%)	104 (24,5)
Фракция выброса / Ejection fraction, %, Me (Q1; Q3)	49,0 (44,0; 55,0)

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты однофакторного и многофакторного анализа предикторов постгоспитальной летальности у больных ИМ молодого и среднего возраста представлены в *таблице 2*. Согласно полученным данным, прогностической значимостью в отношении риска развития летального исхода на годовом этапе наблюдения у данной категории больных обладали следующие факторы (в порядке убывания прогностической мощности): ФВ ЛЖ \leq 40% при выписке, наличие острой сердечной недостаточности II класса и выше по классификации Killip, ЧСС > 100 в минуту при поступлении, кардиогенный шок, ИМ в анамнезе, НЛИ \geq 4,52, митральная регургитация, уровень гемоглобина < 130 г/л, высокая коморбидность (индекс Чарлсона > 4).

Многофакторный анализ, позволяющий определить совокупный вклад указанных параметров, показал, что с риском наступления летального исхода в течение 12-месячного периода наблюдения статистически значимо ассоциируются НЛИ \geq 4,52 (p = 0,048), содержание гемоглобина \leq 130 г/л (p = 0,013), ФВ ЛЖ при выписке \leq 40% (p = 0,0001).

Разработанная в настоящем исследовании модель прогнозирования вероятности наступления летального исхода является статистически значимой (p < 0,0001),

Анализ предикторов летальности в течение 12 месяцев после инфаркта миокарда у пациентов, включенных в исследование
Analysis of mortality predictors within 12 months after myocardial infarction in patients enrolled into the study

Факторы / Factors	Отношение шансов / Odds ratio	95%-ный доверительный интервал / 95% confidence interval	P
<i>Однофакторный анализ / One-factor analysis</i>			
Возраст старше 45 лет / Age > 45 years	1,052	0,36–3,05	0,926
Элевация сегмента ST на электрокардиограмме / ST segment elevation on ECG	0,63	0,24–1,68	0,359
Постинфарктный кардиосклероз / Postinfarction atherosclerosis	5,51	2,05–14,78	0,0001
Высокая коморбидность / High comorbidity	3,82	1,34–10,91	0,013
Кардиогенный шок / Cardiogenic shock	9,66	1,99–46,97	0,006
Острая сердечная недостаточность II–IV класса по Killip* / Acute heart failure, class II–IV (Killip)*	14,09	4,82–41,21	0,0001
Частота сердечных сокращений > 100 в мин* / Heart rate of > 100/min*	10,9	3,3–35,94	0,0001
Фракция выброса левого желудочка ≤ 40% при выписке / Left ventricular ejection fraction ≤ 40% upon discharge	25,44	8,07–80,19	0,0001
Митральная регургитация* / Mitral regurgitation*	5,0	1,36–18,34	0,013
Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс ≥ 4,52 / Neutrophilic lymphocytic index ≥ 4.52	5,28	1,66–16,83	0,005
Уровень гемоглобина < 130 г/л / Hb < 130 g/L	4,43	1,53–12,82	0,003
<i>Многофакторный анализ / Multi-factor analysis</i>			
Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс ≥ 4,52 / Neutrophilic lymphocytic index ≥ 4.52	5,0	1,10–25,07	0,048
Уровень гемоглобина ≤ 130 г/л / Hb ≤ 130 g/L	7,9	1,54–40,47	0,013
Фракция выброса левого желудочка ≤ 40% при выписке / Left ventricular ejection fraction ≤ 40% upon discharge	25,66	4,78–37,67	0,0001

* При поступлении в стационар.

* Upon hospitalisation.

обладает хорошими классификационными характеристиками: чувствительность — 85,7%, специфичность — 90,9%, показатель воспроизводимости — 90,3%, AUC = 0,88, $p = 0,0001$ (рис. 1). Порог отсечения прогностической модели $p > 0,226$

Анализ Каплана — Мейера показал, что зависимость риска летального исхода от предсказанной вероятности, полученной с помощью регрессионной модели, была статистически значимой (Log-rank критерий: $p = 0,040$). Медиана срока наступления летального исхода при вычисленной вероятности менее 0,2 составила 9 месяцев, а при вычисленной вероятности более 0,2 — всего 2 месяца. Средний срок наступления летального исхода при вычисленной вероятности более 0,2 — 4 месяца (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

В эпоху современной персонализированной медицины изучение возможностей прогнозирования неблагоприятных исходов ИМ невозможно без учета индивидуальных особенностей пациента. Известно, что больные с ИМ различных возрастных групп отличаются по набору факторов сердечно-сосудистого риска, уровню коморбидности, гендерному составу, частоте встречаемости ИМбпST, характеру реваскуляризации миокарда. Справедливо предположить, что влияние некоторых параметров рискометрии на вероятность развития постгоспитальной летальности у пациентов молодого и пожилого возраста будет существенно различаться.

Подобные результаты получены в работе Y. Plakht и соавт. (2015) [8]. Анализ данных историй болезни 2763 пациентов

Рис. 1. ROC-кривая для модели прогнозирования летальности у пациентов с инфарктом миокарда молодого и среднего возраста с использованием клинико-инструментальных данных (AUC = 0,88 ± 0,07, $p = 0,0001$)

Fig. 1. ROC curve for mortality forecast model in young and middle-aged patients with myocardial infarction with the use of clinical and instrumental data (AUC = 0.88 ± 0.07, $p = 0.0001$)

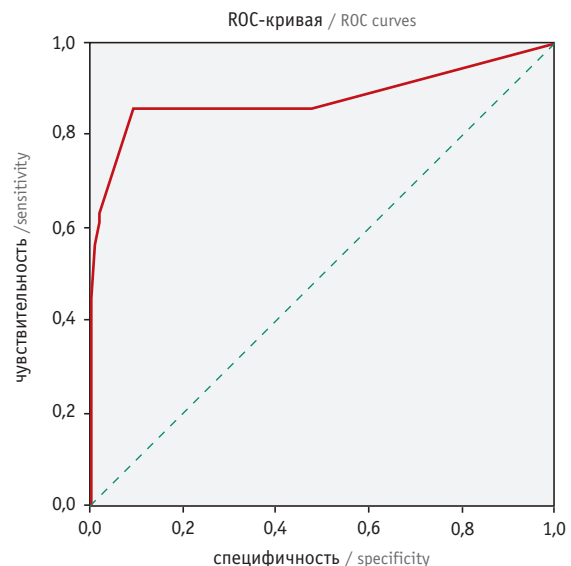
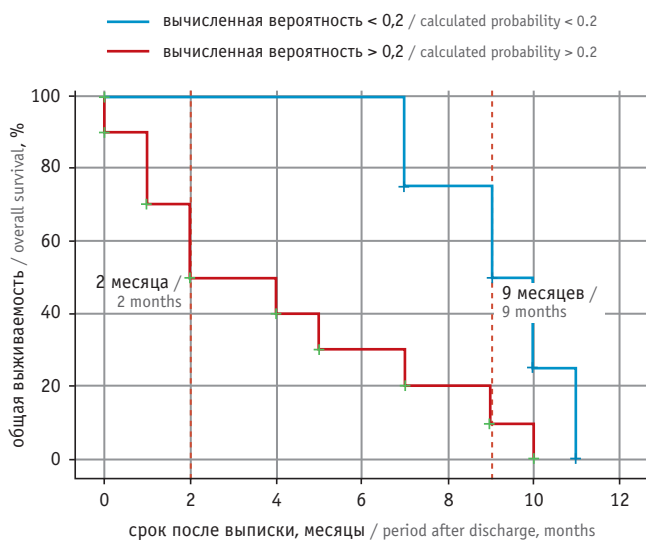


Рис. 2. Сравнение выживаемости пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от рассчитанного методом логистической регрессии 12-месячного риска наступления летального исхода с помощью кривых Каплана — Мейера (Log-rank критерий: $p = 0,040$)

Fig. 2. Comparison of survival rates for myocardial infarction patients depending on 12-month mortality risk, calculated with logistic regression (Kaplan-Meier curves (Log-rank criterion: $p = 0.040$))



с ИМ позволил установить наиболее значимые предикторы постгоспитальной летальности в течение 10-летнего периода наблюдения у лиц различных возрастных групп. Для пожилых пациентов таковыми являлись возраст, поражение ствола левой коронарной артерии и неврологические нарушения. Наступление постгоспитальной летальности в когорте больных младше 65 лет значимо ассоциировалось с анемией, злоупотреблением алкоголем, почечной дисфункцией и перенесенным ранее ИМ.

Хотя поиск маркеров неблагоприятного прогноза у больных ИМ молодого и среднего возраста является важной научно-практической задачей, исследования клинико-лабораторных и инструментальных параметров рискометрии у данной категории больных достаточно скромно представлены в отечественных источниках.

Настоящее исследование посвящено поиску предикторов смерти от любых причин у пациентов, перенесших ИМ, после выписки из стационара в течение годового периода наблюдения. Многофакторное прогнозирование риска развития летального исхода определило совокупное влияние на прогноз ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ (ОШ = 25,66; 95%-ный ДИ: 4,78–37,67, $p < 0,0001$), уровня гемоглобина ≤ 130 г/л (ОШ = 7,9; 95%-ный ДИ: 1,54–40,47, $p = 0,013$), НЛИ $\geq 4,52$ (ОШ = 5,0; 95%-ный ДИ: 1,1–25,07, $p = 0,048$).

В проведенных ранее исследованиях установлено непосредственное прогностическое значение традиционных эхокардиографических параметров у больных ИМ [13]. Поэтому включение ФВ ЛЖ в модель прогнозирования постгоспитальной летальности у больных молодого и среднего возраста, на наш взгляд, вполне оправдано и закономерно.

Имеются сведения о прогностическом влиянии уровня гемоглобина на прогноз у больных, перенесших ОКС. Так, в работе С.W. Liu и соавт. (2016) [14] выявлено,

что анемия является фактором риска ближайшей и отдаленной летальности, сердечной недостаточности, кардиогенного шока у пациентов после ИМсрST. В более позднем проспективном когортном исследовании Ch. Tang и соавт. (2019) [15] показано, что низкий уровень гемоглобина также обладает независимой предикторной значимостью в отношении развития неблагоприятных исходов у больных ИМ. Следует отметить, что средний возраст пациентов, включенных в эти исследования, составил 68 (57; 79) лет и $63,3 \pm 12,6$ года соответственно. К тому же не вызывает сомнений, что наличие анемии у пациентов значимо ассоциировано с пожилым возрастом и отягощенным коморбидным фоном. Представляется, что влияние анемии на прогноз у лиц, перенесших ИМ в трудоспособном возрасте, требует уточнения.

В нашей работе установлено, что даже минимальное снижение уровня гемоглобина, зафиксированное при выписке пациента из стационара (≤ 130 г/л), является фактором неблагоприятного прогноза у данной категории больных.

В настоящее время исследователями предпринимаются попытки повысить прогностическую ценность существующих моделей оценки риска с помощью включения в них тех или иных дополнительных «новых» параметров прогноза. [11, 12]. На протяжении последнего десятилетия в литературе активно обсуждается возможность оценки тяжести коронарного атеросклероза и стратификации риска сердечно-сосудистых событий с помощью различных гематологических показателей.

В ряде исследований показана прогностическая значимость НЛИ в качестве предиктора неблагоприятных исходов у больных ОКС [12, 16]. Так, в работе D. Zhou и соавт. (2015) [12] определено, что включение НЛИ в шкалу GRACE статистически значимо улучшало возможность прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с ОКС.

Известно, что расчет НЛИ производится делением абсолютного количества нейтрофилов на абсолютное количество лимфоцитов, т. е. для определения указанного параметра необходимо знать только результаты общего анализа крови. Методика расчета проста, он легко выполним в условиях повседневной клинической практики. Однако возможности стратификации риска на основании НЛИ в когорте больных ИМ молодого и среднего возраста требует дальнейшего уточнения. Информация о прогностической значимости данного гематологического индекса в доступных отечественных источниках практически отсутствует.

Настоящее исследование показало, что наступление летального исхода у больных ИМ трудоспособного возраста в течение 12 месяцев после выписки из стационара значимо ассоциировано с НЛИ: значение НЛИ $\geq 4,5$ значимо повышает годовую летальность после ИМ у данной группы пациентов.

Представляет интерес и тот факт, что ни возраст пациента, ни элевация сегмента ST на ЭКГ в нашем исследовании не имели самостоятельного прогностического значения (см. табл. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогнозирование долгосрочных исходов у больных инфарктом миокарда (ИМ) молодого и среднего возраста — актуальная проблема. Необходимо учитывать, что оценка прогностической значимости клинических и лабораторно-инструментальных параметров у больных ИМ молодого и среднего возраста требует дифференцированного подхода. В настоящем

исследовании определены предикторы развития летальных исходов за 12 месяцев после выписки из стационара: нейтрофильно-лимфоцитарный индекс $\geq 4,52$, содержание гемоглобина ≤ 130 г/л и фракция выброса ЛЖ $\leq 40\%$. Предложенная прогностическая модель позволяет без увеличения экономи-

ческих затрат стратифицировать пациентов с высоким риском летального исхода в течение первого года наблюдения. Расчет индивидуального риска летальности, в свою очередь, позволит оптимизировать стратегию лечения и вторичной профилактики у данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Townsend N., Wilson L., Bhatnagar P., Wickramasinghe K., Rayner M., Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur. Heart J.* 2016; 37(42): 3232–45. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw334
2. Драпкина О.М., Самородская И.В., Старинская М.А., Бойцов С.А. Сравнение российских регионов по уровню стандартизованных коэффициентов смертности от всех причин и болезней системы кровообращения в 2006–2016 гг. *Профилактическая медицина.* 2018; 21(4): 4–12. [Drapkina O.M., Samorodskaya I.V., Starinskaya M.A., Boytsov S.A. Comparison of Russian regions by standardized mortality rates from all causes and circulatory system diseases in 2006–2016. *Preventive Medicine.* 2018; 21 (4): 4–12. (in Russian)]. DOI: 10.17116/profmed20182144
3. Концевая А.В., Драпкина О.М., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Суворова Е.И., Худяков М.Б. Экономический ущерб сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2018; 14(2): 156–66. [Kontsevaya A.V., Drapkina O.M., Balanova Yu.A., Imaeva A.E., Suvorova E.I., Khudyakov M.B. Economic burden of cardiovascular diseases in the Russian Federation in 2016. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018; 14 (2): 156–66. (in Russian)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-156-166
4. D'Ascenzo F., Biondi-Zoccai G., Moretti C., Bollati M., Omedè P., Sciuto F. et al. TIMI, GRACE and alternative risk scores in Acute Coronary Syndromes: a meta-analysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients. *Contemp. Clin. Trials.* 2012; 33(3): 507–14. DOI: 10.1016/j.cct.2012.01.001
5. Tisminetzky M., Gurwitz J., Chen H.Y., Erskine N., Yarzebski J., Gore J. et al. Identification and characteristics of low-risk survivors of an acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2016; 117(10): 1552–57. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.02.027
6. Kim K.H., Kim W., Hwang S.H., Kang W.Y., Cho S.C., Kim W. et al. The CHA2DS2-VASc score can be used to stratify the prognosis of acute myocardial infarction patients irrespective of presence of atrial fibrillation. *J. Cardiol.* 2015; 65(2): 121–7. DOI: 10.1016/j.jjcc.2014.04.011
7. Немик Д.Б., Матюшин Г.В., Устюгов С.А. Роль шкалы SYNTAX Score в стратификации внутрибольничного риска сердечно-сосудистых осложнений и летальности у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2018; 14(3): 324–29. [Nemik D.B., Matyushin G.V., Ustyugov S.A. Role of SYNTAX score scale in the stratification of the nosocomial risk of cardiovascular complications and lethality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018; 14(3): 324–29. (in Russian)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-324-329
8. Plakht Y., Shiyovich A., Gilutz H. Predictors of long-term (10-year) mortality postmyocardial infarction: age-related differences. *Soroka Acute Myocardial Infarction (SAMI) Project. J. Cardiol.* 2015; 65(3): 216–23. DOI: 10.1016/j.jjcc.2014.06.001
9. Fox K.A.A., Dabbous O.H., Goldberg R.J., Pieper K.S., Eagle K.A., Van de Werf F. et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six month after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ.* 2006; 333(7578): 1091. DOI: 10.1136/bmj.38985.646481.55
10. Fox K.A.A., Carruthers K.F., Dunbar D.R., Graham C., Manning J.R., De Raedt H. et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur. Heart J.* 2010; 31(22): 2755–64. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq326
11. Schellings D.A., Adiyaman A., Dambrink J.E., Gosselink A.M., Kedhi E., Roolvink V. et al. Predictive value of NT-proBNP for 30-day mortality in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a comparison with the GRACE and TIMI risk scores. *Vasc. Health Risk Manag.* 2016; 12: 471–76. DOI: 10.2147/VHRM.S117204
12. Zhou D., Wan Z., Fan Y., Zhou J., Yuan Z. A combination of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and the GRACE risk score better predicts PCI outcomes in Chinese Han patients with acute coronary syndrome. *Anatol. J. Cardiol.* 2015; 15(12): 995–1001. DOI: 10.5152/AnatolJCardiol.2015.6174
13. Prastaro M., Pirozzi E., Gaibazzi N., Paolilo S., Santoro S., Savarese G. et al. Expert review on the prognostic role of echocardiography after acute myocardial infarction. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2017; 30(5): 431–43. DOI: 10.1016/j.echo.2017.01.020
14. Liu C.W., Liao P.C., Chen K.C., Hsu J.C., Li A.H., Tu C.M. et al. Baseline hemoglobin levels associated with one-year mortality in ST-segment elevation myocardial infarction patients. *Acta Cardiol. Sin.* 2016; 32(6): 656–66. DOI: 10.6515/ACS20160106A
15. Tang Ch., Luo E., Wang D., Yan G., Qiao Y., Zhu B. et al. Usefulness of haemoglobin level combined with CAMI-STEMI Score for predicting MACCE in patients with acute ST-elevation myocardial infarction after PCI. *BioMed Res. Int.* 2019; 2019: 8534752. DOI: 10.1155/2019/8534752
16. Zuin M., Rigatelli G., Picariello C., dell'Avvocata F., Marcantoni L., Pastore G. et al. Correlation and prognostic role of neutrophil to lymphocyte ratio and SYNTAX score in patients with acute myocardial infarction. *Cardiovasc. Revasc. Med.* 2017; 18(8): 565–71. DOI: 10.1016/j.carrev.2017.05.007

Поступила / Received: 06.03.2020

Принята к публикации / Accepted: 26.03.2020



Дисфункция эндотелия как фактор риска ишемической болезни сердца у реципиентов трансплантата печени

Е.А. Григоренко¹, Н.П. Митьковская¹, О.О. Руммо²

¹ УО «Белорусский государственный медицинский университет»; Республика Беларусь, г. Минск

² ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»; Республика Беларусь, г. Минск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: учитывая вклад эндотелиальной дисфункции в патогенез хронической ишемической болезни сердца (ИБС), провести у реципиентов трансплантата печени в предоперационном и отдаленном послеоперационном периоде оценку содержания в сыворотке крови специфических биомаркеров дисфункции эндотелия.

Дизайн: проспективное одноцентровое когортное исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 420 реципиентов трансплантата печени. Длительность наблюдения составила $5,3 \pm 2,34$ года. В зависимости от наличия/отсутствия в отдаленном послеоперационном периоде регистрируемого исхода (хронической ИБС) исследуемая когорта была разделена на две группы: ИБС+ ($n = 102$) и ИБС- ($n = 318$). Изучены эндотелий-зависимая вазодилатация плечевой артерии во время пробы с реактивной гиперемией, уровни биомаркеров функционального состояния эндотелия.

Результаты. У реципиентов, перенесших трансплантацию печени, развитие в течение $5,3 \pm 2,34$ года наблюдения хронической ИБС сопровождалось повышением уровней метаболитов оксида азота, эндотелина 1, гомоцистеина, молекул межклеточной адгезии VCAM-1 и ICAM-1, снижением показателя эндотелий-зависимой вазодилатации.

Заключение. Показано, что ортотопическая трансплантация печени не способна снизить у реципиента кардиоваскулярный риск в целом и риск эндотелиальной дисфункции в частности, что обосновывает необходимость проведения диагностического поиска, направленного на раннее выявление ИБС у данной категории пациентов в отдаленном послеоперационном периоде.

Ключевые слова: трансплантация печени, факторы сердечно-сосудистого риска, дисфункция эндотелия, хроническая ишемическая болезнь сердца.

Вклад авторов: Митьковская Н.П. — разработка концепции и протокола исследования, обсуждение результатов, анализ и интерпретация данных, доработка исходного варианта рукописи; Руммо О.О. — формирование выборки пациентов и организация сбора данных, обсуждение результатов, анализ и интерпретация данных; Григоренко Е.А. — разработка концепции и протокола исследования, регистрация исходов заболевания, оценка уровней биомаркеров функционального состояния эндотелия и эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии во время пробы с реактивной гиперемией, анализ и интерпретация данных, подготовка первой версии рукописи, доработка исходного варианта рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Источник финансирования: Исследование проведено при поддержке гранта Президента Республики Беларусь на 2020 г. на разработку и внедрение в практическое здравоохранение новых организационных форм работы, направленных на улучшение диспансерного наблюдения за реципиентами трансплантатов печени и почек с целью повышения эффективности первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у данной категории пациентов.

Для цитирования: Григоренко Е.А., Митьковская Н.П., Руммо О.О. Дисфункция эндотелия как фактор риска ишемической болезни сердца у реципиентов трансплантата печени. Доктр.Ру. 2020; 19(5): 30–34. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-30-34



Endothelium Dysfunction as a Risk Factor of Ischemic Heart Disease in Liver Transplant Recipients

Е.А. Grigorenko¹, N.P. Mitkovskaya¹, O.O. Rummo²

¹ Belarusian State Medical University; 83 Dzerzhinsky Prosp., Minsk, Republic of Belarus 220116

² Minsk Scientific and Practical Centre of Surgery, Transplantology and Hematology; 8 Semashko Str., Minsk, Republic of Belarus 220045

ABSTRACT

Study Objective: taking into account the contribution of the endothelium dysfunctions into pathogenesis of chronic ischemic heart disease (IHD), the objective was to assess the serum level of endothelium dysfunction-specific biomarkers in liver transplant recipients during the immediate and long-term post-surgery periods.

Study Design: prospective single-site cohort study.

Григоренко Елена Александровна — к. м. н., доцент, профессор кафедры кардиологии и внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет». 220116, Республика Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8120-6267>. E-mail: alegri@tut.by

Митьковская Наталья Павловна (автор для переписки) — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой кардиологии и внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет». 220116, Республика Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9088-721X>. E-mail: mitkovskaya1@mail.ru

Руммо Олег Олегович — член-корреспондент Национальной академии наук Беларуси, д. м. н., профессор, директор ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии». 220045, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Семашко, д. 8. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7023-4767>. E-mail: olegrumm@tut.by

Materials and Methods. The study enrolled 420 liver transplant recipients. The follow-up lasted for 5.3 ± 2.34 years. Depending on presence/absence of the recorded event (chronic IHD) during the long-term post-surgery period, the test cohort was divided into two groups: IHD+ ($n = 102$) and IHD- ($n = 318$). Endothelium-dependant arteria brachialis vasodilatation (reactive hyperemia test) and endothelium function biomarker levels were studied.

Study Results. In liver transplant recipients, chronic IHD development during the follow-up of 5.3 ± 2.34 years was accompanied by the raise in the levels of nitrogen oxide metabolites, endothelin 1, homocysteine, inter-cellular adhesion molecules VCAM-1, and ICAM-1, as well as by decreased endothelium-dependant vasodilatation.

Conclusion. It is demonstrated that orthotopic liver transplantation cannot reduce the overall cardiovascular risk and endothelium dysfunction risk in particular; thus, diagnostic search is essential for early IHD detection in this group of patients during the long-term post-surgery period.

Keywords: liver transplantation, cardiovascular risk factors, endothelium dysfunction, chronic ischemic heart disease.

Contributions: Mitkovskaya, N.P. — concept and study protocol, results discussion, data analysis and interpretation, initial manuscript completion; Rummo, O.O. — patient setting and data collection arrangements, results discussion, data analysis and interpretation; Grigorenko, E.A. — concept and study protocol, outcome recording, assessment of endothelium function biomarker levels and endothelium-dependant arteria brachialis vasodilatation (reactive hyperemia test), data analysis and interpretation, initial manuscript, initial manuscript completion.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

Source of funding: The study was conducted with the 2020 government grant from the President of the Republic of Belarus for development and implementation of new organisational forms into practical medicine, for improvement of follow-up care of liver and kidney transplant recipients to enhance the efficiency of primary and secondary prevention of cardiovascular complications in these patients.

For citation: Grigorenko E.A., Mitkovskaya N.P., Rummo O.O. Endothelium Dysfunction as a Risk Factor of Ischemic Heart Disease in Liver Transplant Recipients. Doctor.Ru. 2020; 19(5): 30–34. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-30-34

ВВЕДЕНИЕ

Результаты клинических и экспериментальных исследований, проведенных в последнее десятилетие, свидетельствуют об особой роли эндотелиальной дисфункции в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, в особенности хронической ИБС. Изменение механизмов регуляции структурно-функционального состояния сосудистой стенки, реологических свойств крови, нарушение синтеза медиаторов воспаления, эндотелиальных факторов вазодилатации и вазоконстрикции приводит к нарушению структурной целостности эндотелия, развитию его дисфункции и формированию ишемического каскада, лежащего в основе хронической коронарной недостаточности [1, 2].

Нарушение синтеза и биодоступности оксида азота (NO), являющегося основным эндотелиальным фактором вазодилатации, способствует ухудшению локального сосудистого кровотока, адгезии и агрегации тромбоцитов, дисбалансу синтеза цитокинов и эндотелиальных вазоконстрикторов, пролиферации и миграции гладкомышечных клеток и, в итоге, прогрессированию атерогенеза и связанных с ним заболеваний сердечно-сосудистой системы [3–5].

Среди вазоконстрикторов эндотелиального происхождения наиболее значимый и изученный пептид — эндотелин 1 (ЭТ-1). Уровень экспрессии ЭТ-1 в атеросклеротически измененных артериях более высокий, чем в интактных, что, по мнению ряда исследователей [3, 6], обусловлено способностью иммунных клеток, являющихся непосредственными участниками атеросклеротического процесса, самостоятельно синтезировать ЭТ-1. Неоспорим вклад ЭТ-1 в регуляцию роста сосудов и ремоделирование сосудистой стенки, миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток. С учетом вышеизложенного на сегодняшний день повышение уровня ЭТ-1 в сыворотке крови пациентов с коронарным атеросклерозом рассматривается в качестве независимого предиктора появления сердечно-сосудистых осложнений, а также исхода хронической ИБС [6, 7].

Таким образом, одним из основополагающих патогенетических механизмов в развитии ИБС и ее осложнений становятся формирование и прогрессирование эндотелиальной дисфункции, обусловленные снижением синтеза NO, увеличением образования ЭТ-1, воздействием других повреждающих факторов, приводящих к нарушению вазодилатирующей способности эндотелия и возникновению

вазоконстрикции в ответ на большинство стимулирующих воздействий [8, 9].

По результатам клинических исследований, завершённых к настоящему времени, изучение проблемы дисфункции эндотелия невозможно без определения концентраций в сыворотке крови специфических биомаркеров — молекул межклеточной адгезии, или адгезивных молекул [10, 11].

Повышение адгезивности сосудистой стенки имеет огромное значение в развитии дисфункции эндотелия при воспалении и атеросклерозе. На эндотелии здоровых лиц экспрессия молекул межклеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1 отсутствует. При развитии эндотелиальной дисфункции концентрация адгезивных молекул в сыворотке крови повышается и сохраняется высокой на протяжении длительного времени после устранения действия повреждающего фактора [10].

Представителями семейства адгезивных белков также являются селектины. Растворимый P-селектин вносит свой вклад в формирование нарушений микроциркуляции, E-селектин связан с восприимчивостью клеток миокарда к ишемии [12].

Таким образом, изучение молекул межклеточного взаимодействия у реципиентов трансплантатов органов способствует пониманию патогенеза ИБС и механизмов развития дисфункции эндотелия при наличии коморбидной патологии [13, 14]. Важно отметить, что рандомизированные проспективные клинические исследования традиционных и неконвенционных факторов кардиоваскулярного риска у пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени (ХТЗП) ранее не проводились, а их планирование и реализация стали возможны лишь на этапе значимого международного прогресса в области трансплантологии [15].

На сегодняшний день мы не располагаем достаточным количеством данных, определяющих развитие и прогрессирование дисфункции эндотелия и ишемии миокарда у реципиентов трансплантатов печени в отдаленном послеоперационном периоде, и не имеем возможностей для реализации персонализированного профилактического подхода при организации диспансерного наблюдения за данной категорией пациентов.

Цель исследования: учитывая вклад эндотелиальной дисфункции в патогенез хронической ИБС, провести у реципиентов трансплантата печени в предоперационном и отдаленном послеоперационном периоде оценку содержания в сыворотке крови специфических биомаркеров дисфункции эндотелия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе Минского научно-практического центра хирургии, трансплантологии и гематологии (директор — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Национальной академии наук Беларуси О.О. Руммо) проведено одноцентровое проспективное когортное исследование. При его планировании была сформулирована научная гипотеза, в основе которой — предположение о том, что выполнение ортотопической трансплантации печени (ОТП) у пациентов с ХТЗП и назначение иммуносупрессивной терапии в послеоперационном периоде приводят к прогрессированию коронарного атеросклероза и ускорению развития ИБС. Уточнение патогенетических особенностей развития ИБС у данной категории пациентов имело научную новизну и социально-практическую значимость.

Критерии включения в исследование: наличие подписанного информированного согласия; прогрессирующее течение заболевания печени; прогнозируемая продолжительность жизни не более 6 месяцев в случае невыполнения органозамещающей операции.

Критерии невключения: наличие у пациента с ХТЗП относительных или абсолютных противопоказаний для трансплантации печени; выявление ИБС, стенозирующего атеросклероза в других сосудистых бассейнах, СД 1 или 2 типа при включении пациента в лист ожидания.

Критерии исключения: развитие острого или хронического отторжения трансплантата, изменение схемы базисной иммуносупрессивной терапии в отдаленном послеоперационном периоде, отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании или его смерть.

За период с 2012 по 2019 г. в лист ожидания трансплантации печени включены 740 пациентов с ХТЗП. Во время проспективного наблюдения в течение $5,3 \pm 2,34$ года трансплантация печени проведена у 420 пациентов из 740 обследованных: 232 мужчин и 188 женщин, средний возраст которых составил $43,2 \pm 4,26$ (26–59) года, средний балл по шкале MELD — $18,9 \pm 3,18$ (6–35). Средний период нахождения в листе ожидания у больных ХТЗП, перенесших трансплантацию, — $9,1 \pm 3,26$ месяца.

Все 420 пациентов в отдаленном послеоперационном периоде были разделены на две группы в зависимости от выявления регистрируемого исхода (хронической ИБС, верифицированной при проведении однофотонной эмиссионной томографии миокарда через $5,3 \pm 2,34$ года после ОТП): группа ИБС+ (n = 102) и группа ИБС– (n = 318).

Среди реципиентов трансплантатов печени, у которых в послеоперационном периоде развилась ИБС (группа ИБС+), было 68 мужчин и 34 женщины, средний возраст пациентов в данной группе составил $44,6 \pm 3,19$ (36–59) года. Среди участников группы ИБС– было 206 мужчин и 112 женщин в возрасте $42,1 \pm 2,47$ (26–54) года. Таким образом, исследуемые группы были сопоставимы по полу (p > 0,05) и возрасту (p > 0,05).

Основные заболевания, приведшие к развитию печеночной недостаточности и проведению ОТП, представлены в таблице.

В связи с тем, что эндотелиальная дисфункция является сложным многокомпонентным процессом и имеет множество составляющих, в настоящее время ее единый валидированный маркер не найден. При включении пациентов с ХТЗП в лист ожидания и в отдаленном послеоперационном периоде (через $5,3 \pm 2,34$ года после ОТП) методом ИФА определен широкий спектр биомаркеров функционального состояния эндотелия, характеризующих различные формы его дисфункции.

Адгезивную функцию эндотелия оценивали с помощью количественного метода твердофазного ИФА с применением тест-систем Bender MedSystems (Австрия) по уровню растворимых молекул клеточной адгезии: тромбоцитарного sP-селектина и эндотелиального sE-селектина (семейство молекул адгезии селектинов), сосудистой молекулы адгезии VCAM-1 и молекулы межклеточной адгезии ICAM-1.

Для оценки содержания гомоцистеина использовалась тест-система Axis-Shield Diagnostics Ltd. (Норвегия), ЭТ-1 — реагенты «Эндотелин (1-21)» производства Biomedica (Австрия), концентрацию NO определяли по суммарному количеству его активных метаболитов (нитратов и нитритов) ферментативным фотометрическим методом с применением реактивов BCM Diagnostics (США).

Референсные показатели гомоцистеина находились в диапазоне 5,0–15,0 мкмоль/л, ЭТ-1 — 0,1–1,2 пг/мл, sP-селектина — 111,0–267,0 нг/мл, sE-селектина — 21,0–187,0 нг/мл, VCAM-1 — 595,0–3430,0 нг/мл, ICAM-1 — 303,0–1115,0 нг/мл.

Эндотелий-зависимую вазодилатацию оценивали с помощью ультразвуковой системы на аппарате Vivid-7 производства General Electrics (США) в режиме двухмерного сканирования во время проведения пробы с реактивной гиперемией. Нормальным значением эндотелий-зависимой вазодилатации считали прирост диаметра правой плечевой артерии более 10%.

Обработка полученных данных проводилась с использованием статистического пакета программ Statistica 7.0 компании StatSoft Inc. Описание выборки включало определение меры центральной тенденции и меры рассеяния значений количественных признаков в выборке. При нормальном распределении признака для характеристики совокупности применяли среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm m$); при несоответствии признака нормальному закону распределения совокупность была описана с помощью медианы и процентилей: Me (25–75%).

Количественные признаки двух независимых групп сравнивали при помощи t-критерия Стьюдента (при нормальном распределении) и критерия Манна — Уитни (при несоответствии закону нормального распределения). Сравнение

Таблица / Table

Показания для включения обследуемых пациентов в лист ожидания трансплантации печени, n (%)
Indications for a patient to be included into liver transplantation waiting list, n (%)

Показания / Indications	Группа ИБС+ / IHD+ Group (n = 102)	Группа ИБС– / IHD– Group (n = 318)
Цирроз печени вирусной этиологии / Viral cirrhosis	31 (30,4)	100 (31,5)
Криптогенный цирроз печени / Cryptogenic cirrhosis	32 (31,4)	104 (32,7)
Первичный билиарный цирроз печени / Hanot's cirrhosis	15 (14,7)	51 (16,0)
Болезнь Вильсона / Wilson's disease	14 (13,7)	38 (11,9)
Прочие заболевания печени / Other liver conditions	10 (9,8)	25 (7,9)

качественных признаков осуществлялось с использованием теста χ^2 Пирсона. Для парного сравнения количественных параметров зависимых выборок в тех случаях, когда хоть в одной из них распределение величин параметра не являлось нормальным, использовался критерий Вилкоксона. Различия в группах считались статистически значимыми при вероятности безошибочного прогноза 95,5% ($p < 0,05$).

Дизайн исследования и форма информированного согласия были одобрены этическим комитетом УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска (протокол № 2 от 23.02.2012 г.). Информированное согласие до включения в исследование получено от каждого пациента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В сыворотке крови реципиентов трансплантата печени в отдаленном послеоперационном периоде обнаружено значимое повышение содержания NO: в группе ИБС+ данный показатель составил $56,2 \pm 9,14$ мкмоль/л, в группе ИБС– — $40,4 \pm 6,15$ мкмоль/л, $p < 0,01$. У реципиентов донорской печени, не имевших ИБС через 5 лет динамического наблюдения, в предоперационном периоде уровень NO был сопоставим с показателями реципиентов из группы ИБС+: $42,3 \pm 8,42$ мкмоль/л и $41,8 \pm 9,34$ мкмоль/л соответственно, $p > 0,05$. Таким образом, у реципиентов трансплантата печени, у которых после проведенной операции в течение $5,3 \pm 2,34$ года развилась ИБС, в послеоперационном периоде содержание NO увеличилось по сравнению с таковым в предоперационном периоде ($p < 0,01$), что может быть связано с усилением проявления эндотелиальной дисфункции, способной оказывать влияние на сроки формирования коронарного атеросклероза у данной категории пациентов.

Роль NO в развитии ишемического реперфузионного синдрома в интраоперационном периоде при трансплантации печени [16] и его вклад в формирование коронарного атеросклероза в отдаленном послеоперационном периоде неизвестны. Повышенную выработку NO у реципиентов трансплантата печени ИБС+ можно рассматривать как компенсаторную реакцию, связанную с окислительным стрессом, увеличением содержания провоспалительных цитокинов, экспрессии молекул межклеточной адгезии на фоне прогрессирования коронарного атеросклероза.

Известно, что окислительный стресс запускает в организме каскад патологических реакций, способствующих развитию воспалительных процессов, и избыточный синтез NO у реципиентов трансплантата печени с ИБС, вероятно, приводит к подавлению адгезии моноцитов и тромбоцитов к сосудистой стенке, блокирует окисление ЛПНП, ингибирует экспрессию адгезивных молекул эндотелия.

Уровень ЭТ-1 в отдаленном послеоперационном периоде в сыворотке крови реципиентов трансплантата печени из группы ИБС+ был значимо выше, чем у участников группы ИБС–: $1,3 \pm 0,04$ пг/мл против $0,4 \pm 0,03$ пг/мл соответственно, $p < 0,01$. Установлено, что в предоперационном периоде содержание ЭТ-1 в исследуемых группах ИБС+ и ИБС– не имело значимых различий и не превышало нормальные показатели: $0,8 \pm 0,04$ пг/мл и $0,6 \pm 0,03$ пг/мл соответственно, $p > 0,05$.

Среднее содержание в сыворотке крови VCAM-1 у реципиентов трансплантата печени ИБС+ в отдаленном послеоперационном периоде составило $2980,4 \pm 358,76$ нг/мл, в группе ИБС– — $634,3 \pm 106,12$ нг/мл, $p < 0,001$. В предоперационном периоде в группе ИБС+ данный показатель был ниже, чем после оперативного вмешательства

($650,6 \pm 75,84$ нг/мл), $p < 0,001$; в группе ИБС– в отдаленном послеоперационном периоде содержание в сыворотке крови VCAM-1 не изменилось — $642,9 \pm 43,58$ нг/мл и $634,3 \pm 106,12$ нг/мл соответственно.

Таким образом, средняя концентрация VCAM-1 у пациентов с ИБС оказалась значимо выше в отдаленном послеоперационном периоде, чем в группе ИБС–, несмотря на отсутствие различий по уровню адгезивных молекул при включении реципиентов в лист ожидания — $650,6 \pm 75,84$ нг/мл и $634,3 \pm 106,12$ нг/мл соответственно.

Схожая закономерность выявлена и при оценке средней концентрации молекулы межклеточной адгезии ICAM-1 (рис. 1).

Средняя концентрация sP-селектина в послеоперационном периоде в обеих группах была выше референсных значений и составила в группе ИБС+ $271,3 \pm 54,28$ нг/мл, ИБС– — $299,7 \pm 61,18$ нг/мл ($p > 0,05$), до трансплантации данные показатели в исследуемых группах тоже были сопоставимы — $219,5 \pm 39,12$ нг/мл и $224,7 \pm 41,15$ нг/мл соответственно. Средние уровни sE-селектина в исследуемых группах также не имели существенных различий и составили $54,9 \pm 8,32$ нг/мл в группе ИБС+, $69,7 \pm 16,34$ нг/мл в группе ИБС– до проведенной трансплантации, $58,4 \pm 6,98$ нг/мл и $62,4 \pm 8,15$ нг/мл соответственно в послеоперационном периоде.

При сравнении содержания гомоцистеина выявлено, что до трансплантации и в отдаленном послеоперационном периоде (рис. 2) оно было значимо выше в группе ИБС+.

При проведении внутригруппового анализа показано, что у реципиентов трансплантата печени в обеих группах (ИБС+ и ИБС–) отмечалось значимое увеличение средних значений гомоцистеина в отдаленном послеоперационном периоде ($p < 0,001$ и $p = 0,0041$), что свидетельствует об усугублении проявлений дисфункции эндотелия и увеличении кардиоваскулярного риска (рис. 3).

При оценке вазодилатационной функции эндотелия у реципиентов трансплантата печени в отдаленном послеоперационном периоде во время проведения пробы с реактивной гиперемией в группе ИБС+ прирост диаметра плечевой артерии составил $7,6 \pm 0,82\%$, в группе ИБС– — $12,4 \pm 1,03\%$, $p < 0,05$, что свидетельствует о снижении показателя эндотелий-зависимой вазодилатации у реципиентов, имевших ИБС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования у реципиентов трансплантата печени вазодилатационной функции эндотелия, а также динамики содержания биомаркеров эндотелиальной дисфункции при их включении в лист ожидания и в отдален-

Рис. 1. Содержание молекулы межклеточной адгезии ICAM-1 в сыворотке крови реципиентов трансплантата печени

Fig. 1. Inter-cellular adhesion molecule ICAM-1 in blood serum of liver transplant recipients

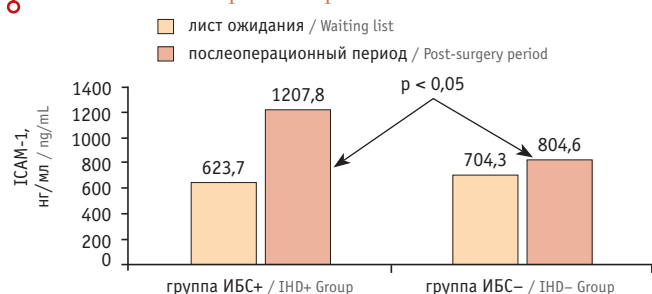
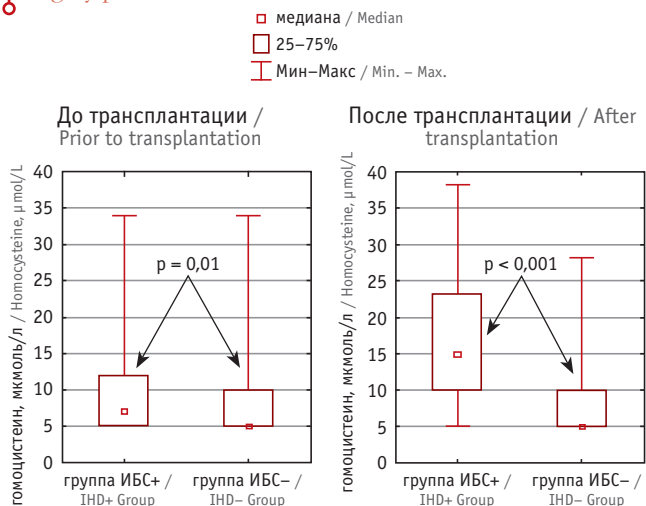


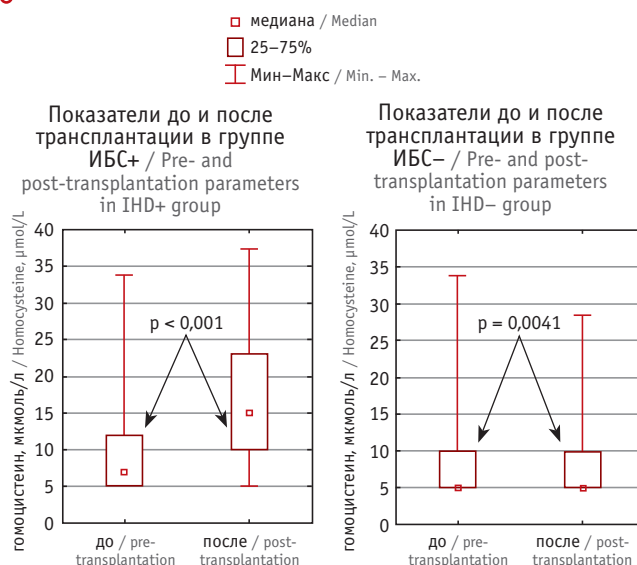
Рис. 2. Показатели гомоцистеинемии в сыворотке крови реципиентов трансплантата печени на этапе их нахождения в листе ожидания и в отдаленном послеоперационном периоде

Fig. 2. Homocysteinemia parameters in blood serum of liver transplant recipients during waiting and in long-term post-surgery period



ном послеоперационном периоде свидетельствуют о том, что развитие в течение $5,3 \pm 2,34$ года хронической ИБС сопровождалось повышением уровней метаболитов оксида азота, эндотелина 1, гомоцистеина, молекул межклеточной адгезии VCAM-1 и ICAM-1, снижением показателя эндотелий-зависимой вазодилатации. Это отражает роль эндотелиальной дисфункции в появлении и прогрессировании ишемии миокарда у данной категории пациентов. Сравнения полученных данных с результатами аналогичных исследований на текущий момент отсутствуют, так как проспективные

Рис. 3. Динамика показателей гомоцистеинемии в сыворотке крови реципиентов трансплантата печени за период проспективного наблюдения
Fig. 3. Homocysteinemia dynamics in blood serum of liver transplant recipients during prospective follow-up



клинические исследования патогенетических механизмов, лежащих в основе развития ИБС у реципиентов трансплантата печени, ранее не проводились.

Полученные данные говорят о том, что ортотопическая трансплантация печени не способна снизить у реципиента кардиоваскулярный риск в целом и риск эндотелиальной дисфункции в частности. Поэтому требуется проведение лечебно-диагностического поиска, направленного на раннее выявление ИБС у данной категории пациентов в отдаленном послеоперационном периоде.

LITERATURA / REFERENCES

- Yosef N., Xia R.H., Ubogu E.E. Development and characterization of a novel human in vitro blood-nerve barrier model using primary endoneurial endothelial cells. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2010; 69(1): 82–97. DOI: 10.1097/NEN.0b013e3181c84a9a
- Filip M., Maciag J., Nosalski R., Korbut R., Guzik T. Endothelial dysfunction related to oxidative stress and inflammation in perivascular adipose tissue. *Postepy Biochem.* 2012; 58(2): 186–194.
- Акимцева Е.А., Котовщикова Е.Ф. Маркеры эндотелиальной дисфункции как предикторы развития тромбозов коронарных стенозов. *Фундаментальные исследования.* 2012; 8-2: 271–3. [Akimtseva E.A., Kotovschikova E.F. Markers of endothelial dysfunction as development predictor coronary stent rethrombosis. *Fundamental Research.* 2012; 8-2: 271–3. (in Russian)]
- Sverdlov A.L., Ngo D.T., Chan W.P., Chirkov Y.Y., Horowitz J.D. Aging of the nitric oxide system: are we as old as our NO? *J. Am. Heart Assoc.* 2014; 3(4): e000973. DOI: 10.1161/JAHA.114.000973
- Oliveira-Paula G.H., Lacchini R., Tanus-Santos J.E. Endothelial nitric oxide synthase: from biochemistry and gene structure to clinical implications of NOS3 polymorphisms. *Gene.* 2016; 575(2 Pt3): 584–99. DOI: 10.1016/j.gene.2015.09.061
- De Ciuceis C., Rossini C., La Boria E., Porteri E., Petroboni B., Gavazzi A. et al. Immune mechanisms in hypertension. *High Blood Press Cardiovasc. Prev.* 2014; 21(4): 745–54. DOI: 10.1007/s40292-014-0040-9
- Rohlena J., Volger O.L., van Buul J.D., Hekking L.H.P., van Gils J.M., Bonta P.I. et al. Endothelial CD81 is a marker of early human atherosclerotic plaques and facilitates monocyte adhesion. *Cardiovasc. Res.* 2018; 81(1): 187–96. DOI: 10.1093/cvr/cvn256
- Polovina M.M., Potpara T.S. Endothelial dysfunction in metabolic and vascular disorders. *Postgrad. Med.* 2014; 126(2): 38–53. DOI: 10.3810/pgm.2014.03.2739
- Howangyin K.Y., Silvestre J.S. Diabetes mellitus and ischemic diseases: molecular mechanisms of vascular repair dysfunction. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014; 34(6): 1126–35. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.303090

- Vestweber D. ICAM-2: regulator of leukocyte migration and angiogenesis. *Blood.* 2015; 106(5): 1510–11.
- Хрипун И.А., Дзантиева Е.О., Воробьев С.В., Гусова З.Р., Моргунов М.Н., Белоусов И.И. и др. Маркеры эндотелиальной дисфункции у мужчин с сахарным диабетом 2 типа и их клиническое значение. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2016; 11(3): 470–5. [Khripun I.A., Dzantiyeva E.O., Vorobyev S.V., Gusova Z.R., Morgunov M.N., Belousov I.I. et al. Markers of endothelial dysfunction in men with type 2 diabetes and their clinical significance. *Medical News of North Caucasus.* 2016; 11(3): 470–5. (in Russian)]. DOI: 10.14300/mnnc.2016.11108
- Ochoa C.D., Wu S., Stevens T. New developments in lung endothelial heterogeneity: von Willebrand factor, P-selectin, and the Weibel-Palade body. *Semin. Thromb. Hemost.* 2015; 36(3): 301–8. DOI: 10.1055/s-0030-1253452
- Григоренко Е.А., Руммо О.О., Митьковская Н.П. Прогностическая оценка посттрансплантационной выживаемости реципиентов трансплантатов печени. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски.* 2017; 1(1): 72–7. [Grigorenko E.A., Rummo O.O., Mitykovskaya N.P. Prognostic assessment of posttransplantation survival of liver transplant recipients. *Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks.* 2017; 1(1): 72–7. (in Russian)]
- Ruggiero D., Paolillo S., Ratta G.D., Mariniello A., Formisano T., Pellegrino A.M. et al. Endothelial function as a marker of pre-clinical atherosclerosis: assessment techniques and clinical implications. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2018; 80(3): 106–10. DOI: 10.4081/monaldi.2013.71
- Raval Z., Harinstein M.E., Skaro A.I., Erdogan A., DeWolf A.M., Shah S.J. et al. Cardiovascular risk assessment of the liver transplant candidate. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58(3): 223–31. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.03.026
- Evora P.R.B., Silva Junior O.C. Vasoplegic endothelial dysfunction in orthotopic liver transplantation. *Acta Cir. Bras.* 2016; 31(suppl.1): S2–4. DOI: 10.1590/S0102-86502016001300001

Поступила / Received: 23.03.2020

Принята к публикации / Accepted: 22.05.2020



Телемедицинские технологии в кардиологии. Часть 1. Персональный телемониторинг электрокардиограммы в амбулаторной практике: выбор оптимального подхода

И.Л. Козловская, В.В. Лопухова, О.С. Булкина, Ю.А. Карпов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: рассмотрение возможностей современных устройств для персонального мониторинга электрокардиограммы (ЭКГ) и показаний к их применению при наблюдении за пациентами кардиологического профиля, в том числе с ишемической болезнью сердца (ИБС).
Основные положения. Персональный телемониторинг ЭКГ может осуществляться в непрерывном либо прерывистом режиме в рамках диагностического поиска, контроля эффективности лечения, профилактики осложнений. Применение метода в амбулаторных условиях рекомендовано пациентам наиболее высокого риска сердечно-сосудистых осложнений: с нарушениями ритма сердца, ИБС и хронической сердечной недостаточностью.

Заключение. Наличие большого арсенала устройств для персонального телемониторинга ЭКГ, а также данных об эффективности метода в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний и профилактике осложнений определяет актуальность разработки программ наблюдения за пациентами в зависимости от существующей патологии.

Ключевые слова: телемониторинг, электрокардиограмма, ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма сердца.

Вклад авторов: Козловская И.Л. — отбор, обработка, анализ и интерпретация литературных данных, написание текста рукописи; Лопухова В.В. — отбор и анализ публикаций по теме статьи; Булкина О.С. — анализ и интерпретация литературных данных, написание текста рукописи; Карпов Ю.А. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Козловская И.Л., Лопухова В.В., Булкина О.С., Карпов Ю.А. Телемедицинские технологии в кардиологии. Часть 1. Персональный телемониторинг электрокардиограммы в амбулаторной практике: выбор оптимального подхода. Доктор.Ру. 2020; 19(5): 35–41. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-35-41

Telemedicine in Cardiology. Part 1. Personal Electrocardiogram Telemonitoring in Outpatient Practice: An Optimal Approach

I.L. Kozlovskaya, V.V. Lopukhova, O.S. Bulkina, Yu.A. Karpov

National Medical Research Centre of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 15a Cherepkovskaya Str., Moscow, Russian Federation 121552

ABSTRACT

Objective of the Review: to discuss the possibilities of the modern personal electrocardiographs and indications for their use in monitoring of cardiology patients, including ischemia patients (IHD).

Key Points. Personal ECG monitoring can be continuous or intermittent for the purposes of diagnosing, therapy efficiency monitoring, and complications prevention. This method in outpatient settings is recommended for patients with the highest risk of cardiovascular complications: for those with impaired heart rhythm, IHD and chronic heart failure.

Conclusion. Availability of a large number of devices for personal ECG telemonitoring and data on efficiency of this method in cardiovascular diagnosis and prevention of complications warrants development of patient monitoring programs depending on their pathologies.

Keywords: telemonitoring, ECG, ischemic heart disease, heart rhythm disturbance.

Contributions: Kozlovskaya, I.L. — literature data selection, review, analysis and interpretation, manuscript preparation; Lopukhova, V.V. — thematic publications selection and analysis; Bulkina, O.S. — literature data analysis and interpretation, manuscript preparation; Karpov, Yu.A. — review of critically important material, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Kozlovskaya I.L., Lopukhova V.V., Bulkina O.S., Karpov Yu.A. Telemedicine in Cardiology. Part 1. Personal Electrocardiogram Telemonitoring in Outpatient Practice: An Optimal Approach. Doctor.Ru. 2020; 19(5): 35–41. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-35-41

Козловская Ирина Леонидовна — к. м. н., научный сотрудник отдела новых методов исследования ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. 121552, Россия, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. eLIBRARY.RU SPIN: 2913-4765. E-mail: ilkozlovskaya@yandex.ru
Лопухова Вероника Викторовна — к. м. н., старший научный сотрудник отдела ангиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. 121552, Россия, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. eLIBRARY.RU SPIN: 4703-1879. E-mail: trialvvl@mail.ru
(Окончание на с. 36.)



В современных условиях, в особенности в России — стране с большой территорией, все более актуальным становится обеспечение консультаций на удалении. Этому способствуют развитие технологий видеосвязи, возможность пересылать печатную информацию, записывать ее на цифровых носителях. Медицинские работники могут обмениваться полученными данными с целью консультаций и маршрутизации пациентов. Не меньшее значение в лечении больных имеет возможность их самоконтроля и передачи информации лечащему врачу. Это позволяет не только решать диагностические задачи и проводить коррекцию лечения, но и приучает больных к регулярному контролю своего состояния и некоторым лечебным приемам, что, несомненно, оптимизирует весь процесс лечения.

Благодаря развитию цифровых и информационно-коммуникационных технологий, а также совершенствованию нормативно-правовой базы в сфере информатизации здравоохранения, в последние годы контроль состояния больных на расстоянии осуществляется все чаще. Так, по данным ВОЗ, в США телемедицинские устройства используют в своей практике не менее 66% врачей; мобильные приложения, предназначенные для контроля состояния здоровья, установлены у 78% населения [1].

С 1 января 2018 года в нашей стране вступил в действие Федеральный закон от 29.07.2017 г. № 242-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья». Приказом Министерства здравоохранения РФ от 30 ноября 2017 г. № 965н утвержден Порядок организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий; они обеспечивают дистанционное взаимодействие участников информационного обмена в процессе оказания медицинской помощи, в том числе их идентификацию и обмен медицинской документацией в электронном виде.

В настоящее время существуют программно-аппаратные комплексы и приложения, предназначенные для самоконтроля и амбулаторного мониторинга ряда инструментальных показателей, важных для контроля и коррекции лечения больных с кардиологическими заболеваниями: АД [2–5], ЭКГ и сердечного ритма [6, 7], ЧСС, пульса, насыщения крови кислородом, веса, диуреза, систолического давления в легочной артерии, трансторакального импеданса, характеризующего легочную гемодинамику, лабораторных параметров (уровня глюкозы, МНО, биохимического и клинического анализов крови), а также контроля приверженности пациентов к лечению («умная таблетка») [8–12]. Кроме того, существуют полимодальные системы телемониторинга, позволяющие осуществлять удаленный динамический контроль одновременно нескольких различных показателей [7].

В мире разнообразия медицинских технологий очень важен выбор оптимального устройства. Именно это определяет порой успешное решение поставленной задачи.

Современные представления о возможностях и методах удаленного наблюдения за пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями обобщены в документах рабочей группы по цифровой кардиологии Европейского кардиологического

общества [10], консенсусном документе Итальянского кардиологического общества и Итальянского общества телемедицины и электронного здравоохранения [13], в согласованном заключении экспертов International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology/Heart Rhythm Society (ISHNE/HRS) 2017 г. по амбулаторному мониторингованию ЭКГ и наружному мониторингованию деятельности сердца/телеметрии [7], а также в отечественных и зарубежных рекомендациях по диагностике и лечению нарушений ритма сердца (НРС) [14–17], синкопе [17–19], АГ [20], ХСН [7, 13]. Телемониторирование ЭКГ становится не только средством решения практических задач, но и инструментом научных проектов [21–25].

Доказательная база применения телемедицинских технологий в кардиологии активно расширяется. Связь удаленного контроля состояния кардиологических больных с клиническими исходами (снижением смертности, числа и продолжительности госпитализаций) показана при ХСН и НРС [7, 13]. Обосновано расширение показаний к телемониторированию ЭКГ в различных реабилитационных программах [26, 27].

При дистанционном наблюдении за больными АГ и СД с самоконтролем АД и уровня глюкозы в капиллярной крови показан лучший контроль заболеваний, чем при стандартной тактике ведения [2–5, 10, 11].

Интерес к телемониторированию ЭКГ резко повысился после появления возможности регистрации ЭКГ с помощью приставок к смартфонам. В то же время обнаружилось проблемы, связанные с чрезмерным количеством информации и качеством ее интерпретации. Огромное значение имеют совершенствование процессов сбора и передачи данных на сервер, способов автоматизации их обработки; результат — многократное увеличение диагностических возможностей [28–31].

Применение устройств персонального телемониторинга призвано повысить доступность медицинской помощи для пациентов и уменьшить нагрузку на систему здравоохранения. С учетом неприемлемо высокой смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и наличия в РФ труднодоступных регионов внедрение технологий удаленного мониторинга жизненных функций у пациентов кардиологического профиля в нашей стране представляется чрезвычайно актуальным и обоснованным.

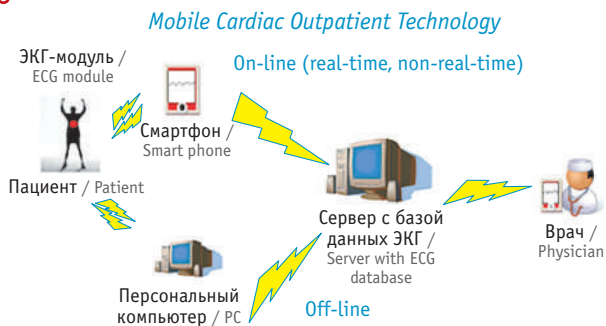
ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СИСТЕМ ПЕРСОНАЛЬНОГО ТЕЛЕМОНИТОРИНГА

Большинство систем, предназначенных для дистанционного мониторингования, включают регистратор (ЭКГ, АД, концентрации глюкозы и др.), накопитель данных и устройство со специальным программным обеспечением (смартфон, планшет, персональный компьютер), передающее посредством сети Интернет полученные данные от пациента непосредственно врачу и членам семьи пациента либо на сервер, в этом случае доступ врача к данным пациента осуществляется через личный кабинет (рис. 1). Регистратор и запоминающее устройство либо все три устройства могут быть объединены под одним корпусом.

Булкина Ольга Самуиловна — к. м. н., старший научный сотрудник отдела ангиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. 121552, Россия, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. eLIBRARY.RU SPIN: 9397-2693. E-mail: olgabulkina@mail.ru

Карпов Юрий Александрович (автор для переписки) — д. м. н., профессор, руководитель отдела ангиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. 121552, Россия, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. E-mail: yuri_karpov@inbox.ru (Окончание. Начало см. на с. 35.)

Рис. 1. Основные принципы функционирования телемедицинских систем на примере телеметрии электрокардиограммы (ЭКГ). *Иллюстрация авторов*
 Fig. 1. Key principles of telemedicine systems as exemplified by electrocardiogram (ECG) telemetering. *Illustration by authors*



Связь между регистратором с накопителем и передающим устройством осуществляется по каналу Bluetooth или с помощью проводного соединения.

Передача данных на сервер происходит в режиме off-line (после завершения процесса регистрации) либо on-line (одномоментно с регистрацией), непрерывно (real-time) или прерывисто (non-real-time).

Как в мобильных устройствах передачи, так и на сервере может быть установлено программное обеспечение для автоматизированного анализа данных пациента, что способствует повышению диагностической ценности наблюдения и, в ряде случаев, своевременному оказанию медицинской помощи.

Анализ зарегистрированных данных пациента осуществляется лечащим врачом либо сотрудниками специализированного центра мониторинга 24/7/365, которые могут при необходимости информировать лечащего врача о значимых результатах наблюдения и, при наличии показаний, направлять бригаду скорой медицинской помощи непосредственно к пациенту (место нахождения пациента определяется с помощью устройств геолокации, встроенных в смартфон). В настоящее время подобные центры существуют в США и странах Европы [7].

Важным аспектом функционирования центров телемониторинга является разработка критериев оповещения и программного обеспечения для автоматизированного анализа данных пациентов.

ТРИ ПОКОЛЕНИЯ СИСТЕМ ПЕРСОНАЛЬНОГО МОНИТОРИНГА

В литературе принято выделять три поколения систем для самостоятельного и дистанционного контроля жизненных функций. К первому поколению относятся устройства, осуществляющие регистрацию биологического сигнала и определение основных клинически значимых показателей.

Системы второго поколения предполагают хранение и автоматический анализ полученных данных с применением алгоритмов искусственного интеллекта: диагностических (например, классификации результатов измерений по принципу «светофора»), терапевтических (например, формирования общих рекомендаций по изменению образа жизни, рациона, рекомендации своевременно обратиться к врачу, коррекции дозы инсулина). Большинство существующих систем относятся к первому и второму поколениям.

В настоящее время передовые разработки сосредоточены на системах третьего поколения, в которых реализованы сложные алгоритмы анализа крупных массивов данных, накапливаемых от пациентов (Data Science), что определяет персонализированный характер решений; защита персональных медицинских данных при этом также обеспечивается с помощью прогрессивных технологий (blockchain) [12, 18].

Примером подобных систем является четырехуровневая нейронная сеть, созданная компанией AliveCor совместно с клиникой Мэйо и фирмой Omron, способная выявлять основные НРС, в том числе фибрилляцию предсердий (ФП), и изменения в состоянии пациента при динамическом контроле одноканальных ЭКГ, передаваемых больным на сервер с помощью компактной приставки KardiaMobile для iPhone [30].

Очевидно, что создание систем персонального телемониторинга должно осуществляться в тесном взаимодействии специалистов по разработке программного обеспечения с ведущими институтами, исследовательскими центрами и лидерами мнений в соответствующих терапевтических областях и основываться на результатах исследований достаточной мощности.

ПЕРСОНАЛЬНЫЕ УСТРОЙСТВА ДЛЯ УДАЛЕННОГО МОНИТОРИНГА ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ

Основные задачи персонального мониторинга ЭКГ у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями — диагностика нарушений ритма и проводимости сердца и выявление преходящей ишемии миокарда (особенно актуально при вазоспастической стенокардии, не провоцируемой физической нагрузкой). В настоящее время имеется большой выбор устройств, однако кажущееся разнообразие суживается их возможностями решать поставленные диагностические задачи.

Так, для диагностики ишемических событий необходимо проводить съемку не менее чем в двух отведениях (желательно в 12 отведениях), а диагностика НРС в зависимости от наличия, частоты и тяжести симптомов возможна с применением как простых устройств для записи одного и более отведений в момент приступа, так и имплантируемых петлевых регистраторов (Reveal XT, Reveal LINQ) и требует достаточно хорошего качества записи. Накопленный опыт применения телеметрии в ЭКГ был оформлен в 2017 г. в виде согласованного заявления экспертов ISHNE/HRS по амбулаторному мониторингу ЭКГ и наружному мониторингу деятельности сердца/телеметрии [7].

Следует помнить, что телеметрические технологии, даже с постоянным контролем в центральной лаборатории и с возможностью вызова неотложной помощи, не могут обеспечить безопасность больного с жизнеугрожающими аритмиями. Таким больным с диагностической целью показано стационарное обследование с электрофизиологическим исследованием и возможностью установки по показаниям электрокардиостимулирующих устройств или дефибрилляторов.

Для диагностики большинства аритмических, а при определенных условиях и ишемических событий достаточно наружных устройств, рынок которых в последние годы стал разнообразным. Эксперты Международного общества холтеровского мониторинга ЭКГ и неинвазивной электрокардиологии выделяют два поколения таких устройств (рис. 2).




К первому поколению относятся нижеперечисленные наружные регистраторы ЭКГ.

Холтеровский монитор ЭКГ (возможна регистрация ЭКГ в 2, 3, 12 отведениях в течение периода до 14 дней) — родоначальник вариантов длительного наблюдения ЭКГ. Такое обследование завершается полноценным информативным отчетом, позволяет выявлять аритмические и ишемические события, однако запись анализируется только после завершения исследования с использованием специальной рабочей станции. Имеет несомненное преимущество перед остальными устройствами для диагностики ишемических событий. Для диагностики вазоспастической стенокардии рекомендуется 1–3-суточное мониторирование. В настоящее время телеметрические технологии позволяют экспортировать записанные данные в виртуальное облако с последующим анализом в экспертном центре [7, 19].




Регистраторы событий, активируемые пациентом при развитии симптомов, с металлическими или текстильными электродами в виде приставок для смартфона, часов, ручек, браслетов, поясов, колец, трикотажа, сидений и т. д. (рис. 3); в некоторых из них имеются встроенные валидизированные алгоритмы автоматического выявления ФП (например, AliveCor KardiaMobile, AliveCor KardiaBand, AliveCor My Diagnostic, Omron Heart Scan, Zenicor, Apple Watch 4, Verily). Такие приспособления обеспечили прорыв в диагностике причин редко возникающих жалоб в виде сердцебиений и обмороков, однако некоторые из них дают недостаточное качество ЭКГ, в том числе одноканальной.

Рис. 2. Типы наружных регистраторов для длительного мониторинга электрокардиограммы (ЭКГ) (адаптировано из [7])
Fig. 2. Types of external recorders for long-time ECG monitoring (adapted from [7])

Первое поколение наружных регистраторов для амбулаторного мониторинга ЭКГ / First generation of external recorders for outpatient ECG monitoring

а) Холтеровское мониторирование / a) Holter monitoring	б) Регистратор событий / b) Event recorder	в) Петлевой регистратор / c) Loop event recorder
		

Второе поколение наружных регистраторов для амбулаторного мониторинга ЭКГ / Second generation of external recorders for outpatient ECG monitoring

а) Холтеровское мониторирование / a) Holter monitoring	б) Амбулаторное телеметрическое мониторирование (не в реальном времени) / b) Outpatient telemonitoring (not real-time)	в) Амбулаторное телеметрическое мониторирование (в реальном времени) / c) Outpatient telemonitoring (real-time)
		

Петлевые регистраторы событий, предназначенные для непрерывного ношения в течение периода до 4 недель, при активации пациентом во время симптомов либо при автоматической детекции событий позволяют зарегистрировать эпизод продолжительностью до нескольких часов («петли записи события»). В отсутствие события запись не сохраняется.

Ко второму поколению наружных регистраторов ЭКГ также относятся три типа приборов.

Компактные одноразовые и многоразовые patch-мониторы («пластырные») Zio Patch, Medtronic SEEQ, Carnation Ambulatory Monitor, Samsung S-Patch, LP1100 LifeSignal Patch и др., предназначенные для непрерывного мониторирования ЭКГ в одном отведении (возможно подключение дополнительных электродов для получения 2 и 3 отведений) в течение 3 дней — 4 недель с дальнейшим считыванием в кабинете врача либо дистанционной передачей данных по сети Интернет (рис. 4). Они надежно фиксируются на коже и водонепроницаемы, что создает условия для длительного обследования и получения удовлетворительного качества записи.

Устройства для непрерывного мониторирования с прерывистой передачей данных on-line real-time.

Устройства для непрерывного мониторирования с непрерывной передачей данных on-line real-time (Mobile Cardiac Outpatient Technology) (рис. 5).

Рис. 3. Регистраторы событий [32–36]

Fig. 3. Event recorders [32–36]



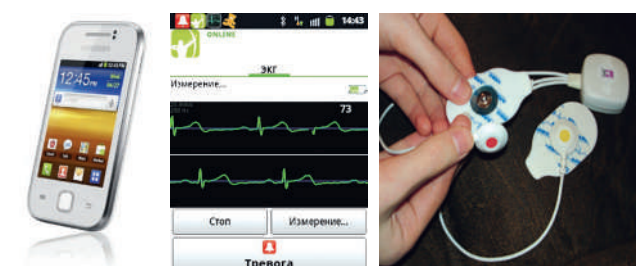
Рис. 4. Patch-монитор электрокардиограммы [37]

Fig. 4. ECG patch monitor [37]



Рис. 5. Система Mobile Cardiac Outpatient Technology (PMT ON-line)

Fig. 5. Mobile Cardiac Outpatient Technology (PMT ON-line)



В соответствии с действующими клиническими рекомендациями [7, 14, 15, 17, 18] телемониторирование ЭКГ показано:

1) пациентам с синкопальными состояниями и/или периодически рецидивирующими симптомами (сердцебиением, одышкой, болями в груди, слабостью) при наличии данных осмотра, анамнеза или ЭКГ-признаков, свидетельствующих в пользу вероятной аритмической причины симптомов при низком риске кардиальной смерти;

2) пациентам высокого риска (со скриптогенным инсультом в анамнезе, ХСН) с целью выявления бессимптомной ФП, а также больным с имплантируемыми антиаритмическими устройствами с эпизодами предсердной тахикардии с высокой ЧСС (> 170–190 уд/мин) продолжительностью > 5–6 мин (atrial high-rate episodes) для решения вопроса о назначении антиромботической терапии;

3) больным с верифицированной ФП при изменении или появлении новых симптомов, в случае предполагаемого прогрессирования частоты приступов ФП;

4) для контроля эффективности антиаритмической терапии;

5) после катетерной аблации (КА): в период 3–12 месяцев после КА ФП и в течение 12 месяцев после КА желудочковой тахикардии.

Для диагностики ишемических событий телемедицинские технологии применяются при 2–12-канальной съемке ЭКГ.

Выбор устройства определяется частотой и продолжительностью симптомов, способностью пациента активировать регистрацию ЭКГ во время симптомов и настроем в отношении продолжительного ношения значительного количества электродов. Диагностическая ценность исследования возрастает с увеличением непрерывности и продолжительности мониторинга.

В таблице приведены данные согласованного заявления экспертов ISHNE/HRS 2017 г. по амбулаторному монитори-

рованию ЭКГ и наружному мониторингованию деятельности сердца/телеметрии, демонстрирующие диагностические возможности разных типов регистраторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные технологии открывают новые возможности для дистанционного наблюдения за пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями и повышения эффективности лечения и доступности медицинской помощи. Выбор устройства зависит от цели исследования, способности больного к самоконтролю и экономических возможностей.

Наиболее широкое применение устройства для дистанционного наблюдения ЭКГ нашли в диагностике аритмических событий и разгадке причин обморока, контроле антиаритмического лечения, а также в выявлении бессимптомных эпизодов фибрилляции предсердий у больных с эмболическими инсультами.

Помимо этого, возможность съемки ЭКГ не менее чем в двух отведениях в момент возникновения жалоб позволяет в ряде случаев дифференцировать кардиалгии и приступы стенокардии, особенно при ее вазоспастической форме. Для краткосрочного наблюдения можно рекомендовать более информативное как для аритмических, так и для ишемических событий многоканальное мониторинг ЭКГ, для выявления редко возникающих событий необходимо длительное наблюдение.

В данном случае наиболее часто используют устройства с возможностью их активации в момент возникновения приступа. Перспективно также применение появившихся компактных наружных устройств с возможностью постоянной передачи сигнала.

Ценность обследования повышается при немедленном поступлении данных в центральную лабораторию, и в случае регистрации опасной аритмии к больному выезжает бригада

Таблица / Table

Диагностические возможности носимых устройств для длительного мониторингирования электрокардиограммы при синкопе и сердцебиении (адаптировано из [7]) Diagnostic capabilities of portable devices for long-term ECG monitoring in syncope and palpitations (adapted from [7])

Длительность записи / Recording duration	Тип регистратора / Recorder type	Сердцебиения / Palpitations, %	Синкопе / Syncope, %	Криптогенный инсульт (немая фибрилляция предсердий) / Cryptogenic stroke (silent atrial fibrillation), %
Менее 60 с / Less than 60 s	Регистратор событий / Event recorder	50–60	Неприменимо / N/a	Неприменимо / N/a
24–48 ч / 24–48 h	Стандартный холтеровский монитор / Standard Holter monitor	10–15	1–5	1–5
3–7 сут / 3–7 days	Адгезивный patch-регистратор/жилет/пояс/МКТ/НПР / Adhesive patch recorder/waist/ belt/ MCT/ ELR	50–70	5–10	5–10 (?)
1–4 нед / 1–4 weeks	НПР/адгезивный patch-регистратор/жилет/пояс/МКТ / ELR/ adhesive patch recorder/ waist/ belt/ MCT	70–85	15–25	10–15 (?)
36 мес и меньше / 36+ months	Имплантируемый петлевой регистратор / Implanted loop event recorder	80–90	30–50	15–20 (?)

Примечание: МКТ — мобильная кардиотелеметрия, НПР — наружный петлевой регистратор.

Note: MCT — mobile cardiac telemetry; ELR — external loop event recorder.

скорой помощи. При редко возникающих жалобах максимальный результат диагностики достигается при имплантации записывающего устройства, если предварительно проведенное в течение месяца обследование с помощью наружных устройств не принесло результата. В то же время считанная с имплантируемых устройств информация может быть искажена помехами.


В настоящее время активно ведется работа по созданию новых технологий и методологии, по экспертной оценке

выявляемых изменений для установления показаний и противопоказаний к применению различных устройств, оптимальных схем наблюдения, что определяет эффективность телемониторинга в целом.

С учетом появления средств длительного амбулаторного мониторирования ЭКГ с постоянной регистрацией сигнала необходимо создание станций с возможностью назначения заданий и автоматической обработки сигналов после выделения области интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. WHO. *Telemedicine: Opportunities and Developments in Member States: Report on the Third Global Survey on eHealth 2015*. URL: <https://www.who.int/goe/survey/2015survey/en/> (дата обращения — 15.05.2020).
2. Бойцов С.А. Реалии и перспективы дистанционного мониторинга артериального давления у больных артериальной гипертензией. *Терапевтический архив*. 2018; 90(1): 4–8. [Boytsov S.A. Realities and prospects of remote blood pressure monitoring in hypertensive patients. *Therapeutic Archive*. 2018; 90(1): 4–8. (in Russian)]. DOI: 10.26442/terarkh20189014-8
3. Parati G., Pellegrini D., Torlasco C. How digital health can be applied for preventing and managing hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.* 2019; 21(5): 40. DOI: 10.1007/S11906-019-0940-0
4. Tucker K.L., Sheppard J.P., Stevens R., Bosworth H.B., Bove A., Bray E.P. et al. Self-monitoring of blood pressure in hypertension: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLoS Med.* 2017; 14(9): e1002389. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002389
5. Choi W.S., Choi J.H., Oh J., Shin I.-S., Yang J.-S. Effects of remote monitoring of blood pressure in management of urban hypertensive patients: a systematic review and meta-analysis (February 9, 2019). URL: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3331453> (дата обращения — 15.05.2020).
6. Рябыкина Г.В. Телеметрические системы регуляции и анализа ЭКГ. В кн.: Чазов Е.И., ред. *Руководство по кардиологии. М.: Практика; 2014. Т. 2: 95–100.* [Ryabikina G.V. Telemetric systems for ECG regulation and analysis. In: Chazov E.I., ed. *Cardiology manual. M.: Praktika; 2014. V. 2: 95–100.* (in Russian)]
7. Steinberg J.S., Varma N., Cygankiewicz I., Aziz P., Balsam P., Baranchuk A. et al. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2017; 22(3): e12447. DOI: 10.1111/anec.12447
8. Hammet J., Sasangohar F., Lawley M. Home telemonitoring platforms for adults with diabetes mellitus: a narrative review of literature. *Proceedings of the Human Factors and Ergonomics Society Annual Meeting*. 2018; 62(1): 508–12. DOI: 10.1177/1541931218621116
9. Frederix I., Caiani E.G., Dendale P., Anker S., Bax J., Böhm A. et al. ESC e-Cardiology Working Group Position Paper: Overcoming challenges in digital health implementation in cardiovascular medicine. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2019; 26(11): 1166–77. DOI: 10.1177/2047487319832394
10. Kim Y., Park J.-E., Lee B.-W., Jung C.-H., Park D.-A. Comparative effectiveness of telemonitoring versus usual care for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J. Telemed. Telecare.* 2019; 25(10): 587–601. DOI: 10.1177/1357633X18782599
11. Warren R., Carlisle K., Mihala G., Scuffham P. A. Effects of telemonitoring on glycaemic control and healthcare costs in type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *J. Telemed. Telecare.* 2018; 24(9): 586–95. DOI: 10.1177/1357633X17723943
12. Deep Knowledge Ventures. *Health Tech Mobile Apps. Landscape Overview 2018*. URL: <http://analytics.dkv.global> (дата обращения — 15.05.2020).
13. Lenarda A., Casolo G., Gulizia M.M., Aspromonte N., Scalvini S., Mortara A. et al. The future of telemedicine for the management of heart failure patients: a Consensus Document of the Italian Association of Hospital Cardiologists (A.N.M.C.O.), the Italian Society of Cardiology (S.I.C.) and the Italian Society for Telemedicine and eHealth (Digital S.I.T.). *Eur. Heart J.* 2017; 38(suppl.D): D113–129. DOI: 10.1093/eurheartj/sux024
14. Голицын С.П., Майков Е.Б., Миронов Н.Ю., Нестеренко Л.Ю., Соколов С.Ф., Шлевков Н.Б. Желудочковые аритмии у взрослых. Клинические рекомендации. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/244> (дата обращения — 15.05.2020). [Golitsyn S.P., Maikov E.B., Mironov N.Yu., Nesterenko L.Yu., Sokolov S.F., Shlevkov N.B. Adult ventricular arrhythmia. *Clinical recommendations*. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/244> (Access date: 15/05/2020). (in Russian)]
15. Ревишвили А.Ш., Бойцов С.А., Давтян К.В., Зенин С.А., Кузнецов В.А., Купцов В.В. и др. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических имплантирующих устройств. 2017 г. URL: https://vnoa.ru/upload/Recomendation_2017_30_10_2017_HR.pdf (дата обращения — 15.05.2020). [Revishvili A.Sh., Boitsov S.A., Davtyan K.V., Zenin S.A., Kuznetsov V.A., Kuptsov V.V. et al. *Clinical recommendations for electrophysiological examinations, catheter ablation and use of antiarrhythmic implants*. 2017. URL: https://vnoa.ru/upload/Recomendation_2017_30_10_2017_HR.pdf (Access date: 15/05/2020). (in Russian)]
16. Макаров Л.М., Комолятова В.Н., Курпирянова О.О., Первова Е.В., Рябыкина Г.В., Соболев А.В. и др. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2014; 2(106): 6–71. [Makarov L.M., Komolyatova V.N., Kurpiryanova O.O., Pervova E.V., Ryabikina G.V., Sobolev A.V. et al. *National Russian guidelines on application of the methods of holter monitoring in clinical practice*. *Russian Journal of Cardiology*. 2014; 2(106): 6–71. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-2-6-71
17. Первова Е.В. Современные методы амбулаторного мониторирования электрокардиограммы. *Клиническое применение. Клиницист*. 2017; 11(2): 58–72. [Pervova E.V. *Current methods of outpatient electrocardiographic monitoring. clinical aspects*. *The Clinician*. 2017; 11(2): 58–73. (in Russian)]. DOI: 10.17650/1818-8338-2017-11-2-58-73
18. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Голухова Е.З., Ковалев С.А., Бокерия Е.Л., Филатов А.Г. и др. Брадиаритмии. Клинические рекомендации. URL: https://racvs.ru/clinic/files/2018/rek_brad.pdf (дата обращения — 15.05.2020). [Bokeriya L.A., Bokeriya O.L., Golukhova E.Z., Kovalev S.A., Bokeriya E.L., Filatov A.G. et al. *Bradyarrhythmia. Clinical recommendations*. URL: https://racvs.ru/clinic/files/2018/rek_brad.pdf (Access date: 15/05/2020). (in Russian)]
19. The Task Force for the diagnosis and management of syncope of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur. Heart J.* 2018; 39: 1883–948. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy037
20. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/687> (дата обращения — 15.05.2020). [Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. *Adult arterial hypertension. Clinical recommendations*. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/687> (Access date: 15/05/2020). (in Russian)]
21. Козловская И.Л., Булкина О.С., Лукошкова Е.В., Ермишкин В.В., Лопухова В.В., Чернова Н.А. и др. Температура воздуха и показатели вариабельности ритма сердца у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. *Кардиологический вестник*. 2016; 11(3): 66–71. [Kozlovskaya I.L., Bulkina O.S., Lukoshkova E.V.,

- Ermishkin V.V., Lopukhova V.V., Chernova N.A. et al. Air temperature and heart rate variability in with stable coronary heart disease. *Russian Cardiology Bulletin*. 2016; 11(3): 66–71. (in Russian)]
22. Шохзодаева З.О., Рябыкина Г.В., Сапельников О.В., Латыпов Р.С., Черкашин Д.И., Макеев М.И. и др. Возможности выявления и прогнозирования ранних рецидивов фибрилляции предсердий по данным мониторинга ЭКГ после катетерной радиочастотной абляции легочных вен. *Кардиологический вестник*. 2017; 12(2): 48–53. [Shokhzodaeva Z.O., Ryabykina G.V., Sapelnikov O.V., Latypov R.S., Cherkashin D.I., Makeev M.I. et al. ECG monitoring of patients in early follow up period after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Russian Cardiology Bulletin*. 2017; 12(2): 48–53. (in Russian)]
 23. Шохзодаева З.О., Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Этапы развития амбулаторного телемониторинга ЭКГ. *Терапевт*. 2016; 8: 21–7. [Shokhzodaeva Z.O., Ryabykina G.V., Sobolev A.V. Development stages of outpatient ECG monitoring. *General Physician*. 2016; 8: 21–7. (in Russian)]
 24. Тихоненко В.М., Попов С.В., Цуринова Е.А., Трешкур Т.В. Многоосуточное мониторирование ЭКГ с телеметрией — новый метод диагностики редко возникающих симптомных аритмий и синкопальных состояний. *Вестник аритмологии*. 2013; 73: 58–63. [Tikhonenko V.M., Popov S.V., Tsurinova E.A., Treshkur T.V. Long-term ECG monitoring with telemetry: a novel technique of diagnosis of rare symptomatic arrhythmias and syncope. *Journal of Arrhythmology*. 2013; 73: 58–63. (in Russian)]
 25. Цуринова Е.А., Попов С.В., Бернгардт Э.Р., Ананьева Н.И., Тихоненко В.М., Трешкур Т.В. Подбор антиаритмической терапии с помощью нового метода многосуточного телемониторирования электрокардиограммы. *Вестник аритмологии*. 2014; 75: 29–34. [Tsurinova E.A., Popov S.V., Berngardt E.R., Ananyeva N.I., Tikhonenko V.M., Treshkur T.V. Selection of an effective antiarrhythmic therapy using a novel technique of multi-day telemonitoring of electrocardiogram. *Journal of Arrhythmology*. 2014; 75: 29–34. (in Russian)]
 26. Лямина Н.П., Котельникова Е.В. Пациент-ориентированная модель организации реабилитационной помощи на основе интернет-технологий. *Вестник восстановительной медицины*. 2017; 1(77): 96–102. [Lyamina N.P., Kotelnikova E.V. Patient-oriented organisation of internet-based rehabilitation. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2017; 1(77): 96–102. (in Russian)]
 27. Piotrowicz E., Piotrowicz R. Cardiac telerehabilitation: current situation and future challenges. *Eur. J. Prev. Cardiol*. 2013; 20(2 suppl.): 12–16. DOI: 10.1177/2047487313487483c
 28. Владимирский А.В., Морозов С.П., Урванцева И.А., Коваленко Л.В., Воробьев А.С. Применение телемедицинских технологий в кардиологии. Учеб. пособие. СырГУ: СырГУ; 2019. 115 с. [Vladimirskiy A.V., Moroz S.P., Urvantseva I.A., Kovalenko L.V., Vorobiev A.S. Use of telemedicine in cardiology. Tutorial. Surgut: Surgut State University; 2019. 115 p. (in Russian)]
 29. Pevnick J.M., Birkeland K., Zimmer R., Elad Y., Kedan I. Wearable technology for cardiology: an update and framework for the future. *Trends Cardiovasc. Med*. 2018; 28(2): 144–50. DOI: 10.1016/j.tcm.2017.08.003
 30. Moynihan T. Ex-googlers build a neural network to protect your heart: wired. 2017. URL: <https://www.wired.com/2017/03/alivecor-kardia/> (дата обращения — 15.05.2020).
 31. Serhani M.A., El Kassabi H.T., Ismail H., Navaz A.N. ECG monitoring systems: review, architecture, processes, and key challenges. *Sensors*. 2020; 20(6): 1796. DOI: 10.3390/s20061796
 32. TFOT. URL: <https://thefutureofthings.com/4944-fit-t-shirt-will-monitor-your-health-wirelessly/#:~:text=California%20based%20company%20Maxim%20Integrated,or%20directly%20to%20the%20physician> (дата обращения — 15.05.2020).
 33. ABRC. URL: <http://abrc.snu.ac.kr/http://abrc.snu.ac.kr/korean/viewforum.php?f=173&topicdays=0&sort=0&order=0&sort2=0&order2=0&popup=yes&today=no&printable=yes&start=0> (дата обращения — 15.05.2020).
 34. George Washington University, Washington DC. URL: <https://commercialization.gwu.edu/gw-innovations> (дата обращения — 15.05.2020).
 35. Kohno R., Abe H., Benditt D.G. Ambulatory electrocardiogram monitoring devices for evaluating transient loss of consciousness or other related symptoms. *J. Arrhythmia. Special Issue: Syncope*. 2017. 33(6): 583–9. DOI: 10.1016/J.JOA.2017.04.012
 36. Каталог продукции фирмы Apple. URL: <https://store77.net/#> (дата обращения — 15.05.2020). [Apple catalogue. URL: <https://store77.net/#> (Access date: 15/05/2020). (in Russian)]
 37. mSTOPS: Wearable Patch ECG Detects More AF Than Routine Care — Medscape. March 11, 2018. URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/893760?src=dpcs#vp> (дата обращения — 15.05.2020). 

Поступила / Received: 20.03.2020

Принята к публикации / Accepted: 12.05.2020

Достижение целевого уровня холестерина — компонент успешного лечения ишемической болезни сердца. Клинический случай

Ю.А. Карпов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель статьи: описать преимущества использования комбинации розувастатина и эзетимиба в качестве средства липид-снижающей терапии при ишемической болезни сердца (ИБС).

Основные положения. Дислипидемию следует корректировать с использованием фармакологических вмешательств, а также с помощью модификации образа жизни. Пациенты с установленным диагнозом ИБС имеют очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, поэтому у них рекомендуется добиваться значительного снижения уровня атерогенных фракций холестерина, холестерина ЛПНП (ХсЛПНП) менее 1,4 ммоль/л. Применение фиксированной комбинации розувастатина в дозе 20 мг и эзетимиба в дозе 10 мг (Розулип Плюс) позволило значительно улучшить показатели липидного профиля с достижением рекомендуемого в настоящее время целевого уровня ХсЛПНП у пациента с ИБС.

Заключение. Показан отличный клинический и лабораторный результат применения новой фиксированной комбинации розувастатина и эзетимиба, а в качестве дополнительных аргументов в ее пользу можно привести уменьшение стоимости терапии и удобство приема с увеличением приверженности пациентов к лечению.

Ключевые слова: розувастатин, эзетимиб, ишемическая болезнь сердца, липиды, холестерин.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Карпов Ю.А. Достижение целевого уровня холестерина — компонент успешного лечения ишемической болезни сердца. Клинический случай. Доктор.Ру. 2020; 19(5): 42–49. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-42-49

Target Cholesterol Level Achievement as a Component of Successful Ischemic Heart Disease Management. A Case Study

Yu.A. Karpov

National Medical Research Centre of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 15a Cherepkovskaya Str., Moscow, Russian Federation 121552

ABSTRACT

Objective of the Paper: to describe the benefits of using a combination of rosuvastatin and ezetimibe for lipid-reducing therapy in ischemic heart disease.

Key Points. Dyslipidemia should be corrected pharmacologically as well as with the help of lifestyle modifications. Patients with known ischemic heart disease are at very high risk of cardiovascular complications, therefore it is recommended to achieve significant reduction in atherogenic cholesterol fractions, LDL cholesterol to NMT 1.4 mmol/L, in this population. Use of fixed combinations of rosuvastatin 20mg and ezetimibe 10 mg (Rosulip Plus) allows significantly improving lipid profile with achievement of currently recommended target LDL cholesterol levels in ischemic heart disease patients.

Conclusion. An excellent clinical and laboratory results from using the new fixed combination of rosuvastatin and ezetimibe were demonstrated; additional evidences of the benefits are reduction in the cost of therapy and convenient administration with improved adherence.

Keywords: rosuvastatin, ezetimibe, ischemic heart disease, lipids, cholesterol.

Conflict of interest: The author declares that he does not have any conflict of interests.

For citation: Karpov Yu.A. Target Cholesterol Level Achievement as a Component of Successful Ischemic Heart Disease Management. A Case Study. Doctor.Ru. 2020; 19(5): 42–49. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-42-49

ВВЕДЕНИЕ

Основными целями лечения пациентов с ИБС являются устранение симптомов заболевания и профилактика сердечно-сосудистых осложнений [1, 2]. В рекомендациях European Society of Cardiology (ESC) 2019 г. по лечению хронического коронарного синдрома (ХКС) [2] отмечается, что оптимальным можно считать то лечение, которое удов-

летворительно контролирует симптомы и предупреждает сердечные события, ассоциированные с ХКС, с максимальной приверженностью пациента и минимальными нежелательными явлениями [3].

Вторичная профилактика сердечных событий или снижение риска развития инфаркта миокарда (ИМ), сердечной недостаточности и внезапной смерти способствует решению

Карпов Юрий Александрович — д. м. н., профессор, руководитель отдела ангиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. 121552, Россия, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. E-mail: yuri_karpov@inbox.ru

важнейшей задачи здравоохранения по увеличению продолжительности жизни, поскольку именно смертность, обусловленная ИБС, доминирует в структуре смертности в нашей стране [4].

В соответствии с новыми рекомендациями по лечению ХКС [2], профилактика осложнений ИБС осуществляется с помощью назначения на постоянной основе антиагрегантов (ацетилсалициловой кислоты или клопидогрела), а при высоком ишемическом риске антитромботическая терапия усиливается с помощью присоединения второго антиагреганта или антикоагулянта ривароксабана в низкой дозе (табл. 1); липид-снижающих препаратов, в первую очередь статинов с присоединением при необходимости эзетимиба и ингибиторов пропротеин-конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) с обязательным достижением целевого уровня холестерина ЛПНП (ХсЛПНП); препаратов, блокирующих активность ренин-ангиотензиновой системы, с доказательствами эффективности — ингибиторов АПФ периндоприла и рамиприла, а при их непереносимости — блокаторов ангиотензиновых рецепторов, в первую очередь у пациентов с низкой фракцией выброса ЛЖ, перенесенным ИМ, СД, АГ, однако и у больных ИБС без указанных состояний можно рассчитывать на снижение сердечно-сосудистого риска.

В схеме превентивного лечения ИБС также указаны β-блокаторы, которые рекомендуются всем пациентам после перенесенного ИМ (табл. 2).

Среди перечисленных направлений снижения риска неблагоприятных событий у больных ИБС особое место занимает липид-снижающая терапия, которая не только

должна быть назначена всем больным с установленным диагнозом ИБС, но и предполагает проведение контроля уровня ХсЛПНП с достижением и поддержанием целевого показателя без ограничений по длительности.

Следует напомнить, что необходимость назначения статинов пациентам со стабильной ИБС с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений впервые доказана более 25 лет тому назад в клиническом исследовании 4S [5].

В этом исследовании впервые установлена эффективность статинов у больных ИБС с исходным уровнем общего холестерина (ОХ) от 5,2 до 8,0 ммоль/л. На фоне терапии симвастатином 20 мг с увеличением дозы до 40 мг при уровне ОХ через 18 недель свыше 5,2 ммоль/л общая смертность в течение в среднем 5,4 года снизилась на 30%, а сердечно-сосудистая — на 42% по сравнению с таковыми в группе плацебо. Такое улучшение прогноза достигнуто при снижении содержания ОХ в среднем на 35%.

Во всех последующих исследованиях показано, что клинический результат главным образом зависит от степени уменьшения концентрации ХсЛПНП. Например, в клиническом исследовании PROVE IT большее снижение уровня ХсЛПНП у пациентов с ОКС на фоне назначенного вскоре после поступления аторвастатина в дозе 80 мг сопровождалось более выраженным уменьшением заболеваемости и смертности, чем у пациентов, получавших правастатин в дозе 40 мг [6]. Эти и другие многочисленные данные стали основанием для создания концепции целевого уровня ХсЛПНП, достижение которого — важнейшая задача при лечении больных ИБС [7].

Таблица 1 / Table 1

Рекомендации European Society of Cardiology 2019 г.: антитромботическая терапия у лиц с хроническим коронарным синдромом и синусовым ритмом [2]
2019 Recommendations of the European Society of Cardiology: antithrombotic therapy in individuals with chronic coronary syndrome and sinus rhythm [2]

Рекомендации / Recommendations	Класс / Class	Уровень доказательств / Evidence level
Ацетилсалициловая кислота (АСК) 75–100 мг 1 раз в сутки рекомендована пациентам с предшествующим инфарктом миокарда или реваскуляризацией / Acetylsalicylic acid (ASA) 75–100mg once daily is recommended to patients with a history of myocardial infarction and revascularisation	I	A
Клопидогрел 75 мг 1 раз в сутки рекомендован в качестве альтернативы при непереносимости АСК / Clopidogrel 75mg once daily is recommended as an alternative in case of ASA intolerance	I	B
Клопидогрел 75 мг 1 раз в сутки может быть рассмотрен как предпочтительный перед АСК у симптомных и асимптомных пациентов с заболеванием периферических артерий или ишемическим инсультом/транзиторной ишемической атакой в анамнезе / Clopidogrel 75mg once daily may be more preferable than ASA in symptomatic and asymptomatic patients with peripheral arteries diseases or a history of ischemic stroke/ transient ischaemic attack	IIb	B
Добавление второго антитромботического препарата и АСК для длительной вторичной профилактики следует рассмотреть у пациентов с высоким риском ишемических событий и без высокого геморрагического риска / Addition of a second blood thinner and ASA for long-term secondary prevention should be considered for patients at high risk of ischemic events and without high haemorrhagic risk	IIa	A
Добавление второго антитромботического препарата и АСК для длительной вторичной профилактики может быть рассмотрено у пациентов с умеренным риском ишемических событий и без высокого геморрагического риска / Addition of a second blood thinner and ASA for long-term secondary prevention may be considered for patients at moderate risk of ischemic events and without high haemorrhagic risk	IIb	A

Рекомендации European Society of Cardiology 2019 г.:
профилактика сердечно-сосудистых событий [2]
2019 Recommendations of the European Society of Cardiology: cardiovascular events prevention [2]

Рекомендации / Recommendations	Класс / Class	Уровень доказательств / Evidence level
<i>Липид-снижающие препараты / Lipid-reducing medicines</i>		
Статины рекомендуются всем пациентам с хроническим коронарным синдромом (ХКС) / Statins are recommended for patients with chronic coronary syndrome (CCS)	I	A
Если на фоне приема максимально переносимых доз статинов не достигнут целевой уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХсЛПНП), рекомендуется комбинация с эзетимибом / If the target LDL cholesterol levels are not achieved with the maximum tolerated doses of statins, a combination with ezetimibe is recommended	I	B
Если на фоне приема максимально переносимых доз статинов и эзетимиба не достигнут целевой уровень ХсЛПНП, рекомендуется комбинация с ингибиторами пропротеин-конвертазы субтилизин/кексин типа 9 / If the target LDL cholesterol levels are not achieved with the maximum tolerated doses of statins and ezetimibe, a combination with PCSK9 inhibitors is recommended	I	A
<i>Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) / Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors</i>		
Ингибиторы АПФ (или блокаторов ангиотензиновых рецепторов) рекомендуются, если пациент имеет другие заболевания (например, сердечную недостаточность (СН), артериальную гипертензию или сахарный диабет) / ACE inhibitors (or angiotensin blockers) are recommended if the patient has comorbidities (e.g. cardiac failure (CF), arterial hypertension, or diabetes mellitus)	I	A
Назначение ингибиторов АПФ следует рассмотреть у всех больных ХКС с очень высоким риском сердечно-сосудистых событий / ACE inhibitors should be considered in all CCS patients with extremely high risk of cardiovascular events	IIa	A
<i>Другие препараты / Other medicines</i>		
β-блокаторы рекомендуются пациентам с дисфункцией левого желудочка или систолической СН / β-blockers are recommended in patients with left ventricular dysfunction or systolic CF	I	A
У пациентов с перенесенным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST следует рассмотреть длительную пероральную терапию β-блокаторами / In patients with a history of myocardial infarction with increased ST segment, long-term oral β-blockers should be considered	IIa	B

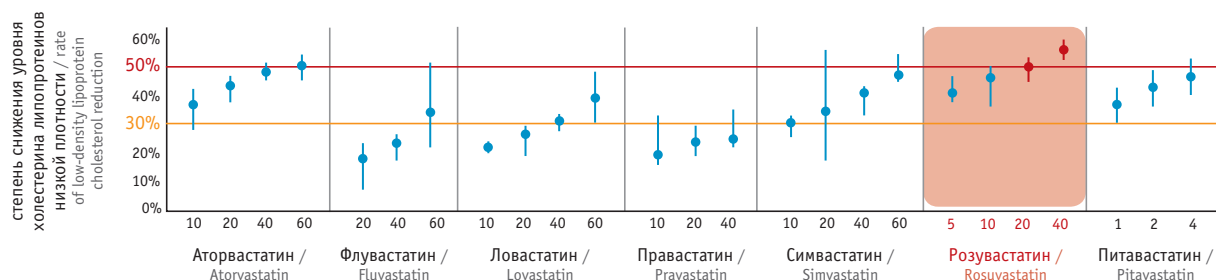
ОТ ЧЕГО ЗАВИСИТ СТЕПЕНЬ СНИЖЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ХОЛЕСТЕРИНА ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ?

Выраженность снижения уровня ХсЛПНП является дозозависимой и определяется выбранным статином, они значительно различаются по мощности действия [8]. Как видно из представленных на *рисунке 1* данных, самое мощное липид-снижающее действие среди статинов имеет розу-

вастатин, в дозе 40 мг он уменьшает содержание ХсЛПНП в среднем до 50–60%.

Однако надо помнить о вариабельности индивидуального ответа при назначении любых статинов. Плохой ответ на статинотерапию в клинических исследованиях отчасти может быть связан с недостаточной приверженностью к терапии, но он может объясняться и индивидуальными генетическими особенностями как метаболизма холестерина,

Рис. 1. Гиполипидемическая эффективность статинов: данные систематического обзора и метаанализа [8]
Fig. 1. Lipid-lowering effect of statins: data from a systemic review and meta-analysis [8]



так и захвата статина и метаболизма в печени [9]. Это лишь раз подтверждает необходимость повторного определения липидных показателей через 4 недели после назначения препаратов (оценка индивидуального ответа), а также периодического контроля в дальнейшем (оценка приверженности к терапии).

Дальнейшее уменьшение уровня ХсЛПНП и дополнительные клинические преимущества может обеспечить назначение липид-снижающих препаратов с другим механизмом действия, например эзетимиба, в комбинации со статинами. Это убедительно показано в исследовании IMPROVE-IT, в котором были рандомизированы 18 144 пациента с различными формами ОКС и содержанием ХсЛПНП < 2,5 ммоль/л для приема либо комбинации эзетимиба 10 мг и симвастатина 40 мг, либо монотерапии симвастатином 40 мг (на первом этапе исследования симвастатин можно было титровать до 80 мг, если концентрация ХсЛПНП > 2,04 ммоль/л) [10]. В течение 7 лет наблюдения риск событий, входящих в первичную конечную точку (сердечно-сосудистой смерти, ИМ, госпитализации с нестабильной стенокардией, коронарной реваскуляризации и инсульта), был значительно ниже в группе комбинированной терапии, чем в группе монотерапии статинами (32,7% против 34,7%; ОШ = 0,94 (95%-ный ДИ: 0,89–0,99; $p < 0,016$) (рис. 2).

IMPROVE-IT стало первым исследованием, в котором была получена клиническая выгода — снижение сердечно-сосудистого риска при присоединении нестатинового липид-снижающего препарата к статинам. С учетом результатов этого исследования эзетимиб рекомендован для дальнейшего уменьшения содержания ХсЛПНП у пациентов, не достигших целевого уровня ($\geq 1,8$ ммоль/л), с очень высоким сердечно-сосудистым риском, в частности после перенесенного ОКС, несмотря на прием максимально переносимых доз статинов [11].

С появлением моноклональных антител ингибиторов PCSK9, которые позволяют дополнительно к эффекту статинов снижать уровень ХсЛПНП на 50–60%, стало очевидно, что еще большее усиление контроля уровня холестерина

вполне возможно, безопасно и приносит новые клинические выгоды [12].

В международном исследовании ODYSSEY OUTCOMES, в котором приняли участие 18 924 пациента, перенесших ОКС, в группе плацебо уровень ХсЛПНП составлял в среднем 2,4 ммоль/л (93,3 мг/дл), а на фоне 4-месячной терапии ингибитором PCSK9 алирокумабом — 1,0 ммоль/л (39,8 мг/дл), что в дальнейшем сопровождалось статистически значимым снижением частоты таких сердечно-сосудистых событий, как ИМ, ишемический инсульт, смерть, связанная с ИБС, или нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации, при хорошей переносимости терапии [13].

Особенно следует подчеркнуть, что выгоды, связанные с уменьшением уровня ХсЛПНП, являются неспецифическими для статинотерапии и отмечались при его дополнительном снижении вследствие присоединения к статинам эзетимиба в исследовании IMPROVE-IT [10] и эволокумаба или алирокумаба в исследованиях ODYSSEY [13] и FOURIER [14]. Эти и другие исследования позволили экспертам в 2019 г. сформулировать новые целевые уровни ХсЛПНП в зависимости от степени сердечно-сосудистого риска [15].

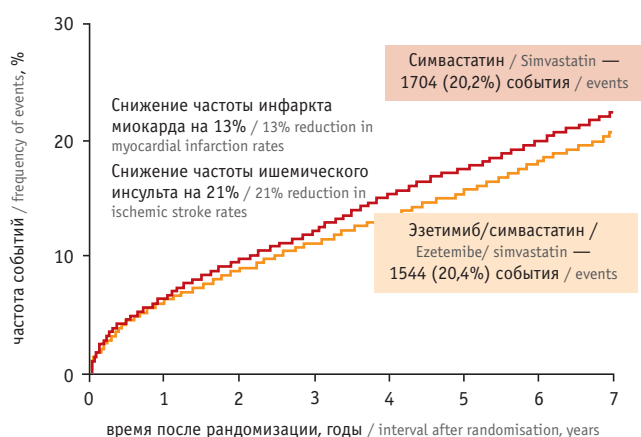
Пациентам с ИБС необходимо достигать содержания ХсЛПНП 1,4 ммоль/л (класс I), а в тех случаях, когда в течение 2 лет на фоне терапии максимально переносимыми дозами статинов развивается повторное сосудистое событие (не обязательно того же типа, что и первичное), может быть рассмотрено достижение целевого уровня ХсЛПНП 1,0 ммоль/л (класс IIb). Если такой уровень не достигнут, к статинам присоединяется эзетимиб, а в дальнейшем, при необходимости, и ингибиторы PCSK9 [16].

Следует напомнить о том, что в дополнение к физической нагрузке, диете и контролю веса, которые рекомендуются всем больным, диетические добавки, включающие фитостеролы, могут также снижать концентрацию ХсЛПНП, хотя и нет доказательств улучшения клинических исходов при их использовании [17].

Что касается целевого показателя, то в настоящее время не установлен какой-либо «нижний предел» уровня ХсЛПНП, после достижения которого дальнейшее снижение риска сердечно-сосудистых событий прекратится и появятся нежелательные эффекты. Согласно данным одного из метаанализов, наибольшее уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений отмечалось в подгруппе пациентов, у которых уровень ХсЛПНП оказался < 1,30 ммоль/л [18]. Таким образом, в настоящее время есть все основания предполагать, что чем более выраженным будет снижение уровня ХсЛПНП при назначении статинов и других липид-снижающих препаратов, тем лучше прогноз при ИБС.

Рис. 2. Исследование IMPROVE-IT: влияние комбинированной терапии эзетимибом/симвастатином и монотерапии симвастатином на риск развития первичной конечной точки [10]

Fig. 2. IMPROVE-IT trial: effect of combined therapy with ezetimibe/ simvastatin and simvastatin therapy on the risk of primary end point [10]



СТАТИНЫ И КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Как показал целый ряд исследований, включая и российское эпидемиологическое исследование ЭССЭ-РФ, несмотря на высокую эффективность и доказанную безопасность, назначение статинов врачами первичного звена и терапевтами в России остается явно недостаточным [19]. Согласно этому исследованию, только 42% больных стабильной ИБС знают свой уровень холестерина, меньше 10% получают статины и менее чем 10% из них достигли целевого уровня ХсЛПНП.

В нашей стране, по данным регистра РЕКВАЗА, распространенность врачей в отношении выявления и коррекции гиперхолестеринемии остается низкой [20]. Так, например, пациентам с высоким и очень высоким риском сердечно-

сосудистых осложнений (т. е. с абсолютными показаниями к их приему) статины были назначены лишь в 17,8% случаев. В исследовании показано, что даже в тех случаях, когда статины назначались, их дозы были недостаточными и не позволяли достичь целевых значений ХсЛПНП.

Приводим **клинический случай**, в котором при ведении пациента применена современная технология липид-снижающей терапии, в соответствии с рекомендациями, с достижением целевого уровня ХсЛПНП.

Больной А., 62 лет, осенью 2019 г. поступил в НИИЦ кардиологии с жалобами на давящие боли слева от грудины в 3-м межреберье при ускорении шага через 5 минут, проходящие после замедления темпа ходьбы, редко — перебои в работе сердца, повышение АД до 160/100 мм рт. ст. С 2009 г. отмечается повышение АД до 160/95 мм рт. ст., регулярное лечение не получал.

В 2011 г. в связи с появлением дискомфорта в грудной клетке при нагрузке при обследовании в одной из московских клиник был поставлен диагноз эссенциальной АГ. По данным выполненной в то время коронароангиографии (КАГ), выявлены в передней нисходящей артерии стеноз 40% в среднем сегменте, в устье диагональной артерии — стеноз 80% (артерия малого диаметра), в среднем сегменте интермедиарной ветви — стеноз 40%.

При проведении стрессЭхоКГ не отмечены признаки ишемии миокарда.

В то же время содержание ОХ было 5,69 ммоль/л, ХсЛПНП — 3,79 ммоль/л, триглицеридов — 1,2 ммоль/л, в связи с чем был установлен диагноз первичной гиперхолестеринемии IIa типа.

Больному рекомендовано наряду с контролем АД принимать Омакор 1 капсулу в день и провести курс неинвазивной контрпульсации. Пациент прошел курс неинвазивной контрпульсации, а назначенную медикаментозную терапию в связи с хорошим самочувствием не принимал.

Состояние ухудшилось около года тому назад, когда стали беспокоить боли в грудной клетке при ускоренной ходьбе, проходившие в покое. После обращения к врачу при суточном мониторинге ЭКГ во время болевых ощущений выявлены преходящие ишемические изменения (депрессии сегмента ST более 1 мм). Проведена нагрузочная проба, которая была прекращена из-за развившегося приступа стенокардии без изменений ЭКГ.

По данным ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий, обнаружены стенозы до 40–45%. Амбулаторно назначена терапия: Тромбо АСС 100 мг, аторвастатин 30 мг, бисопролол 1,25 мг, периндоприл 2,5 мг утром и 5 мг вечером, амлодипин 5 мг, пантопразол 20 мг. Поступил для проведения КАГ и лечения.

Из сопутствующих заболеваний — диффузный пневмосклероз, хронический гастрит вне обострения, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки вне обострения. При поступлении АД — 122/80 мм рт. ст., ЧСС — 60 уд/мин. Признаков недостаточности кровообращения нет. Общий анализ крови и мочи без особенностей. Уровень ОХ — 4,2 ммоль/л, ХсЛПВП — 1,25 ммоль/л, ХсЛПНП — 2,6 ммоль/л, триглицеридов — 0,82 ммоль/л. Креатинин — 75,8 мкмоль/л (норма: 62,0–115,0 мкмоль/л). АЛТ — 35,0 Ед/л (норма: 3,0–40,0 Ед/л), АСТ — 25,0 Ед/л (норма: 3,0–34,0 Ед/л).

На ЭКГ ритм синусовый, ЧСС — 64 уд/мин, вегето-метаболические либо гипоксические сдвиги, нарушение внутрижелудочковой проводимости. При ЭхоКГ локальных нарушений сократительной функции нет, удовлетворительная

глобальная сократимость миокарда ЛЖ, фракция выброса — 60% (по Симпсону).

При КАГ обнаружен стенозирующий атеросклероз коронарных артерий: передняя нисходящая артерия в проксимальном сегменте стенозирована на 50%; в первой диагональной артерии в проксимальной трети стеноз 90%; огибающая артерия в проксимальной трети стенозирована на 50%; интермедиарная артерия в проксимальной трети окклюзирована (диаметр — около 3,5 мм) с заполнением дистальной трети по межсистемным коллатералям; правая коронарная артерия в проксимальной трети стенозирована на 70%, далее с неровными контурами. Сделано заключение о возможности проведения ангиопластики со стентированием правой коронарной и диагональной артерии, реканализации интермедиарной артерии.

Таким образом, больной с анамнезом гипертонической болезни с 2009 г. и атеросклерозом коронарных артерий с 2011 г., который не получал регулярное лечение, поступил в отделение с клиникой стенокардии 2-го функционального класса. При обследовании выявлены ишемические изменения ЭКГ при Холтеровском мониторинге ЭКГ (депрессии сегмента ST более 1 мм) и положительный тест на ишемию при нагрузочной пробе.

Для уточнения поражения коронарных артерий и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения проведена КАГ (значительное прогрессирование атеросклероза коронарных артерий), во время которой выполнена транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием в проксимальном сегменте правой коронарной артерии. Установлен стент Promus Element 4,0 × 28 мм с остаточным стенозом в месте установки 0%. Процедура прошла без осложнений.

Инвазивное вмешательство произведено в связи с тем, что, несмотря на нормализацию АД и проведение комбинированной антиангинальной терапии, приступы стенокардии сохранялись. После чрескожного коронарного вмешательства в отделении в последующем болей в грудной клетке не было. АД стабилизировалось на уровне 125/80 мм рт. ст., ЧСС — 58 уд/мин. В удовлетворительном состоянии через 2 дня после операции больной был выписан домой с рекомендациями соблюдения диеты и режима физической активности. Назначены ацетилсалициловая кислота 100 мг в день после еды, клопидогрел 75 мг вечером в течение 1 года, бисопролол 5 мг 1/4 таблетки утром под контролем ЧСС (не менее 50 уд/мин); периндоприл 5 мг утром и 2,5 мг вечером (под контролем АД), амлодипин 2,5 мг (под контролем АД), розувастатин 20 мг 1 таблетка вечером с контролем уровня холестерина (рекомендованный уровень ХсЛПНП < 1,4 ммоль/л) и активности трансаминаз печени (АЛТ, АСТ) через 1 месяц.

При недостижении целевого показателя холестерина рекомендовано дополнительно назначить эзетимиб 10 мг. Показано наблюдение гастроэнтеролога с курсовым приемом пантопразола 20 мг осенью и весной по 4 недели.

Одной из задач последующего амбулаторного лечения пациента стали контроль эффективности и возможная коррекция статинотерапии, которую из-за краткости пребывания в стационаре решить невозможно. Здесь особенно важно помнить об обязательной преемственности в ведении пациента после выписки из стационара и его продолжения в амбулаторных условиях.

До госпитализации пациент принимал аторвастатин 20 мг, однако повторный анализ липидов в стационаре показал недостаточный контроль содержания ХсЛПНП. В стационаре для усиления терапии был назначен розувастатин 20 мг

вместо аторвастатина 20 мг. Амбулаторно через 1 месяц при повторном анализе крови уровень ОХ оказался 3,44 ммоль/л, ХсЛПВП — 1,1 ммоль/л, ХсЛПНП — 1,89 ммоль/л, триглицеридов — 0,99 ммоль/л, а активность трансаминаз была в пределах нормальных значений. Для усиления контроля за содержанием липидов и достижения нового целевого уровня холестерина в соответствии с рекомендациями Национального общества по изучению атеросклероза 2017 г. [21] и ESC/European Atherosclerosis Society (EAS) 2019 г. [15] назначена комбинация розувастатина 20 мг и эзетимиба 10 мг, на фоне приема которой через 1,5 месяца концентрация ОХ стала 2,82 ммоль/л, ХсЛПВП — 1,25 ммоль/л, ХсЛПНП — 1,27 ммоль/л, триглицеридов — 0,66 ммоль/л, причем какой-либо динамики активности трансаминаз не было.

Таким образом, применение фиксированной комбинации розувастатина в дозе 20 мг и эзетимиба в дозе 10 мг (Розулип Плюс) позволило значительно улучшить показатели липидного профиля с достижением рекомендуемого в настоящее время целевого уровня ХсЛПНП у пациента с ИБС.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представлен клинический случай успешного лечения, однако имеется и большая доказательная база, свидетельствующая об эффективности примененной комбинации [22–25]. Убедительные данные получены в многоцентровом рандомизированном исследовании АСТЕ с использованием двойного слепого метода, в котором изучались эффективность и безопасность фиксированной комбинации эзетимиба 10 мг с розувастатином 5 или 10 мг/сут в сравнении с удвоением дозы розувастатина от 5 до 10 мг/сут и от 10 до 20 мг/сут у 440 больных с различной степенью сердечно-сосудистого риска, в том числе с диагнозом стабильной ИБС, принимавших розувастатин без достижения соответствующих целевых уровней ХсЛПНП [22].

Добавление эзетимиба к розувастатину значительно чаще, чем удвоение дозы последнего, приводило к достижению целевых уровней ХсЛПНП < 70 или < 100 мг/дл (59,4% против 30,9%, $p < 0,001$) и < 70 мг/дл среди всех пациентов (43,8% против 17,5%, $p < 0,001$). При этом частота побочных эффектов в группах была сопоставимой.

Ранее показано, что при присоединении эзетимиба к статинотерапии не увеличивается частота повышения уровня креатинфосфокиназы более того уровня, который отмечался в группе монотерапии статинами [26].

Что касается тактики назначения комбинированной терапии, возможны два основных варианта. Можно назначить статины до максимально переносимой дозы с присоединением эзетимиба в случае недостижения целевого показателя ХсЛПНП (< 1,4 ммоль/л) в группе очень высокого риска, а затем перевести на прием фиксированной комбинации розувастатина и эзетимиба, если цель была достигнута, для удобства и повышения приверженности к терапии.

Возможен и другой вариант, когда при недостаточно эффективной монотерапии статинами назначается фиксированная комбинация розувастатина и эзетимиба, что и было сделано в описанном клиническом случае. Переход на комбинированную терапию вместо увеличения дозы розувастатина до 40 мг представляется более целесообразным. Согласно клиническим исследованиям, при удвоении доз статинов, например розувастатина с 20 мг до 40 мг, уровень ХсЛПНП дополнительно уменьшается на 5–6%, а при присоединении второго липид-снижающего препарата эзетимиба —

на 15–20%, а нередко и более значительно [22]. Подобная тактика оказалась вполне успешной у нашего пациента.

ПОВЫШЕНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ЛИПИД-СНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Не менее важным представляется вопрос переносимости и безопасности липид-снижающей терапии, которые коррелируют с приверженностью к лечению. В целом статинотерапия характеризуется высокой безопасностью и хорошей переносимостью, однако с увеличением дозы статинов возрастает вероятность нежелательных эффектов (повышения активности трансаминаз, нарушения углеводного обмена и др.).

Здесь также очевидны преимущества комбинированной липид-снижающей терапии: при значительно возросшем липид-снижающем эффекте сохраняется безопасность терапии. Следует напомнить, что лечение эзетимибом хорошо переносится. Наш пациент хорошо переносил терапию фиксированной комбинацией розувастатина и эзетимиба, жалоб или изменения анализов нет.

После назначения липид-снижающей терапии с достижением целевого уровня ХсЛПНП следующей важной задачей амбулаторного лечения ИБС является сохранение приверженности. В рекомендациях европейских экспертов ESC/EAS указывается, что, несмотря на большое количество доказательств эффективности и безопасности статинов в первичной и вторичной профилактике, низкая приверженность остается постоянным барьером с показателями < 50% в ряде исследований [11]. Особенно уменьшается приверженность при длительном лечении. Между тем нет сомнений в том, что нарушения предписанного режима лечения повышают заболеваемость и смертность [15, 21].

В одном из наших исследований показано, что приверженность к терапии статинами в течение первого года наблюдения после чрескожного коронарного вмешательства у пациентов со стабильной стенокардией статистически значимо связана с меньшим количеством сердечно-сосудистых событий и фатальных исходов при продолжении приема через 5 лет после вмешательства [27].

В других российских исследованиях также установлено, что статины назначаются недостаточно часто, их дозы были небольшими и не позволяли достичь целевых значений ХсЛПНП, однако и такая терапия продолжается даже после перенесенного ИМ только несколько месяцев [19, 20, 28].

Международное исследование EUROASPIRE, которое началось почти два десятилетия назад, в недавнем пятом анализе продемонстрировало, что количество больных стабильной ИБС, принимающих статины, в последние годы значительно увеличилось, а частота достижения целевого уровня ХсЛПНП < 1,8 ммоль/л остается низкой (табл. 3) [29].

Назначение более эффективных и удобных, с хорошей переносимостью алгоритмов лечения, в частности фиксированных комбинаций липид-снижающих препаратов (розувастатин + эзетимиб), будет способствовать формированию нового порядка приема лекарственных препаратов и приведет к снижению заболеваемости и смертности пациентов с различными вариантами течения ИБС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дислипидемию следует корригировать с использованием фармакологических вмешательств, а также с помощью модификации образа жизни. Пациенты с установленным диагнозом ИБС имеют очень высокий риск сердечно-сосудистых

Исследование EUROASPIRE: доля пациентов с уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности < 1,8 ммоль/л на фоне липид-снижающей терапии, % [29]
EUROASPIRE trial: patients with LDL cholesterol levels of < 1.8 mmol/L with lipid-lowering therapy, % [29]

Страны / Country	EUROASPIRE IV (2012–2015)	EUROASPIRE V (2016–2018)	Динамика /Dynamics
Чешская Республика / Czech Republic	23	39	+15
Финляндия / Finland	33	50	+17
Германия / Germany	12	25	+13
Греция / Greece	14	25	+12
Латвия / Latvia	30	32	+2
Литва / Lithuania	5	9	+4
Нидерланды / Netherlands	21	36	+15
Польша / Poland	23	41	+18
Россия / Russia	16	29	+13
Словения / Slovenia	34	41	+8
Испания / Spain	41	57	+17
Швеция / Sweden	20	41	+21
Турция / Turkey	10	19	+9
Украина / Ukraine	15	20	+5
Великобритания / Great Britain	31	42	+11
Всего / Total	20,1	30,6	+10,5 (p < 0,0001)

осложнений, поэтому у них рекомендуется добиваться значительного снижения уровня атерогенных фракций холестерина, холестерина ЛПНП (ХсЛПНП) менее 1,4 ммоль/л, согласно новым рекомендациям европейских и российских экспертов. Низкий и очень низкий уровень ХсЛПНП хорошо переносится и ассоциируется с меньшим количеством сердечно-сосудистых событий.

С помощью комбинации препаратов, особенно в фиксированных дозировках, с механизмами действия, дополня-

ющими друг друга, можно в значительной степени усилить их гиполипидемическое действие, что позволит у подавляющего большинства пациентов достичь целевого показателя.

Показан отличный клинический и лабораторный результат применения новой фиксированной комбинации розувастатина и эзетимиба, а в качестве дополнительных аргументов в ее пользу можно привести уменьшение стоимости терапии и удобство приема с увеличением приверженности пациентов к лечению.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чазов Е.И., Карпов Ю.А., ред. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: руководство для практикующих врачей. М.: Литтерра; 2014; 28–36. [Chazov E.I., Karpov Yu.A., eds. Sustainable drug therapy of cardiovascular diseases: practical guidance. M.: Litterra; 2014; 28–36. (in Russian)]
2. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). Eur. Heart J. 2020; 41(3): 407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
3. Ferrari R., Camici P.G., Crea F., Danchin N., Fox K., Maggioni A.P. et al. Expert consensus document: a ‘diamond’ approach to personalized treatment of angina. Nat. Rev. Cardiol. 2018; 15: 120–32. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.131
4. Здравоохранение в России 2017: статистический сборник. М.: Росстат; 2017. 170 с. [Health service in Russia in 2017: statistical book. M.: Rosstat; 2017. 170 p. (in Russian)]
5. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet. 1994; 344(8943): 1383–9.
6. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H., Rader D.J., Rouleau J.L., Belder R. et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N. Engl. J. Med. 2004; 350(15): 1495–504. DOI: 10.1056/NEJMoa040583
7. Grundy S.M., Cleeman J.I., Baird Merz C.N., Brewer H.B. Jr, Clark L.T., Hunninghake D.B. et al. Implications of recent clinical trials for

- the NCEP Adults Treatment Panel III guidelines. Circulation. 2004; 110(2): 227–39. DOI: 10.1161/01.CIR.0000133317.49796.0E
8. Weng T.C., Yang Y.H., Lin S.J., Tai S.H. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. J. Clin. Pharm. Ther. 2010; 35(2): 139–51. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2009.01085.x
9. Chasman D.I., Giulianini F., MacFadyen J., Barratt B.J., Nyberg F., Ridker P.M. Genetic determinants of statin-induced low-density lipoprotein cholesterol reduction: the Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial. Circ. Cardiovasc. Genet. 2012; 5(2): 257–64. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.111.961144
10. Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P., McCagg A., White J.A., Theroux P. et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N. Engl. J. Med. 2015; 372(25): 2387–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1410489
11. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., Wiklund O., Chapman M.J., Drexel H. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur. Heart J. 2016; 37(39): 2999–3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272
12. Mombelli G., Castelnuovo S., Pavanello C. Potential of PCSK9 as a new target for the management of LDL cholesterol. Res. Rep. Clin. Cardiol. 2015; 2015(6): 73–86. DOI: 10.2147/RRCC.S52961
13. Schwartz G.G., Steg P.G., Szarek M., Bhatt D.L., Bittner V.A., Diaz R. et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N. Engl. J. Med. 2018; 379(22): 2097–107. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174
14. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., Honarpour N., Wiviott S.D., Murphy S.A. et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients

- with cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376(18): 1713–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664
15. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur. Heart J.* 2020; 41(1): 111–88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
 16. Schmidt A.F., Pearce L.S., Wilkins J.T., Overington J.P., Hingorani A.D., Casas J.P. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 4(4): CD011748. DOI: 10.1002/14651858.CD011748.pub2
 17. Lloyd-Jones D.M., Morris P.B., Ballantyne C.M., Birtcher K.K., Daly D.D. Jr, DePalma S.M. et al. 2017 focused update of the 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 70(14): 1785–822. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.07.745
 18. Boekholdt S.M., Hovingh G.K., Mora S., Arsenault B.J., Amarencu P., Pedersen T.R. et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64(5): 485–94. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.615
 19. Шальнова С.А., Деев А.Д., Метельская В.А., Евстифеева С.Е., Ротарь О.П., Жернакова Ю.В. 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. [Shalnova S.A., Deev A.D., Metelskaya V.A., Evstifeeva S.E., Rotar O.P., Zhernakova Yu.V. 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 Russian)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-4-29-37
 20. Бойцов С.А., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., Лукьянов М.М., Никулина Н.Н., Загребельный А.В. и др. Амбулаторно-поликлинический регистр кардиоваскулярных заболеваний в Рязанской области (РЕКВАЗА): основные задачи, опыт создания и первые результаты. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2013; 9(1): 4–14. [Boyctsov S.A., Yakushin S.S., Martsevich S.Yu., Lukyanov M.M., Nikulina N.N., Zagrebely A.V. et al. Outpatient register of cardiovascular diseases in the Ryazan Region (RECVASA): principal tasks, experience of development and first results. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2013; 9(1): 4–14. (in Russian)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2013-9-1-4-14
 21. Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М., Балахонова Т.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Российские рекомендации (VI пересмотр).* М.; 2017. 44 с. [Aronov D.M., Arabidze G.G., Akhedzanov N.M., Balakhonova T.V., Barbarash O.L., Boyctsov S.A. et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for atherosclerosis prevention and treatment. *Russian recommendations (revision VI).* М.; 2017. 44 p. (in Russian)]
 22. Bays H.E., Davidson M.H., Massaad R., Flaim D., Lowe R.S., Tershakovec A.M. et al. Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE Study). *Am. J. Cardiol.* 2011; 108(4): 523–30. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.03.079
 23. Ballantyne C.M., Weiss R., Moccetti T., Vogt A., Eber B., Sosef F. et al. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am. J. Cardiol.* 2007; 99(5): 673–680. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.10.022
 24. Kim K.J., Kim S.H., Yoon Y.W., Rha S.-W., Hong S.J., Kwak C.H. et al. Effect of fixed-dose combinations of ezetimibe plus rosuvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: MRS-ROZE (Multicenter Randomized Study of ROSuvastatin and eZEtimibe). *Cardiovasc. Ther.* 2016; 34(5): 371–82. DOI: 10.1111/1755-5922.12213
 25. Hong S.J., Jeong H.S., Ahn J.C., Cha D.H., Won K.H., Kim W. et al. A phase III, multicenter, randomized, double-blind, active comparator clinical trial to compare the efficacy and safety of combination therapy with ezetimibe and rosuvastatin versus rosuvastatin monotherapy in patients with hypercholesterolemia: I-ROSETTE (Ildong Rosuvastatin & Ezetimibe for Hypercholesterolemia) randomized controlled trial. *Clin. Ther.* 2018; 40(2): 226–41.e224. DOI: 10.1016/j.clinthera.2017.12.018
 26. Phan B.A., Dayspring T.D., Toth P.P. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc. Health Risk Manag.* 2012; 8: 415–27. DOI: 10.2147/VHRM.S33664
 27. Томилова Д.И., Карпов Ю.А., Лопухова В.В. Долгосрочная приверженность терапии статинами после планового коронарного стентирования при стабильной стенокардии. *Кардиология.* 2018; 58(5): 65–71. [Tomilova D.I., Karpov Yu.A., Lopukhova V.V. Long-term statin adherence in patients with stable angina after coronary stenting. *Cardiology.* 2018; 58(5): 65–71. (in Russian)]. DOI: 10.18087/cardio.2018.5.10123
 28. Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С., Выгодин В.А., Шураев А.Ю., Ткачева О.Н. и др. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): часть I. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2015; 11(3): 253–60. [Akmedzhanov N.M., Nebieridze D.V., Safaryan A.S., Vygodin V.A., Shuraev A.Yu., Tkacheva O.N. et al. Analysis of hypercholesterolemia prevalence in the outpatient practice (according to the ARGO STUDY): Part I. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2015; 11(3): 253–60. (in Russian)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2015-11-3-253-260
 29. De Backer G., Jankowskib P., Kotseva K., Mirrakhimov E., Reinere Ž., Rydénf L. et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis.* 2019; 285: 135–46. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014

Поступила / Received: 15.06.2020

Принята к публикации / Accepted: 08.07.2020



Влияние комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и блокатора кальциевых каналов на венозную гемодинамику нижних конечностей при коморбидности артериальной гипертензии и хронических заболеваний вен

С.В. Летягина¹, В.М. Баев²

¹ ФКУЗ «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел России по Пермскому краю»; Россия, г. Пермь

² ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Пермь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение влияния комбинированного приема ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокатора кальциевых каналов (БКК) на венозную гемодинамику нижних конечностей у мужчин с артериальной гипертензией (АГ) и хроническими заболеваниями вен (ХЗВ).

Дизайн: динамическое рандомизированное исследование.

Материалы и методы. Обследованы 46 мужчин с АГ в возрасте 42 (37–46) лет: 23 пациента с внешними признаками ХЗВ (по критериям CEAP) и 23 человека без ХЗВ. Проанализирована динамика параметров ангиосканирования вен левой ноги во время антигипертензивной терапии. Комбинированную терапию (лизиноприл 10 мг и амлодипин 5 мг) проводили в течение 14 дней. Сканирование вен выполняли в день поступления в стационар и через 14 дней лечения.

Результаты. За время лечения у пациентов без ХЗВ снизилось систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД), на 13% уменьшилось периферическое венозное давление (ПВД). Выявлены увеличение диаметра и площади просвета поверхностных и глубоких вен, замедление скорости кровотока (на 12%). У пациентов с ХЗВ терапия привела к снижению ПВД (на 23%), САД, ДАД, скорости кровотока в бассейнах БПВ и ОБВ — на 12,3% и 11,4% соответственно, к увеличению диаметра и площади просвета БПВ на 6% и 10,5% соответственно и ОБВ на 6,3% и 14% соответственно. После лечения параметры пациентов с ХЗВ и без них в основном выровнялись, сохранилась лишь небольшая разница в ПВД (у пациентов с ХЗВ на 5% выше).

Заключение. Антигипертензивная терапия комбинацией ингибитора АПФ и БКК в течение 14 дней у пациентов с АГ, как с ХЗВ, так и без них, сопровождается дилатацией вен и уменьшением скорости кровотока на фоне снижения ПВД, САД и ДАД. В группе пациентов с ХЗВ после лечения ПВД остается выше, чем группе без ХЗВ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хронические заболевания вен, антигипертензивная терапия.

Вклад авторов: Летягина С.В. — обзор литературы, отбор и обследование пациентов, сбор материала, статистический анализ; Баев В.М. — разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста и оформление рукописи, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Летягина С.В., Баев В.М. Влияние комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и блокатора кальциевых каналов на венозную гемодинамику нижних конечностей при коморбидности артериальной гипертензии и хронических заболеваний вен. Доктор.Ру. 2020; 19(5): 50–54. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-50-54



Effect of the Combination of ACE Inhibitor and Calcium Channel Blockers on the Venous Circulatory Dynamics of Lower Limbs in Comorbid Arterial Hypertension and Chronic Vein Diseases

S.V. Letyagina¹, V.M. Baev²

¹ Hospital of the Ministry of Internal Affairs of Russia in and for Perm Krai; 47A Khasan Heroes Str., Perm, Russian Federation 614064

² Perm State Medical University named after Academician E.A. Vagner of the Ministry of Health of the Russian Federation; 26 Petropavlovskaya Str., Perm, Russian Federation 614990

ABSTRACT

Study Objective: to study the effect of the combination of ACE inhibitor and calcium channel blockers (CCB) on the venous circulatory dynamics of lower limbs in males with arterial hypertension (AH) and chronic vein diseases (CVD).

Летягина Светлана Витальевна — врач ультразвуковой диагностики госпиталя МСЧ ФКУЗ «МСЧ МВД России по Пермскому краю». 614064, Россия, г. Пермь, ул. Героев Хасана, д. 47А. E-mail: Sveet.L@yandex.ru

Баев Валерий Михайлович (автор для переписки) — д. м. н., профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России. 614990, Россия, г. Пермь, ул. Петropавловская, д. 26. eLIBRARY.RU SPIN: 8609-1960. E-mail: VMbaev@Hotmail.com

Study Design: randomised dynamic study.

Materials and Methods. 46 males with AH aged 42 years (37–46 years) were examined: 23 patients with external CVD signs (CEAP criteria) and 23 non-CVD subjects. The dynamics of angioscanning parameters of the left leg veins during antihypertensive therapy was analysed. The combined therapy (lisinopril 10mg and amlodipine 5mg) was prescribed for 14 days. Veins were scanned upon admission to the inpatient unit and after 14 days of treatment.

Study Results. After the therapy, patients without CVD had lower systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP), and demonstrated 13% decrease in peripheral venous pressure (PVP). Increased diameter and lumen surface area of superficial and deep veins as well as reduced blood velocity (by 12%) were found. In patients with CVD, therapy led to reduced PVP (by 23%), SBP, DBP, blood velocity in great saphenous vein and common femoral vein by 12.3% and 11.4%, respectively, to increased diameter and lumen surface area of great saphenous vein by 6% and 10.5%, respectively, and that of common femoral vein by 6.3% and 14%, respectively. After therapy, parameters of CVD and non-CVD patients were primarily levelled off, with a slight difference in PVP (5% higher in CVD patients).

Conclusion. Antihypertensive therapy with a combination of ACE inhibitor and CCB for 14 days in patients with AH and with or without CVD, causes vein dilatation and reduced blood velocity with reduced PVP, SBP and DBP. In CVD patients after therapy, PVP remains higher than in non-CVD group.

Keywords: arterial hypertension, chronic vein disease, antihypertensive therapy.

Contributions: Letyagina, S.V. — literature review, patients selection and evaluation, collection of material, statistical analysis; Baev, V.M. — study design, data analysis and interpretation, manuscript preparation, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Letyagina S.V., Baev V.M. Effect of the Combination of ACE Inhibitor and Calcium Channel Blockers on the Venous Circulatory Dynamics of Lower Limbs in Comorbid Arterial Hypertension and Chronic Vein Diseases. Doctor.Ru. 2020; 19(5): 50–54. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-50-54

ВВЕДЕНИЕ

Коморбидная патология при АГ увеличивает частоту сердечно-сосудистых осложнений и ухудшает прогноз жизни пациентов [1]. Большинство известных коморбидных заболеваний при АГ хорошо изучены, однако о коморбидности АГ и хронических заболеваний вен (ХЗВ) известно мало.

ХЗВ — одна из самых распространенных патологий в мире [2], приводящая к росту числа сосудистых осложнений, тяжелой инвалидности и преждевременной смерти [3, 4]. Большинство (68%) мужчин с АГ трудоспособного возраста отмечают у себя симптомы, ассоциированные с ХЗВ, а у 83,8% мужчин с АГ зафиксированы объективные признаки ХЗВ, что в 2,5 раза чаще, чем у их сверстников без АГ [5].

Несмотря на ранее полученные результаты, свидетельствующие о венодилатирующем эффекте антигипертензивной терапии [6], для врача остается неизвестным влияние указанного лечения на состояние венозного кровообращения нижних конечностей, особенно при коморбидности АГ и ХЗВ. Авторы не исключают, что антигипертензивная терапия у пациентов с АГ и ХЗВ может ухудшить венозный кровоток нижних конечностей, тем самым увеличив риски сердечно-сосудистых осложнений.

Цели исследования: изучение влияния комбинированного приема ингибитора АПФ и блокатора кальциевых каналов (БКК) на венозную гемодинамику нижних конечностей у мужчин с АГ и ХЗВ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В динамическое рандомизированное исследование вошли 46 мужчин с АГ (сотрудники органов МВД), их средний возраст составил 42 года (37–46 лет). Критерии исключения:

- употребление наркотических веществ;
- онкологические, эндокринные заболевания (СД, гипотиреоз, патологии надпочечников);
- острые и хронические заболевания дыхательной системы, перенесенные ОРВИ в течение последних 2 недель;
- острые инфекционные заболевания;
- острые и хронические заболевания почек (пиелонефрит, гломерулонефрит), тяжелая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин), двусторонний стеноз почечных артерий;
- дифференцированные дисплазии соединительной ткани;

- анемии;
- гепатиты, цирроз печени, панкреатиты, язва желудка и двенадцатиперстной кишки;
- профессиональные занятия спортом;
- переломы и операции на нижних конечностях, травмы позвоночника и головного мозга;
- органические заболевания ЦНС и спинного мозга;
- нарушения ритма сердца и проводимости, ИБС: стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, ХСН; гипертонический криз;
- ангионевротический отек;
- гиперкалиемия;
- подагра.

Критерии включения в исследование и исключения из него подтверждены результатами медицинского обследования в стационаре.

Поскольку наблюдаемые нами пациенты являются сотрудниками органов МВД, то впервые выявленная АГ и неконтролируемая АГ послужили основанием для госпитализации и подбора методов лечения.

ИМТ участников составлял в среднем 29 кг/м² (27–31 кг/м²), систолическое АД (САД) — 161 мм рт. ст. (150–160 мм рт. ст.), диастолическое АД (ДАД) — 100 мм рт. ст. (91–104 мм рт. ст.). Средняя продолжительность АГ — 4 года (1–7 лет). АГ 1-й степени зафиксирована у 12 человек, 2-й степени — у 32, 3-й степени — у 2 пациентов. АГ I стадии отмечена у 24, II стадии — у 22 участников эксперимента (бессимптомное поражение органов-мишеней в виде изолированного утолщения стенки сонных артерий или бляшки наблюдалось у 10 человек; гипертрофия ЛЖ как изолированный признак выявлена у 8 пациентов; сочетанное проявление утолщения стенки сонной артерии и гипертрофии ЛЖ — у 4 человек).

Пациенты с АГ III стадии (сердечно-сосудистыми заболеваниями, цереброваскулярными болезнями, хроническими болезнями почек) отсутствовали.

На постоянный прием антигипертензивных препаратов в амбулаторных условиях указали только 11 (23,9%) пациентов. Антигипертензивные препараты, которыми пользовались больные до госпитализации, мы не оценивали. Восемь (17,4%) участников ранее уже были госпитализированы по поводу АГ.

При объективном осмотре обеих ног у наблюдаемых пациентов диагностированы следующие формы ХЗВ (по CEAP): C1 (те-

леангиэкстазии или ретикулярные вены) — у 14 (30,4%) больных, С2 (варикозно-измененные подкожные вены) — у 9 (19,6%). Другие проявления (С3, С4, С5 и С6) не отмечены.

Для достижения цели работы пациенты были разделены на две группы по 23 человека: с ХЗВ и без ХЗВ. Различий между группами по возрасту, величине САД и ДАД не было.

АГ диагностировали у пациентов, проходящих в госпитале стационарное лечение по поводу неконтролируемой АГ, на основании критериев European Society of Hypertension/European Society of Cardiology от 2018 г. [7]. САД и ДАД измеряли на левом плече осциллометрическим методом в положении больного лежа, после 5 минут отдыха, с помощью тонометра A & D UA-777 (AND, Япония, 2017 г.). Внешние признаки ХЗВ фиксировали при осмотре пациента согласно критериям и классификации CEAP [8, 9].

Выполняли УЗИ вен левой ноги в положении пациента лежа (в покое) на сканере iU22 xMatrix (Philips, США, 2014 г.). Изучали диаметр и площадь просвета вены, скорость кровотока в большой (БПВ) и малой (МПВ) поверхностных венах бедра, общей бедренной вене (ОБВ), задней большеберцовой вене (ЗББВ) в стандартных ультразвуковых окнах [10]. Периферическое венозное давление (ПВД) измеряли в левой БПВ [11].

Параметры кровообращения оценивали дважды: в день поступления пациентов в стационар и в день выписки из стационара. Продолжительность стационарного лечения составляла 14 дней. Антигипертензивную терапию проводили в течение всей госпитализации в виде ежедневного контролируемого приема комбинации лекарственных препаратов: ингибитора АПФ (лизиноприла в суточной дозе 10 мг) и БКК (амлодипина в суточной дозе 5 мг).

Исследование выполнено в 2019–2020 гг. на базе госпиталя ФКУЗ «МСЧ МВД России по Пермскому краю» (начальник госпиталя — подполковник внутренней службы Дугинов А.В.).

Статистический анализ. Необходимый объем выборки для настоящего исследования (для количественных параметров) рассчитан с использованием программы BIOSTAT (Версия 4.03, ИД «Практика», Москва, 1999 г.) на основании заданной нами мощности исследования (95%), α -уровня — порогового уровня статистической значимости (0,01). С помощью про-

граммы Statistica 6.1 (серийный номер AXXR912E53722FA, StatSoft-Russia, 2009 г.) оценивали нормальность распределения вариационных рядов с помощью критерия Лиллиефорса, подтвердившего их асимметрию ($p < 0,05$). Количественные результаты представлены в виде медианы (Me) со значениями первого (Q_1) и третьего (Q_3) квартилей.

Для сравнительного анализа зависимых групп применяли критерий Вилкоксона, независимых групп — критерий Манна — Уитни (U-test). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Этическим комитетом ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России были утверждены дизайн, протокол исследования и информированное согласие пациента на участие в исследовании (протокол № 11 от 26.12.2018 г.). Все участники дали письменное информированное согласие на проведение обследования до начала эксперимента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходно у пациентов с АГ и ХЗВ ПДВ оказалось больше на 30%, площадь просвета БПВ — на 21%, скорость кровотока — на 24%, чем у лиц без ХЗВ (табл.).

В результате терапии 43 пациента с АГ (21 человек без ХЗВ, 22 — с ХЗВ) достигли показателей первого целевого офисного уровня САД (< 140 мм рт. ст.). За время лечения у пациентов без ХЗВ снизились САД, ДАД, ПВД уменьшилось на 13%. Выявлена выраженная дилатация БПВ: увеличение диаметра на 12,9% и площади просвета на 33,8% от исходных показателей. В ОБВ зафиксированы рост диаметра на 17,1%, площади просвета — на 36%, замедление скорости кровотока — на 12%.

Благодаря антигипертензивной терапии у пациентов с ХЗВ также снизились САД, ДАД и ПВД. ПВД уменьшилось на 23%, скорость кровотока в бассейнах БПВ и ОБВ — на 12,3% и на 11,4% соответственно. Проведенная терапия привела к увеличению диаметра и площади просвета БПВ на 6% и 10,5% соответственно и ОБВ на 6,3% и 14% соответственно.

По результатам сравнительного анализа параметров после лечения, между пациентами с ХЗВ и без них сохранились различия лишь в ПВД. В группе ХЗВ ПВД было выше на 5%, чем у лиц без ХЗВ, тогда как до лечения это различие составляло 30%.

Таблица / Table

Параметры системного и венозного кровообращения нижних конечностей у обследованных пациентов, Me (Q_1 – Q_3)

Parameters of system and venous blood flow in lower limbs of examined patients, Me (Q_1 – Q_3)

Параметры / Parameters	Пациенты без хронических заболеваний вен / Patients without any chronic vein diseases (n = 23)		Пациенты с хроническими заболеваниями вен / Patients with chronic vein diseases (n = 23)		P
	до лечения ₁ / prior to therapy ₁	после лечения ₂ / after therapy ₂	до лечения ₃ / prior to therapy ₃	после лечения ₄ / after therapy ₄	
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. / Systolic blood pressure, mm Hg	160 (150–161)	124 (120–131)	161 (151–162)	122 (120–124)	$p_{1-2} = 0,00002$ $p_{1-3} = 0,95$ $p_{2-4} = 0,19$ $p_{3-4} = 0,00002$
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. / Diastolic blood pressure, mm Hg	96 (91–107)	78 (76–83)	100 (91–101)	78 (76–83)	$p_{1-2} = 0,00004$ $p_{1-3} = 0,73$ $p_{2-4} = 0,75$ $p_{3-4} = 0,00003$
Периферическое венозное давление, мм рт. ст. / Peripheral venous pressure, mm Hg	23 (20–31)	20 (15–23)	30 (24–34)	21 (20–25)	$p_{1-2} = 0,006$ $p_{1-3} = 0,038$ $p_{2-4} = 0,049$ $p_{3-4} = 0,0001$

Параметры / Parameters	Пациенты без хронических заболеваний вен / Patients without any chronic vein diseases (n = 23)		Пациенты с хроническими заболеваниями вен / Patients with chronic vein diseases (n = 23)		P
	до лечения ₁ / prior to therapy ₁	после лечения ₂ / after therapy ₂	до лечения ₃ / prior to therapy ₃	после лечения ₄ / after therapy ₄	
<i>Большая поверхностная вена / Great saphenous vein</i>					
Диаметр, мм / Diameter, mm	3,1 (2,7–3,3)	3,5 (3,0–3,7)	3,3 (3,0–3,5)	3,5 (3,3–4,0)	p₁₋₂ = 0,002 p ₁₋₃ = 0,10 p ₂₋₄ = 0,16 p₃₋₄ = 0,00002
Площадь просвета, мм ² / Lumen area, mm ²	7,1 (5,9–8,4)	9,5 (7,2–10,7)	8,6 (7,0–9,7)	9,5 (8,5–11,0)	p₁₋₂ = 0,002 p₁₋₃ = 0,048 p ₂₋₄ = 0,21 p₃₋₄ = 0,0003
Скорость кровотока, см/с / Blood velocity, cm/s	7,9 (6,4–9,8)	8,6 (6,7–9,8)	9,8 (8,7–12,1)	8,6 (7,6–10,2)	p ₁₋₂ = 0,43 p₁₋₃ = 0,025 p ₂₋₄ = 0,39 p₃₋₄ = 0,01
<i>Малая поверхностная вена / Small saphenous vein</i>					
Диаметр, мм / Diameter, mm	2,1 (1,9–2,8)	2,3 (2,0–2,9)	2,2 (2,0–2,6)	2,3 (2,0–2,6)	p ₁₋₂ = 0,08 p ₁₋₃ = 0,99 p ₂₋₄ = 0,92 p ₃₋₄ = 0,08
Площадь просвета, мм ² / Lumen area, mm ²	3,5 (2,9–6,2)	4,3 (3,4–6,6)	4,3 (3,4–5,3)	4,3 (3,3–5,5)	p ₁₋₂ = 0,08 p ₁₋₃ = 0,74 p ₂₋₄ = 0,73 p ₃₋₄ = 0,15
Скорость кровотока, см/с / Blood velocity, cm/s	6,7 (5,9–7,8)	7,1 (5,0–7,9)	7,1 (6,1–10,2)	7,0 (6,3–7,5)	p ₁₋₂ = 0,51 p ₁₋₃ = 0,28 p ₂₋₄ = 1,00 p ₃₋₄ = 0,13
<i>Общая бедренная вена / Common femoral vein</i>					
Диаметр, мм / Diameter, mm	7,6 (7,0–8,9)	8,9 (8,3–9,5)	7,9 (6,9–8,6)	8,4 (7,6–9,3)	p₁₋₂ = 0,001 p ₁₋₃ = 0,79 p ₂₋₄ = 0,41 p₃₋₄ = 0,0003
Площадь просвета, мм ² / Lumen area, mm ²	45,2 (40,3–61,7)	61,5 (53,6–70,7)	49,0 (37,8–58,0)	55,9 (45,7–67,5)	p₁₋₂ = 0,001 p ₁₋₃ = 0,62 p ₂₋₄ = 0,41 p₃₋₄ = 0,0004
Скорость кровотока, см/с / Blood velocity, cm/s	26,3 (20,3–38,0)	23,1 (18,0–27,6)	28,9 (24,2–38,9)	25,6 (19,0–28,2)	p₁₋₂ = 0,002 p ₁₋₃ = 0,31 p ₂₋₄ = 0,44 p₃₋₄ = 0,001
<i>Задняя большеберцовая вена / Posterior tibial vein</i>					
Диаметр, мм / Diameter, mm	2,7 (2,4–3,1)	2,9 (2,5–3,0)	2,8 (2,4–3,0)	2,7 (2,3–3,3)	p ₁₋₂ = 0,07 p ₁₋₃ = 0,95 p ₂₋₄ = 0,44 p ₃₋₄ = 0,54
Площадь просвета, мм ² / Lumen area, mm ²	5,6 (4,7–7,6)	6,6 (4,8–7,1)	6,2 (4,5–6,9)	5,7 (4,2–8,4)	p ₁₋₂ = 0,08 p ₁₋₃ = 0,95 p ₂₋₄ = 0,54 p ₃₋₄ = 0,44
Скорость кровотока, см/с / Blood velocity, cm/s	7,7 (6,0–9,8)	8,3 (5,8–10,0)	8,7 (7,4–10,6)	8,3 (7,2–9,1)	p ₁₋₂ = 0,58 p ₁₋₃ = 0,12 p ₂₋₄ = 0,87 p ₃₋₄ = 0,06

ОБСУЖДЕНИЕ

Исходные различия в венозной гемодинамике до лечения (увеличение просвета вен, уровня ПВД, изменение ско-

ростных показателей кровотока) были обусловлены прежде всего ХЗВ [10, 11]. Предположительно, указанные изменения вызваны флебогипертензией — ведущим патогенетическим

механизмом ХЗВ [12], что подтверждено в данном исследовании увеличенным ПВД. Логично было бы допустить, что в процессе антигипертензивной терапии у пациентов с АГ одновременно с достижением целевых уровней САД и ДАД различия параметров венозного кровотока нивелируются.

Как показало исследование, реакция венозного кровотока на антигипертензивную терапию в изучаемых группах оказалась сходной: она имела одинаковую направленность, но различную степень выраженности. Наряду со снижением САД, ДАД и ПВД в обеих группах зафиксированы признаки дилатации вен и уменьшения скорости кровотока в крупных поверхностных и глубоких венах: БПВ и ОБВ.

Однако у пациентов с ХЗВ венозная гемодинамика оказалась менее чувствительной к данной комбинированной антигипертензивной терапии. Степень дилатации вен при ХЗВ была в 2–3 раза меньшей, чем в группе без ХЗВ. Это может быть связано как со структурными изменениями венозной стенки, прежде всего с дистрофией ее мышечного слоя, обусловленной увеличением венозного давления в нижних конечностях [10, 12], так и с выраженным дисбалансом автономной нервной системы у пациентов с АГ и ХЗВ [13].

Через 14 дней терапии различие между изучаемыми группами заключалось лишь в более высоком уровне ПВД у пациентов с АГ и ХЗВ, несмотря на более выраженное снижение ПВД в данной группе (23% против 13% у пациентов без ХЗВ). Величина ПВД у пациентов с АГ и ХЗВ после лечения стала соответствовать нормальным показателям на ногах в положении лежа [14, 15].

Важно отметить, что достигнутые в результате терапии целевые параметры САД, ДАД и ПВД, а также отсутствие других различий венозной гемодинамики внушают определенный оптимизм в отношении управляемого контроля как АД, так и ПВД. Причины, по которым сохранилась разница в ПВД между группами, еще предстоит определить.

По мнению авторов, практическая значимость работы состоит в приобретении новых знаний об антигипертензивном влиянии комбинации ингибитора АПФ и БКК на венозный кровоток нижних конечностей при коморбидности АГ и ХЗВ. Применение данной комбинации препаратов позволит контролировать венозную гемодинамику у мужчин с АГ и ХЗВ, в частности снижать увеличенное ПВД, тем самым уменьшая риски прогрессирования ХЗВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антигипертензивная терапия комбинацией ингибитора АПФ и блокатора кальциевых каналов в течение 14 дней у пациентов с АГ, как с хроническими заболеваниями вен (ХЗВ), так и без них, сопровождается расширением кровеносных сосудов и уменьшением скорости кровотока в поверхностных и глубоких венах на фоне снижения периферического венозного давления (ПВД), систолического и диастолического АД. Комбинированная терапия приводит к нивелированию различий параметров венозной гемодинамики в изучаемых группах, кроме ПВД, которое у пациентов с АГ и ХЗВ осталось выше, чем при отсутствии последних.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шляхто Е.В., Конради А.О., Звартау Н.Э. Артериальная гипертензия. Кардиология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015: 382–98. [Shlyakhto E.V., Konradi A.O., Zvartau N.E. Arterial hypertension. Cardiology: national manual. M.: GEOTAR-Media; 2015: 382–98. (in Russian)]
2. Vuylsteke M.E., Thomis S., Guillaume G., Modliszewski M.L., Weides N., Staels I. Epidemiological study on chronic venous disease in Belgium and Luxembourg: prevalence, risk factors, and symptomatology. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2015; 49(4): 432–9. DOI: 10.1016/j.ejvs.2014.12.031
3. Varaki S.E., Gargiulo G.D., Penkala S., Breen P.B. Peripheral vascular disease assessment in the lower limb: a review of current and emerging non-invasive diagnostic methods. *Biomed. Eng. Online.* 2018; 17(1): 61. DOI: 10.1186/s12938-018-0494-4
4. Flinterman L.E., van Hylckama Vlieg A., Cannegieter S.C., Rosendaal F.R. Long-term survival in a large cohort of patients with venous thrombosis: incidence and predictors. *PLoS Med.* 2012; 9(1): e1001155. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001155
5. Вагатов Т.Ф., Баев В.М. Клинические особенности хронических заболеваний вен нижних конечностей у мужчин с артериальной гипертензией. *Практическая медицина.* 2018; 16(6): 201–4. [Vagatov T.F., Baev V.M. Clinical features of chronic diseases of the veins of lower extremities in men with hypertension. *Practical Medicine.* 2018; 16(6): 201–4. (in Russian)]. DOI: 10.32000/2072-1757-2018-16-6-201-204
6. Туев А.В., Хлынова О.В. Состояние венозной гемодинамики у больных артериальной гипертензией в различных возрастных группах. *Российский кардиологический журнал.* 2003; 5: 39–41. [Tuyev A.V., Khlunova O.V. Status of venous hemodynamics in patients with arterial hypertension in various age groups. *Russian Journal of Cardiology.* 2003; 5: 39–41. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2003-5-39-41
7. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur. Heart J.* 2018; 39(33): 3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339

8. Eklof B., Rutherford R.B., Bergan J.J., Coleridge Smith P., Wakefield T.W. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J. Vasc. Surg.* 2004; 40(6): 1248–52. DOI: 10.1016/J.JVS.2004.09.027
9. Vasquez M.A., Munschauer C.E. Venous Clinical Severity Score and quality-of-life assessment tools: application to vein practice. *Phlebology.* 2008; 23(6): 259–75. DOI: 10.1258/phleb.2008.008018
10. Стойко Ю.М., Кириенко А.И., Затевахин И.И., Покровский А.В., Карпенко А.А., Золотухин И.А. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. *Флебология.* 2018; 12(3): 146–240. [Stoyko Yu.M., Kirienko A.I., Zatevakhin I.I., Pokrovskiy A.V., Karpenko A.A., Zolotukhin I.A. et al. Diagnostics and treatment of chronic venous disease: guidelines of Russian Phlebological Association. *Phlebology.* 2018; 12(3): 146–240. (in Russian)]. DOI: 10.17116/flebo20187031146
11. Баев В.М., Вагатов Т.Ф., Лetyagina С.В. Особенности структурно-функциональных параметров глубоких вен нижних конечностей у мужчин с артериальной гипертензией. *Доктор.Ру.* 2019; 2(157): 37–40. [Baev V.M., Vagatov T.F., Letyagina S.V. Structural and functional parameters of lowerlimb deep veins in hypertensive male patients. *Doctor.Ru.* 2019; 2(157): 37–40. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-37-40
12. Youn Y.J., Lee J. Chronic venous insufficiency and varicose veins of the lower extremities. *Korean J. Intern. Med.* 2019; 34(2): 269–83. DOI: 10.3904/kjim.2018.230
13. Баев В.М., Вагатов Т.Ф., Шмелева С.А. Выраженная парасимпатикотония у мужчин с артериальной гипертензией сопровождается увеличением частоты признаков хронических заболеваний вен. *Российский кардиологический журнал.* 2019; 24(1): 52–5. [Baev V.M., Vagatov T.F., Shmeleva S.A. Severe parasympathicotonia in men with hypertension is accompanied by an increase in the chronic venous diseases' signs. *Russian Journal of Cardiology.* 2019; 24(1): 52–5. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-1-52-55
14. Raju S., Walker W., May C. Measurement of ambulatory venous pressure and lumen interruption duration in normal volunteers. *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Dis.* 2020; 8(1): 127–36. DOI: 10.1016/j.jvs.2019.06.012
15. Eberhardt R.T., Raffetto J.D. Chronic venous insufficiency. *Circulation.* 2005; 111(18): 2398–409. DOI: 10.1161/01.CIR.0000164199.72440.08

Поступила / Received: 24.03.2020

Принята к публикации / Accepted: 17.05.2020

Частота встречаемости метаболического синдрома и его компонентов у реципиентов трансплантата почки

М.В. Смолякова^{1, 2}, Н.П. Митьковская¹, Е.А. Григоренко¹, О.В. Калачик²

¹ УО «Белорусский государственный медицинский университет»; Республика Беларусь, г. Минск

² ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»; Республика Беларусь, г. Минск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить частоту встречаемости метаболического синдрома (МС) и его компонентов у реципиентов трансплантата почки, у которых произошли неблагоприятные сердечно-сосудистые события в отдаленном послеоперационном периоде.

Дизайн: одноцентровое проспективное когортное исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 237 реципиентов трансплантата почки. Участники были разделены на две группы: 79 (33,3%) пациентов, у которых за период наблюдения произошли неблагоприятные сердечно-сосудистые события, составили основную группу, 158 (66,7%) реципиентов, которые не имели сердечно-сосудистых осложнений, — группу сравнения. Средний возраст реципиентов с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями составил $48,8 \pm 10,4$ года, больных без них — $46,3 \pm 10,9$ года.

Результаты. У реципиентов трансплантата почки с сердечно-сосудистыми осложнениями чаще, чем у реципиентов без них, имели место МС (46 (58,2%) против 53 (33,5%), $p < 0,001$), посттрансплантационные нарушения толерантности к глюкозе и сахарный диабет (16 (20,3%) против 15 (9,5%), $p < 0,05$), у них были большие значения окружности талии (98 ± 14 см против 94 ± 13 см, $p < 0,05$) и более высокий уровень триглицеридов в сыворотке крови ($1,70$ (1,30–2,50) ммоль/л против $1,45$ (1,08–1,80) ммоль/л, $p < 0,01$).

Заключение. Проведенное исследование доказало, что МС и некоторые его компоненты чаще встречаются у реципиентов трансплантата почки с сердечно-сосудистыми осложнениями, что позволяет рассматривать МС в отдаленном послеоперационном периоде как независимый фактор сердечно-сосудистого риска, требующий динамического контроля и модификации.

Ключевые слова: реципиенты трансплантата почки, сердечно-сосудистый риск, метаболический синдром, абдоминальное ожирение, дислипидемия.

Вклад авторов: Смолякова М.В. — отбор пациентов для участия в исследовании, сбор клинического материала, его систематизация и статистический анализ, написание текста рукописи; Митьковская Н.П. — разработка концепции и дизайна исследования, определение его цели и задач, написание резюме, научное редактирование текста и утверждение рукописи для публикации; Григоренко Е.А. — проведение статистического анализа, написание текста рукописи; Калачик О.В. — определение концепции, материалов и методов исследования, научное редактирование текста.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Источник финансирования: Исследование проведено в рамках написания М.В. Смоляковой диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Предикторы сердечно-сосудистой патологии у пациентов с хроническими заболеваниями почек», а также при поддержке гранта Президента Республики Беларусь на 2020 г. на разработку и внедрение в практическое здравоохранение новых организационных форм работы, направленных на улучшение диспансерного наблюдения за реципиентами трансплантатов печени и почек с целью повышения эффективности первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у данной категории пациентов.

Для цитирования: Смолякова М.В., Митьковская Н.П., Григоренко Е.А., Калачик О.В. Частота встречаемости метаболического синдрома и его компонентов у реципиентов трансплантата почки. Доктор.Ру. 2020; 19(5): 55–59. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-55-59

Prevalence of Metabolic Syndrome and Its Components in Kidney Graft Recipients

M.V. Smolyakova^{1, 2}, N.P. Mitkovskaya¹, E.A. Grigorenko¹, O.V. Kalachik²

¹ Belarusian State Medical University; 83 Dzerzhinsky Prosp., Minsk, Republic of Belarus 220116

² Minsk Scientific and Practical Centre of Surgery, Transplantology and Hematology; 8 Semashko Str., Minsk, Republic of Belarus 220045

ABSTRACT

Study Objective: to study prevalence of metabolic syndrome (MS) and its components in kidney graft recipients, who experienced unfavourable cardiovascular events in long-term postoperative period.

Смолякова Мария Васильевна — аспирант кафедры кардиологии и внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет», врач-нефролог отделения нефрологии и гемодиализа ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии». 220116, Республика Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5152-2181>. E-mail: m.smaliakova@gmail.com

Митьковская Наталья Павловна (автор для переписки) — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой кардиологии и внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет». 220116, Республика Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9088-721X>. E-mail: mitkovskaya1@mail.ru

(Окончание на с. 56.)



Study Design: single-site prospective cohort study.

Materials and Methods. The study included 237 kidney graft recipients. Subjects were divided into two groups: 79 (33.3%) patients with unfavourable cardiovascular events during follow-up were included into study group, and 158 (66.7%) recipients without any cardiovascular complications were controls. Mean age of recipients with unfavourable cardiovascular events was 48.8 ± 10.4 years, that of patients without complications — 46.3 ± 10.9 years.

Study Results. As compared with recipients without any complications, kidney graft recipients with unfavourable cardiovascular events had MS (46 (58.2%) vs. 53 (33.5%), $p < 0.001$); impaired post-surgery glucose tolerance and diabetes mellitus (16 (20.3%) vs. 15 (9.5%), $p < 0.05$) more frequently; they had greater waist circumference (98 ± 14 cm vs. 94 ± 13 cm, $p < 0.05$), and higher serum triglyceride concentration (1.70 (1.30–2.50) mmol/L vs. 1.45 (1.08–1.80) mmol/L, $p < 0.01$).

Conclusion. The study demonstrated that MS and some of its components are more frequent in kidney graft recipients with cardiovascular complications, thus suggesting that, during long-term post-surgery period, MS can be an independent cardiovascular risk factor warranting dynamic monitoring and modification.

Keywords: kidney graft recipients, cardiovascular risk, metabolic syndrome, abdominal obesity, dislipidemy.

Contributions: Smolyakov, M.V. — patients selection, clinical materials collection, systematisation and statistical analysis, manuscript preparation; Mitkovskaya, N.P. — study concept and design, objective and purpose, abstract, academic article reviewing, approval of the manuscript for publication; Grigorenko, E.A. — statistical analysis, manuscript preparation; Kalachik, O.V. — concept, materials and methods, academic article reviewing.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

Source of funding: The research is a part of the thesis paper for the degree of Candidate of Medical Science by M.V. Smolyakova *Cardiovascular Pathology Predictors in Patients with Chronic Kidney Diseases*, and the 2020 government grant from the President of the Republic of Belarus for development and implementation of new organisational forms into practical medicine, for improvement of follow-up care of liver and kidney transplant recipients to enhance the efficiency of primary and secondary prevention of cardiovascular complications in these patients.

For citation: Smolyakova M.V., Mitkovskaya N.P., Grigorenko E.A., Kalachik O.V. Prevalence of Metabolic Syndrome and Its Components in Kidney Graft Recipients. *Doctor.Ru.* 2020; 19(5): 55–59. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-55-59

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день трансплантация донорской почки рассматривается как оптимальный метод почечно-заместительной терапии, в большей степени, чем программный гемодиализ и постоянный амбулаторный перитонеальный диализ, улучшающий качество и увеличивающий продолжительность жизни пациентов с хроническим нарушением функции почек. Трансплантация почки способствует снижению кардиоваскулярной летальности больных, получающих почечно-заместительную терапию, но частота встречаемости сердечно-сосудистых нарушений у реципиентов трансплантата почки остается более высокой, чем в общей популяции. Трансплантация донорской почки устраняет явление хронической анемии и необходимость применения методов экстракорпоральной детоксикации, но после нее больным требуется иммуносупрессивная терапия, оказывающая негативное влияние на кардиоваскулярную систему [1].

Изучение распространенности факторов кардиоваскулярного риска у реципиентов трансплантата почки для повышения эффективности трансплантации и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в послеоперационном периоде не теряет научной актуальности и медико-социальной значимости.

Метаболический синдром (МС) — это совокупность факторов кардиоваскулярного риска, способных усиливать действие друг друга и увеличивать риск сердечно-сосудистых заболеваний и смерти в общей популяции [2, 3].

Диагностика МС в Республике Беларусь осуществляется на основании наличия основного и двух дополнительных

критериев, определенных Международной диабетической федерацией (2005). Основным критерием является абдоминальное ожирение, которое диагностируется при окружности талии более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин. К дополнительным критериям относятся уровень триглицеридов (ТГ) 1,7 ммоль/л и выше, уровень ЛПВП менее 1,0 ммоль/л у мужчин и менее 1,3 ммоль/л у женщин, АД выше 130/85 мм рт. ст., концентрация глюкозы в плазме крови натощак 5,6 ммоль/л и более или установленный диагноз СД 2 типа.

МС сопровождается усилением воспалительного цитокинового ответа, что вызывает увеличение протромботической и провоспалительной активности организма и ассоциируется с ускорением процессов атерогенеза, развитием эндотелиальной дисфункции, прогрессированием хронических заболеваний почек и кардиоваскулярных нарушений [3].

Вопрос влияния МС на общий кардиоваскулярный риск у пациентов, получающих почечно-заместительную терапию, остается недостаточно изученным. В то время как одни исследователи утверждают, что МС провоцирует развитие воспалительных процессов, но никак не влияет на исходы у пациентов, получающих диализную терапию [4], другие свидетельствуют об увеличении распространенности кардиоваскулярной патологии и показателей общей смертности у больных, находящихся на диализе [5].

Распространенность МС у реципиентов трансплантата почки велика и составляет от 20% до 60%. Посттрансплантационная иммуносупрессивная терапия оказывает негативное воздействие на АД, липидный обмен, усиливает инсулинорезистентность. Формирование МС в послеоперационном периоде

Григоренко Елена Александровна — к. м. н., доцент, профессор кафедры кардиологии и внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет». 220116, Республика Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8120-6267>. E-mail: alegri@tut.by.

Калачик Олег Валентинович — д. м. н., профессор, заместитель директора по медицинской части ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», руководитель Республиканского центра нефрологии, почечно-заместительной терапии и трансплантации почки. 220045, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Семашко, д. 8. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8993-0292>. E-mail: oleg_kalachik@hotmail.com

(Окончание. Начало см. на с. 55.)

также негативно влияет на функцию трансплантата и увеличивает вероятность его отторжения [6, 7]. Однако в некоторых исследованиях показано, что распространенность МС у реципиентов трансплантата почки ниже, чем у пациентов, получающих диализную терапию, главным образом за счет снижения АД и повышения уровня ЛПВП после трансплантации почки [8].

В настоящее время не существует единого мнения относительно прогностического значения МС у реципиентов трансплантата почки. Ряд исследований рассматривают МС как фактор риска прогрессирования дисфункции трансплантата и увеличения кардиоваскулярной летальности, который при этом не оказывает влияния на общую смертность реципиентов [9]. Другие авторы отрицают наличие прогностического значения МС у данной категории пациентов, утверждая, что основными прогностическими факторами в когорте реципиентов являются показатели функционирования трансплантата почки и ИМТ [10].

Цель исследования: изучить частоту встречаемости МС и его компонентов у реципиентов трансплантата почки, у которых произошли неблагоприятные кардиоваскулярные события в отдаленном послеоперационном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В одноцентровое проспективное когортное исследование включены 237 пациентов, которым была выполнена гетеротопическая трансплантация трупной донорской почки в ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» (директор Центра — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Национальной академии наук Беларуси Олег Олегович Руммо). Участники были разделены на две группы: 79 (33,3%) пациентов, у которых за период наблюдения произошли неблагоприятные кардиоваскулярные события, составили основную группу, 158 (66,7%) реципиентов, которые не имели кардиоваскулярных осложнений, — группу сравнения.

Отбор пациентов для участия в исследовании проводился в 2015–2016 гг. Период наблюдения составил 3 года. В исследование вошли реципиенты трансплантата почки в возрасте от 18 до 70 лет, которые являлись гражданами Республики Беларусь, имели предшествующий стаж диализной почечно-заместительной терапии и подписали информированное согласие на участие. Критерием невключения стало наличие в анамнезе острого коронарного синдрома (ОКС), острого нарушения мозгового кровообра-

щения (ОНМК), кардиохирургического оперативного вмешательства, онкологического заболевания.

К неблагоприятным кардиоваскулярным событиям отнесены ОКС, жизнеугрожающие нарушения ритма и проводимости, осложненный гипертонический криз, которые возникли впервые и требовали экстренной госпитализации.

АД определяли трехкратно на руке, на которой не была сформирована артериовенозная фистула. Рост пациентов, массу тела, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ) измеряли утром натощак. Измерение ОТ проводилось в положении стоя, в средней точке между нижним краем нижнего последнего ребра и верхней частью гребня подвздошной кости, ОБ — в области наиболее широкой части ягодич.

Забор крови для анализов выполнялся из локтевой вены натощак после двенадцатичасового голодания.

Систематизация и анализ данных осуществлялись с использованием программы SPSS Statistics (версия 17.0, SPSS Incorporation, США). Качественные признаки сравнивали с помощью теста χ^2 Пирсона, количественные признаки, которые имели нормальное распределение, — при помощи *t*-критерия Стьюдента, количественные признаки, чье распределение не соответствовало нормальному, — при помощи теста Манна — Уитни. Различия между группами считались статистически значимыми при вероятности безошибочного прогноза 95,5% ($p < 0,05$).

Исследование рассмотрено и одобрено этическим комитетом ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Группы исследования были сопоставимы по возрасту и полу. Средний возраст реципиентов с неблагоприятными кардиоваскулярными событиями составил $48,8 \pm 10,4$ года, больных без них — $46,3 \pm 10,9$ года. Среди реципиентов основной группы был 41 (51,9%) мужчина и 38 (48,1%) женщин, среди реципиентов группы сравнения — 83 (52,5%) мужчины и 75 (47,5%) женщин.

Статистически значимых различий в частоте заболеваний почек, приведших к необходимости почечно-заместительной терапии, и по получаемой иммуносупрессивной терапии между группами не было (табл. 1, 2).

В группах исследования изучена частота встречаемости традиционных факторов кардиоваскулярного риска. Обнаружено, что их распространенность среди больных с кардиоваскулярными осложнениями и без таковых значимо не различается (табл. 3).

Таблица 1 / Table 1

Заболевания почек, приведшие к необходимости почечно-заместительной терапии, у реципиентов трансплантата почки, n (%)

Kidney diseases resulting in kidney replacement therapy in kidney graft recipients, n (%)

Заболевания / Diseases	Основная группа / Study group (n = 79)	Группа сравнения / Comparison group (n = 158)
Хронический гломерулонефрит / Chronic glomerulonephritis	52 (65,8)	100 (63,3)
Поликистоз почек / Polycystic kidney disease	11 (13,9)	16 (10,1)
Хронический тубулоинтерстициальный нефрит / Chronic tubulointerstitial nephritis	7 (8,9)	26 (16,5)
Диабетическая нефропатия / Diabetic nephropathy	6 (7,6)	7 (4,4)
Врожденные аномалии мочевых путей / Congenital urinary tract disorders	3 (3,8)	9 (5,7)

Таблица 2 / Table 2

Иммуносупрессивная терапия у реципиентов трансплантата почки, n (%)
Immunosuppressive therapy in kidney graft recipients, n (%)

Препараты / Medicines	Основная группа / Study group (n = 79)	Группа сравнения / Comparison group (n = 158)
Циклоспорин/такролимус / Ciclosporin/tacrolimus	51 (64,6)/28 (35,4)	112 (70,9)/46 (29,1)
Микофенолата мофетил/азатиоприн / MMF/azathioprine	63 (79,7)/16 (20,3)	108 (68,4)/50 (31,6)
Метилпреднизолон / Methylprednisolone	62 (78,5)	123 (77,8)

Таблица 3 / Table 3

Факторы кардиоваскулярного риска у реципиентов трансплантата почки, n (%)
Cardiovascular risk factors in kidney graft recipients, n (%)

Факторы риска / Risk factors	Основная группа / Study group (n = 79)	Группа сравнения / Comparison group (n = 158)
Курение / Smoking	13 (16,5)	24 (15,2)
Наличие ближайших родственников с анамнезом, отягощенным ранним сердечно-сосудистым заболеванием / History of early onset of cardiovascular disease in a close relative	17 (21,5)	30 (19,0)
Индекс массы тела выше 25 кг/м ² / BMI > 25 kg/m ²	48 (60,8)	79 (50,0)
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	61 (77,2)	110 (69,6)
Гиперхолестеринемия / Hypercholesterolemia	49 (62,0)	79 (50,0)
Гипергликемия / Hyperglycemia	21 (26,6)	27 (17,1)

* P < 0,05.

При оценке функционального состояния почечного трансплантата установлено, что средняя скорость клубочковой фильтрации у реципиентов с неблагоприятными кардиоваскулярными событиями не отличалась от данного показателя у реципиентов без неблагоприятных кардиоваскулярных событий — 51 ± 20 мл/мин и 54 ± 16 мл/мин соответственно.

С целью диагностики абдоминального ожирения у реципиентов трансплантата почки измеряли ОТ, ОБ и рассчитывали коэффициент отношения ОТ к ОБ (табл. 4).

Средняя ОТ у реципиентов трансплантата почки с кардиоваскулярными осложнениями была больше, чем у участников без таковых (p < 0,05). Абдоминальное ожирение диагностировали у 59 (74,7%) пациентов основной группы и у 104 (65,8%) в группе сравнения (p > 0,05).

Среднее значение коэффициента ОТ/ОБ у лиц с неблагоприятными кардиоваскулярными событиями было существенно выше, чем у реципиентов без них (p < 0,05). Увеличенный коэффициент ОТ/ОБ, определяемый при значениях выше 0,85 у женщин и выше 1,0 у мужчин, чаще наблюдался в основ-

ной группе, чем в группе сравнения: 57 (72,2%) против 93 (58,9%), p < 0,05.

ИМТ более 30 кг/м² чаще выявлялся у реципиентов с неблагоприятными кардиоваскулярными событиями, чем у лиц без них: 22 (27,8%) против 20 (12,7%), p < 0,01. Сочетание ожирения и абдоминального ожирения также чаще встречалось у больных с кардиоваскулярными осложнениями: 21 (26,6%) против 20 (12,7%), p < 0,01.

Уровень ТГ в основной группе реципиентов трансплантата почки был значимо выше, в группе сравнения (p < 0,01) (рис.). Повышение уровня ТГ в крови выше 1,7 ммоль/л чаще диагностировалось у реципиентов с неблагоприятными кардиоваскулярными событиями — 44,3% (n = 35) против 27,8% (n = 44), p < 0,05.

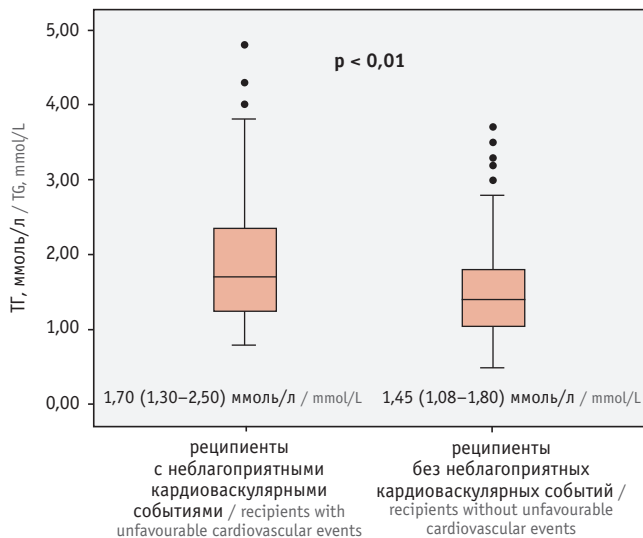
В группах исследования не установлено статистически значимых различий в уровне ЛПВП в зависимости от возникновения либо отсутствия неблагоприятных кардиоваскулярных событий — 1,30 (1,21–1,42) ммоль/л и 1,31 (1,21–1,45) ммоль/л соответственно. Сниженный уровень ЛПВП (ниже 1,0 ммоль/л у мужчин и ниже 1,3 ммоль/л

Таблица 4 / Table 4

Антропометрические показатели реципиентов трансплантата почки, M ± m
Anthropometry of kidney graft recipients, M ± m

Показатели / Parameters	Основная группа / Study group (n = 79)	Группа сравнения / Comparison group (n = 158)
Окружность талии, см / Waist circumference, cm	98 ± 14	94 ± 13*
Окружность бедер, см / Hip circumference, cm	108 ± 12	105 ± 10
Окружность талии/окружность бедер / Waist circumference/hip circumference	0,91 ± 0,07	0,89 ± 0,08*

Рис. Уровень триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови реципиентов трансплантата почки
Fig. Serum triglyceride (TG) concentration in kidney graft recipients



у женщин) был диагностирован у 20,3% (n = 16) реципиентов с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями и у 18,4% (n = 29) реципиентов без неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, $p > 0,05$.

Систолическое АД у участников обеих групп не имело статистически значимых различий: 140 (130–160) мм рт. ст. против 140 (125–150) мм рт. ст. Диастолическое АД в обеих группах составляло 90 (80–100) мм рт. ст. Антигипертензивные лекарственные средства принимали 69 (87,3%) человек с сердечно-сосудистыми осложнениями и 127 (80,4%) реципиентов без них, $p > 0,05$.

Благодарности: авторы выражают признательность коллективу кафедры кардиологии и внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет», коллективам отделений трансплантации, нефрологии и гемодиализа ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Seck S.M., Dia D.G., Tendeng J.-N., Diop-Dia A., Niang S., Thiam I. Assessment of major posttransplant complications risk among potential recipients of kidney transplant in Saint-Louis, Senegal. *Transplant. Proc.* 2019; 51(7): 2346–9. DOI: 10.1016/j.transproceed.2019.05.009
- Gami A.S., Witt B.J., Howard D.E., Erwin P.J., Gami L.A., Somers V.K. et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49(4): 403–14. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.09.032
- McCracken E., Monaghan M., Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin. Dermatol.* 2018; 36(1): 14–20. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.004
- Huang J.-W., Yang C.-Y., Wu H.-Y., Liu K.-L., Su C.-T., Wu C.-K. et al. Metabolic syndrome and abdominal fat are associated with inflammation, but not with clinical outcomes, in peritoneal dialysis patients. *Cardiovasc. Diabetol.* 2013; 12: 86. DOI: 10.1186/1475-2840-12-86
- Sanguankeo A., Upala S. Metabolic syndrome increases mortality risk in dialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Endocrinol. Metab.* 2018; 16(2): e61201. DOI: 10.5812/ijem.61201

Уровень глюкозы в крови у реципиентов основной группы и группы сравнения тоже существенно не различался: 5,51 (5,12–6,32) ммоль/л против 5,46 (5,07–5,82) ммоль/л, $p > 0,05$. Диагностически значимый уровень гликемии (выше 5,6 ммоль/л) встречался у 36 (45,6%) пациентов с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями и у 58 (36,7%) без таковых.

На момент включения в исследование у 31 (13,1%) реципиента диагностировано посттрансплантационное нарушение толерантности к глюкозе или посттрансплантационный СД, причем данные нарушения у реципиентов с сердечно-сосудистыми осложнениями имели место чаще: 16 (20,3%) против 15 (9,5%), $p < 0,05$.

На основании диагностических критериев Международной диабетической федерации установлено, что у 99 (41,8%) пациентов, включенных в исследование, присутствовал МС, причем у лиц с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями он встречался значительно чаще — 46 (58,2%) против 53 (33,5%), $p < 0,001$.

МС преимущественно отмечался у реципиентов пожилого и среднего возраста: 71 (71,7%) против 70 (50,7%) молодых людей, $p < 0,01$; у реципиентов с избыточной массой тела или ожирением: 79 (79,8%) против 48 (34,8%) пациентов с нормальной массой тела, $p < 0,001$; у реципиентов с отягощенным семейным анамнезом раннего сердечно-сосудистого заболевания: 26 (26,3%) против 21 (15,2%), $p < 0,05$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование доказало, что метаболический синдром (МС) и некоторые его компоненты чаще встречаются у реципиентов трансплантата почки с сердечно-сосудистыми осложнениями, что позволяет рассматривать МС в отдаленном послеоперационном периоде как независимый фактор сердечно-сосудистого риска, требующий динамического контроля и модификации.

- Hami M., Ghorban Sabbagh M., Sefidgaran A., Mojahedi M.J. Prevalence of the metabolic syndrome in kidney transplant recipients: a single-center study. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2017; 28(2): 362–7. DOI: 10.4103/1319-2442.202786
- Sgambat K., Clauss S., Moudgil A. Cardiovascular effects of metabolic syndrome after transplantation: convergence of obesity and transplant-related factors. *Clin. Kidney J.* 2018; 11(1): 136–46. DOI: 10.1093/ckj/sfx056
- AlShelleh S., AlAwwa I., Oweis A., AlRyalat S.A., Al-Essa M., Saeed I. et al. Prevalence of metabolic syndrome in dialysis and transplant patients. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2019; 12: 575–9. DOI: 10.2147/DMSO.S200362
- Pedrollo E.F., Corrêa C., Nicoletto B.B., Manfro R.C., Leitão C.B., Souza G.C. et al. Effects of metabolic syndrome on kidney transplantation outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Transpl. Int.* 2016; 29(10): 1059–66. DOI: 10.1111/tri.12805
- De Giorgi A., Storari A., Forcellini S., Manfredini F., Lamberti N., Todeschini P. et al. Body mass index and metabolic syndrome impact differently on major clinical events in renal transplant patients. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2017; 21(20): 4654–60. **D**

Поступила / Received: 24.03.2020

Принята к публикации / Accepted: 06.05.2020



Сравнительная характеристика больных интерстициальными заболеваниями легких, госпитализированных в многопрофильную больницу

Г.Р. Шакирова^{1, 2}, Р.Ф. Шавалиев², Э.Д. Гизатуллина^{1, 2}, И.Ю. Визель^{1, 3}

¹ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Казань

² ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан; Россия, г. Казань

³ ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: анализ результатов комплексного обследования пациентов с интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ), поступивших в Республиканскую клиническую больницу Министерства здравоохранения Республики Татарстан.

Дизайн: ретроспективное аналитическое исследование.

Материалы и методы. Проведен анализ данных амбулаторных карт 112 пациентов с впервые выявленными ИЗЛ. Информация включала анамнез, результаты полного физического обследования органов и систем, общего клинического анализа крови, общего анализа мочи, лучевого обследования, уровень сатурации в покое и после 6-минутной ходьбы, объем форсированного выдоха.

Результаты. Все участники были распределены на три группы. В 1-ю группу вошли 65 пациентов с гранулематозами, в том числе саркоидозом, во 2-ю группу — 24 пациента с идиопатическими интерстициальными пневмониями (ИИП), в 3-ю группу — 23 пациента с ИЗЛ установленной этиологии. Во всех группах преобладали женщины. Основным диагностическим методом была рентгеновская компьютерная томография. Гистологическое подтверждение диагноза чаще всего требовалось при саркоидозе (72,3%). Наихудшая вентиляционная способность легких выявлена в группе ИЗЛ установленной этиологии. Лечение ИЗЛ проводилось в соответствии с диагнозами. Системные глюкокортикостероиды принимали 10,8% больных саркоидозом, 83,3% пациентов с ИИП (100% больных неспецифической интерстициальной пневмонией и криптогенной организуемой пневмонией), 82,6% пациентов с ИЗЛ на фоне системных заболеваний соединительной ткани и с экзогенным аллергическим альвеолитом.

Заключение. Анализ показал, что в процессе диагностики врачи сталкиваются с некоторыми сложностями (в связи с недостаточным вниманием к исследованию функции внешнего дыхания) и не всегда обоснованно назначают на догоспитальном этапе антибактериальные препараты или короткие курсы глюкокортикостероидов. Фтизиатрическая настороженность и туберкулинодиагностика имели место при саркоидозе и были явно недостаточными при других ИЗЛ. В то же время дальнейшие действия врачей совершались в рамках современных подходов к ИЗЛ и соответствовали рекомендациям национального руководства по респираторной медицине. В многопрофильном лечебном учреждении пациентам с ИЗЛ оказывается достаточно качественная медицинская помощь, причем трехуровневая система оказания помощи способствует сокращению сроков этапной маршрутизации, а благодаря участию смежных специалистов пациентам быстрее ставят верный диагноз.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, диагностика, лечение.

Вклад авторов: Шакирова Г.Р. — сбор первичных данных, ведение базы данных, первичная статистическая обработка, написание текста статьи; Шавалиев Р.Ф. — анализ практической значимости и коррекция содержания статьи, менеджмент сбора материала; Гизатуллина Э.Д. — сбор первичных данных, ведение базы данных, построение графиков; Визель И.Ю. — написание текста статьи, перевод литературных источников.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Шакирова Г.Р., Шавалиев Р.Ф., Гизатуллина Э.Д., Визель И.Ю. Сравнительная характеристика больных интерстициальными заболеваниями легких, госпитализированных в многопрофильную больницу. Доктор.Ру. 2020; 19(5): 60–66. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-60-66



Comparative Analysis of the Therapy for Patients with Interstitial Lung Disease Hospitalised to a General Hospital

G.R. Shakirova^{1, 2}, R.F. Shavaliyev², E.D. Gizatullina^{1, 2}, I.Yu. VizeI^{1, 3}

¹ Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 49 Butlerov Str., Kazan, Russian Federation 420012

² National Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 138 Orenburg trakt, Kazan, Russian Federation 420064

³ Central Scientific and Research Institute of Tuberculosis; 2 Yauzskaya Alley, Moscow, Russian Federation 107564

ABSTRACT

Study Objective: analysis of comprehensive examination results of patients with interstitial lung disease (ILD) hospitalised to the National Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan.

Шакирова Гульназ Ринатовна (**автор для переписки**) — к. м. н., ассистент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России; врач-пульмонолог ГАУЗ РКБ Минздрава Республики Татарстан. 420064, Россия, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138. E-mail: adeleashakirova02@mail.ru

Шавалиев Рафаэль Фирнялович — к. м. н., главный врач ГАУЗ РКБ Минздрава Республики Татарстан. 420064, Россия, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138. E-mail: mz.rkb@tatar.ru
(Окончание на с. 61.)

Study Design: retrospective analytical study.

Materials and Methods. Medical records of 112 patients with newly diagnosed ILD were analysed. Information included analysis, results of complete physical examination of organs and systems, full blood count, urinalysis, X-ray examinations, saturation at rest and after a 6-minute walk, and forced expiratory volume.

Study Results. All subjects were divided into three groups. Group 1 was 65 patients with granulomatous diseases including sarcoidosis; group 2 — 24 patients with idiopathic interstitial pneumonia (IIP); group 3 — 23 patients with a known ILD. Females prevailed in all groups. The primary diagnostic method was X-ray computed tomography. Histology confirmation was required mostly in sarcoidosis (72.3%). The poorest ventilation capacity was in patients with a known ILD. ILD therapy was diagnosis dependant. Systematic glucocorticosteroids were prescribed to 10.8% of sarcoidosis patients, 83.3% of patients with IIP (100% patients with nonspecific interstitial pneumonia and cryptogenic organizing pneumonia), 82.6% of patients with ILD in combination with systemic connective tissue disorders and exogenous allergic alveolitis.

Conclusion. Analysis demonstrated that during diagnosis, medical professionals face some challenges (due to underscored importance of respiratory function examination) and not always reasonably prescribe antimicrobials or short glucocorticosteroids courses prior to hospitalisation. Phthisiology vigilance and tuberculin diagnostics were present in sarcoidosis and were clearly insufficient in other ILDs. Any further actions taken by medical staff were within the boundaries of the modern approaches to ILD management and complied with the national respiratory medicine guidelines. In a multidisciplinary medical facility, ILD patients are offered quality medical aid; three-tier aid system facilitates reduction step-wise routing, and a correct disease is diagnosed without delays.

Keywords: interstitial lung diseases, diagnostics, therapy.

Contributions: Shakirova, G.R. — collection of primary data, database maintenance, primary statistic processing, text; Shavaliyev, R.F. — practicality analysis and correction of content, material collection management; Gizatullina, E.D. — collection of primary data, database maintenance, generation of charts; Vigel, I.Yu. — text, translation of literature sources.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Shakirova G.R., Shavaliyev R.F., Gizatullina E.D., Vigel I.Yu. Comparative Analysis of the Therapy for Patients with Interstitial Lung Disease Hospitalised to a General Hospital. Doctor.Ru. 2020; 19(5): 60–66. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020- 19-5-60-66

ВВЕДЕНИЕ

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) представляют собой гетерогенную группу состояний, которые характеризуются утолщением межальвеолярных перегородок, пролиферацией фибробластов, отложением коллагена и, при отсутствии лечения, фиброзом легких. ИЗЛ классифицируют по различным критериям, выделяя острые и хронические, гранулематозные и негранулематозные, с установленной и неустановленной этиологией, первичные и вторичные (на фоне системных заболеваний) и др. [1, 2]. ИЗЛ не относятся к широко распространенным и социально значимым патологиям, однако в последние годы они все чаще становятся причиной инвалидизации и смерти лиц трудоспособного возраста. Многие ИЗЛ имеют прогрессирующее течение и приводят к необратимым фиброзным изменениям [3]. В субъектах РФ пациенты с ИЗЛ наблюдаются в крупных многопрофильных учреждениях, обладающих высоким диагностическим и лечебным потенциалом.

Целью настоящего исследования стал анализ результатов комплексного обследования больных ИЗЛ, поступавших в ведущее многопрофильное лечебное учреждение Республики Татарстан.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены пациенты с впервые выявленными ИЗЛ, проходившие лечение и находившиеся под наблюдением в Республиканской клинической больнице Министерства здравоохранения Республики Татарстан (РКБ МЗ РТ) в период с апреля 2017 по декабрь 2018 г.

В указанный период диагноз ИЗЛ был впервые поставлен 122 пациентам. В дальнейшем были исключены 10 человек с бронхиолитом, саркоидными реакциями, лимфангиолейо-

миоматозом, легочным альвеолярным протеинозом, лангергансокеточным гистиоцитозом. Соответственно, для ретроспективного анализа использовали сведения, полученные из амбулаторных карт 112 пациентов с ИЗЛ.

Анализировали следующую информацию: анамнез, результаты полного физического обследования органов и систем, общего клинического анализа крови, общего анализа мочи, уровень сатурации кислорода в покое и после 6-минутной ходьбы (определенный с помощью пульсоксиметра), объем форсированного выдоха (определенный путем спирометрии), результаты лучевого обследования. Все больные находились под наблюдением авторов данной работы.

Статистическая обработка проведена с помощью компьютерной программы SPSS 23 в среде Windows 10. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. В качестве порогового значения p принято 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На *рисунке 1* отображена структура ИЗЛ у пациентов, обратившихся в РКБ МЗ РТ.

Для обработки и сравнения данных была использована классификация ИЗЛ [4], в соответствии с которой все пациенты были распределены по трем группам. В 1-ю группу вошли 65 пациентов с саркоидозом, во 2-ю группу — 24 человека с идиопатическими интерстициальными пневмониями (ИИП), в 3-ю группу — 23 пациента с ИЗЛ установленной этиологии: 11 — с экзогенным аллергическим альвеолитом, 12 — с ИЗЛ на фоне системного васкулита/системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ): 1 — болезни Шегрена, 2 — ревматоидного артрита, 2 — системной склеродермии, 4 — васкулита, ассоциированного с наличием антител к цитоплазме нейтрофилов, 3 — смешанного СЗСТ.

Гизатуллина Эльвира Данияловна — к. м. н., ассистент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России; врач-эксперт ГАУЗ РКБ Минздрава Республики Татарстан. 420064, Россия, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138. E-mail: gizatullinaelia@yandex.ru

Визель Ирина Юрьевна — д. м. н., профессор РАЕ, доцент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России; научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ ЦНИИТ. 107564, Россия, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. E-mail: tatpulmo@mail.ru (Окончание. Начало см. на с. 60.)

Рис. 1. Распределение впервые выявленных интерстициальных заболеваний легких по нозологическим формам
Fig. 1. Prevalence of newly diagnosed interstitial lung diseases by disease entities



Среди пациентов преобладали женщины: в группе саркоидоза — 44 (67,7%), в группе ИИП — 18 (75,0%), в группе ИЗЛ установленной этиологии — 19 (82,6%).

Возраст больных с саркоидозом составил в среднем 47,6 года (варьировал от 21 до 71 года), с ИИП — 60,4 года (от 39 до 76 лет), с ИЗЛ установленной этиологии — 58,2 года (от 45 до 76 лет).

В 50,8% случаев саркоидоз был выявлен при профилактическом осмотре, тогда как диагнозы ИИП и ИЗЛ установленной этиологии (за исключением 1 случая) поставлены при обращении к врачу (соответственно в 100% и 95,7% случаев). Срок до постановки диагноза в группе саркоидоза составил в среднем $3,2 \pm 0,8$ месяца (варьировал от 1 до 48 месяцев), в группе ИИП — $6,0 \pm 1,3$ месяца (от 1 до 24 месяцев), в группе ИЗЛ установленной этиологии — $9,4 \pm 2,5$ месяца (от 1 до 48 месяцев). Среднее время постановки диагноза в РКБ МЗ РТ в группе саркоидоза составило $0,7 \pm 0,1$ месяца (от 1 недели до 5 месяцев), в группе ИИП — $1,7 \pm 1,0$ месяца (от 2 недель до 2 лет), у всех обследованных — $0,9 \pm 0,2$ месяца (от 1 недели до 2 лет).

Выполнен анализ ошибок диагностики и проведенного в соответствии с ней первоначального лечения. Частота ошибок на этапе первичной диагностики наиболее высока в группе пациентов с ИИП и ИЗЛ установленной этиологии (79,2% и 56,5% соответственно), а в группе саркоидоза составила 38,5% (статистически значимых различий не было). Наиболее часто пациенты получали антибактериальные препараты широкого спектра действия или системные кортикостероиды короткими курсами (до 8 недель). Гистологическая верификация диагноза была проведена всего у 1 пациента с ИЗЛ установленной этиологии (с системным васкулитом — некротическим ангиитом) и не проводилась у пациентов с ИИП, тогда как в группе саркоидоза выполнена в 47 (72,3%) случаев.

На рисунке 2 отражена частота применения различных методов верификации при саркоидозе. Фибробронхоскопия предполагала чрезбронхиальную пункционную биопсию легких или внутригрудных лимфатических узлов с после-

Рис. 2. Распределение методов верификации у пациентов с верифицированным саркоидозом (n = 47)
Fig. 2. Prevalence of verification methods in patients with verified sarcoidosis (n = 47)



дующим цитологическим анализом (на наличие атипичных клеток, с окраской по Цилю — Нильсену, с определением клеточного состава). Эпителиоидные клетки и/или клетки Пирогова — Лангханса были обнаружены у 31 из 36 обследованных, что свидетельствует о высокой информативности фибробронхоскопии.

Следует отметить, что в 2 случаях на этапе дифференциальной диагностики при видеоторакоскопии с биопсией выявлена саркоидная реакция у больных со злокачественными новообразованиями. В сложных случаях больные были проконсультированы в федеральных научно-практических центрах, в которых подтверждены такие диагнозы, как лимфангиолейомиоматоз, лангерганскоклеточный гистиоцитоз, экзогенный аллергический альвеолит и идиопатический легочный фиброз. Туберкулинодиагностика (проба Манту с 2 ТЕ) проведена у 35 (53,8%) больных саркоидозом, и у 89,7% реакция была отрицательной; диаскинтест дал отрицательный результат в 97,4% случаев. При организующей криптогенной пневмонии туберкулинодиагностика была выполнена в 28,6% случаев, все пробы были отрицательными. При ИЗЛ на фоне СЗСТ этот вид иммунодиагностики использован только у 1 (8,3%) пациента, результат оказался отрицательным. При других ИЗЛ данные пробы не проводились.

В таблице 1 представлена клиническая характеристика участников. В структуре жалоб наблюдались различия: 11,5% больных саркоидозом и 9,1% больных экзогенным аллергическим альвеолитом не имели жалоб на момент выявления, тогда как при остальных заболеваниях в 100% случаев пациенты предъявляли жалобы. Кашель и одышка статистически значимо чаще встречались в группах ИИП и ИЗЛ установленной этиологии, чем в группе саркоидоза (в обоих случаях $p < 0,05$).

Синдром Лефгрена (включавший суставной синдром, узловатую эритему и внутригрудную лимфаденопатию с лихорадкой) выявлен у 13 (20%) больных саркоидозом. Суставной синдром наблюдался также у 21,7% пациентов с ИЗЛ установленной этиологии (у пациентов с СЗСТ). Крепитация (velcro sounds) отмечена только в группах ИИП

Клиническая характеристика пациентов с впервые выявленными интерстициальными заболеваниями легких
Clinical characteristics of patients with newly diagnosed interstitial lung diseases

Показатель / Parameter	Пациенты с саркоидозом / Sarcoidosis patients (n = 65)	Пациенты с идиопатическими интерстициальными пневмониями / Patients with idiopathic interstitial pneumonia (n = 24)	Пациенты с интерстициальными заболеваниями легких установленной этиологии / Patients with interstitial lung diseases of known etiology (n = 23)
Частота жалоб / Complains frequency, n (%):	51 (78,5)	24 (100,0)	22 (95,7)
• одышка / dyspnoe	14 (21,5)	20 (83,3)	22 (95,7)
• кашель / cough	21 (32,3)	21 (87,5)	14 (60,9)
• повышение температуры тела / temperature rise	13 (20,0)*	11 (45,8)	6 (26,1)
• боль в грудной клетке / chest pain	9 (13,8)	4 (16,7)	5 (21,7)
• слабость / atony	12 (18,5%)	7 (29,2)	7 (30,4)
• похудание / weight loss	2 (3,1)	3 (12,5)	6 (26,1)
• суставной синдром / articular syndrome	13 (20,0)*	1 (4,2)	5 (21,7)
• крепитация в легких / crackling rale in lung	0	13 (54,2)	16 (69,6)
Средний уровень периферической сатурации / Average peripheral saturation, %	98,2 ± 0,1	96,8 ± 0,4	96,1 ± 0,7
Доля пациентов с сатурацией < 95% / Patients with < 95% saturation, n (%)	0	4 (16,7)	7 (33,3)**
Доля пациентов с сатурацией < 95% после 6-минутной ходьбы / Patients with < 95% saturation after a 6-minute walk, n (%)	0	11 (45,8)	10 (47,6)**
Средний уровень сатурации после 6-минутной ходьбы / Average saturation after a 6-minute walk, %	98,1 ± 0,1	93,4 ± 1,1	91,8 ± 1,8

* В рамках синдрома Лефгрена.

** Из 21 обследованного (у 2 выявлен синдром Рейно).

* Löfgren syndrome.

** Out of 21 examined subjects (2 subjects had Reynaud's syndrome).

и ИЗЛ установленной этиологии. При первичном осмотре обнаружено снижение уровня периферической сатурации в 16,7% случаев в группе ИИП и в 58,3% — в группе ИЗЛ на фоне СЗСТ. Уровень насыщения крови кислородом < 95% после 6-минутной ходьбы имел место у 45,8% и 47,6% больных соответственно. У пациентов с саркоидозом уровень насыщения крови кислородом в покое и после 6-минутной ходьбы был выше 95%.

Только отдельные лабораторные показатели имели особенности при конкретных нозологиях. Повышенная СОЭ определена при ИИП и при ИЗЛ, обусловленных СЗСТ. Изменения в общем анализе мочи (эритроцитурия, протеинурия) выявлены у 4 больных системным васкулитом. Содержание антител к цитоплазме нейтрофилов также было повышено у 4 пациентов с ИЗЛ, обусловленными системным васкулитом; увеличение уровней антинуклеарного и ревматоидного факторов наблюдалось соответственно у 2 и 3 пациентов с СЗСТ. Таким образом, у 9 (75%) пациентов были выявлены те или иные специфические аутоиммунные нарушения. Высокий уровень циркулирующих иммунных комплексов в этой группе обнаружен у 11 (78,6%) участников из 14, у которых измеряли этот показатель (табл. 2).

На момент обращения данные спирометрии были получены у 58,5% больных саркоидозом, у 79,2% больных ИИП, у 41,7% пациентов с ИЗЛ на фоне СЗСТ. Наихудшая вентиляционная способность легких выявлена в группе ИЗЛ установленной этиологии. Снижение диффузионной способности легких (< 80% от должной) зарегистрировано у 66,7% из 9 больных с ИИП (в этой группе показатели были наихудшими), у 60% из 5 больных саркоидозом, у 53,8% из 13 пациентов с экзогенным аллергическим альвеолитом и ИЗЛ, обусловленными СЗСТ (табл. 3).

Наиболее полно пациенты с ИЗЛ были обследованы специалистами имидж-диагностики. Все пациенты имели или рентгенограммы, или рентгеновские КТ высокого разрешения (92,3% больных саркоидозом и 100% остальных пациентов). В сложных случаях и при диагностике идиопатического легочного фиброза был использован потенциал Федерального регистра идиопатического легочного фиброза, рентгеновские КТ рассмотрены главным внештатным лучевым диагностом Минздрава России проф. И.Ю. Тюриным, а также рентгенологами Университетской клиники г. Базеля (Швейцария).

Лечение ИЗЛ проводилось в соответствии с диагнозом. Так, системные глюкокортикостероиды принимали

10,8% больных саркоидозом, 83,3% пациентов с ИИП (100% больных неспецифической интерстициальной пневмонией и криптогенной организующейся пневмонией), 82,6% пациентов с ИЗЛ на фоне СЗСТ и экзогенным аллергическим альвеолитом. Альфа-токоферол и пентоксифиллин получали только больные саркоидозом (89,2% и 61,5% соответственно); плазмаферез был проведен у больных с ИЗЛ установленной этиологии (26,1%) и с ИИП (12,5%). Иммуносупрессивная терапия цитостатиками в сочетании с преднизолоном (изначально или при снижении дозы преднизолона) применялась у 1 больного неспецифической интерстициальной пневмонией и у 8 пациентов с ИЗЛ на фоне СЗСТ: метотрексат — у 2, D-пеницилламин — у 1, азатиоприн — у 2, гидроксихлорохин — у 1, микофенолат — у 1, хлорамбуцил — у 1.

Эффективность лечения оценивали по клинической и рентгенологической картине. Наилучшие результаты получены у больных саркоидозом, тогда как у 4 (21,1%) из 19 пациентов с ИИП и 2 (16,7%) пациентов с ИЗЛ на фоне СЗСТ наблюдалось прогрессирующее течение заболевания (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование продемонстрировало актуальность изучения особенностей диагностики и лечения ИЗЛ в условиях крупной многопрофильной больницы. Отмечено, что саркоидоз является наиболее частым ИЗЛ, в большинстве случаев имеет доброкачественное течение и не требует гормональной терапии. Больные саркоидозом были более молодыми, у них наиболее часто (72,3%) диагноз был подтвержден гистологическими методами.

В России структура интерстициальных заболеваний легких представлена в единичных публикациях [5–7]. Распределение ИЗЛ по нозологиям в нашем исследовании было сходным с тем, которое установлено в Городской клинической больнице № 1 им. А.Н. Кабанова (г. Омск): на первом месте также был саркоидоз, за которым следовали идиопатический легочный фиброз и заболевания, связанные с аутоиммунными процессами [5]. Доминирование саркоидоза в нашей клинике обусловлено, по-видимому, более высокой естественной распространенностью этого ИЗЛ в общей популяции [8] и тем, что в Татарстане хорошо отработан алгоритм диагностики данного заболевания и наблюдения пациентов с ним [9].

Мы обнаружили, что в процессе диагностики и лечения ИЗЛ на догоспитальном этапе врачи сталкиваются с трудностями и допускают некоторые ошибки. Высокая частота диагностических ошибок сопоставима с данными отечественных ученых [10, 11]. Очевидно недостаточное внимание к исследованию функции внешнего дыхания, которая сразу позволяет определить тип нарушений (обструктивный или рестриктивный), в соответствии с которым сужается перечень нозологий для дифференциальной диагностики. Фтизиатрическая настороженность и туберкулинодиагностика имели место при саркоидозе и были явно недостаточными при других ИЗЛ. В некоторых случаях антибактериальные препараты или короткие курсы глюкокортикостероидов были назначены без показаний. В то же время дальнейшие действия врачей РКБ МЗ РТ соответствовали современным подходам к лечению ИЗЛ, изложенным в национальном руководстве по респираторной патологии [12].

Таблица 2 / Table 2

Лабораторные и спирометрические данные пациентов с впервые выявленными интерстициальными заболеваниями легких
Laboratory and spirometric characteristics of patients with newly diagnosed interstitial lung diseases

Показатели / Parameters	Пациенты с саркоидозом / Sarcoidosis patients (n = 65)	Пациенты с идиопатическими интерстициальными пневмониями / Patients with idiopathic interstitial pneumonia (n = 24)	Пациенты с интерстициальными заболеваниями легких установленной этиологии / Patients with interstitial lung diseases of known etiology (n = 23)
Средняя скорость оседания эритроцитов, мм/ч / Average sedimentation rate, mm/h	16,4 ± 1,7	25,1 ± 3,9	31,6 ± 4,1
Среднее число лейкоцитов, ×10 ⁹ /л / Average WBC count, ×10 ⁹ /L	6,4 ± 0,3	9,3 ± 0,6	8,6 ± 0,7
Средний уровень гемоглобина, г/л / Average Hb, g/L	131,3 ± 2,1	128,7 ± 4,3	131,6 ± 3,3
Средний уровень циркулирующих иммунных комплексов, у. е. / Average circulating immune complex, units	176,8 ± 35,6 (n = 6)	227,1 ± 49,9 (n = 17)	202,2 ± 29,4 (n = 14)
Доля пациентов с уровнем циркулирующих иммунных комплексов > 130 у. е. / Patients with circulating immune complex of > 130 units, n (%)	5 (83,3)	13 (76,5)	11 (78,6)
Средний уровень С-реактивного белка, мг/л / Average C-reactive protein, mg/L	9,9 ± 3,5 (n = 15)	20,7 ± 7,6 (n = 18)	28,2 ± 12,6 (n = 18)
Доля пациентов с уровнем С-реактивного белка > 6 мг/л / Patients with C-reactive protein of > 6 mg/L, n (%)	6 (40)	7 (38,9)	8 (44,4)

торной медицине [1]. Многопрофильность РКБ МЗ РТ обеспечила сокращение сроков этапной маршрутизации (благодаря

трехуровневой системе оказания помощи) и срока постановки диагноза (благодаря участию смежных специалистов).

Таблица 3 / Table 3

Параметры функции внешнего дыхания у пациентов с впервые выявленными интерстициальными заболеваниями легких
Respiratory function characteristics of patients with newly diagnosed interstitial lung diseases

Показатели / Parameters	Пациенты с саркоидозом / Sarcoidosis patients (n = 38)	Пациенты с идиопатическими интерстициальными пневмониями / Patients with idiopathic interstitial pneumonia (n = 19)	Пациенты с интерстициальными заболеваниями легких установленной этиологии / Patients with interstitial lung diseases of known etiology (n = 14)
Форсированная жизненная емкость легких, л / Forced vital respiratory capacity, L	3,82 ± 0,2	2,4 ± 0,2	1,89 ± 0,2
Форсированная жизненная емкость легких / Forced vital respiratory capacity, %	97,7 ± 3,0	75,4 ± 3,6	69,8 ± 6,0
Объем форсированного выдоха в 1-ю секунду, л / Forced expiratory volume during first second, L	3,08 ± 0,18	1,9 ± 0,1	1,56 ± 0,1
Объем форсированного выдоха в 1-ю секунду / Forced expiratory volume during first second, %	97,2 ± 3,3	75,3 ± 0,1	69,2 ± 5,8
Индекс Тиффно / Tiffeneau index, %	82,3 ± 1,1	80,9 ± 2,4	74,6 ± 3,9
Диффузионная способность легких / Diffusing lung capacity, %	78,6 ± 2,8 (n = 5)	61,2 ± 7,7 (n = 9)	74,9 ± 5,6 (n = 13)
Доля пациентов с диффузионной способностью легких < 80% / Patients with diffusing lung capacity of < 80%, n (%)	3 (60)	6 (66,7)	7 (53,8)

Таблица 4 / Table 4

Эффективность лечения больных с впервые выявленными интерстициальными заболеваниями легких
Therapy efficiency in patients with newly diagnosed interstitial lung diseases

Показатели / Parameters	Пациенты с саркоидозом / Sarcoidosis patients (n = 49)	Пациенты с идиопатическими интерстициальными пневмониями / Patients with idiopathic interstitial pneumonia (n = 19)	Пациенты с интерстициальными заболеваниями легких установленной этиологии / Patients with interstitial lung diseases of known etiology (n = 18)
Длительность наблюдения, мес / Follow-up duration, months	9,2 ± 0,7	7,6 ± 1,0	6,6 ± 1,4
Результаты лечения / Therapy results, n (%):			
• отсутствие клинических изменений / no clinical changes	21 (42,9)	5 (26,3)	6 (33,3)
• клиническое улучшение / clinical improvements	28 (57,1)	9 (47,4)	9 (50,0)
• клиническое ухудшение / clinical deterioration	0	5 (26,3)	3 (16,7)
• отсутствие динамики рентгенографической картины / no dynamics in X-ray pattern	7 (14,3)	9 (47,4)	8 (44,4)
• отрицательная динамика рентгенографической картины / negative dynamics in X-ray pattern	2 (4,1)	4 (21,1)	2 (11,1)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ ведения больных с интерстициальными заболеваниями легких показал, что в условиях ведущего многопрофильного учреждения — Республиканской клинической больницы Министерства здравоохранения Республики Татарстан —

имеются все условия для качественной диагностики и лечения сложных и редких неинфекционных заболеваний легких. Развитие этого направления специализированной помощи позволит сократить время до постановки окончательного диагноза и начала адекватного лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чучалин А.Г., ред. Респираторная медицина: руководство. М.: Литтерра; 2017. Т. 3. 464 с. [Chuchalin A.G., ed. Respiratory medicine: manual. M.: Litterra; 2017. V. 3. 464 p. (in Russian)]
2. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Демура С.А., Илькович М.М. и др. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации. Пульмонология. 2016; 26(4): 399–421. [Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Demura S.A., Il'kovich M.M. et al. Diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Federal Guidelines. Pulmonology. 2016; 26(4): 399–421. (in Russian)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419
3. Olson A.L., Gifford A.H., Inase N., Fernández Pérez E.R., Suda T. The epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis and interstitial lung diseases at risk of a progressive-fibrosing phenotype. Eur. Respir. Rev. 2018; 27(150): pii: 180077. DOI: 10.1183/16000617.0077-2018
4. Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M., King T.E. Jr, Lynch D.A., Nicholson A.G. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013; 188(6): 733–48. DOI: 10.1164/rccm.201308-1483ST
5. Петров Д.В., Овсянников Н.В., Капралов Э.А., Капустьян О.В. Интерстициальные заболевания легких: точка зрения практического врача. Практическая пульмонология. 2014; 1: 34–8. [Petrov D.V., Ovsyannikov N.V., Kapralov E.A., Kapustyan O.V. Interstitial lung diseases: practitioner's point of view. Practical Pulmonology. 2014; 1: 34–8. (in Russian)]
6. Болотова Е.В., Шульженко Л.В., Порханов В.А. Ошибки в диагностике интерстициальных заболеваний легких на догоспитальном этапе. Пульмонология. 2015; 25(1): 41–4. [Bolotova E.V., Shulzhenko L.V., Porkhanov V.A. Faulty pre-hospital diagnostics of interstitial lung diseases. Pulmonology. 2015; 25(1): 41–4. (in Russian)]
7. Нашатырева М.С., Трофименко И.Н., Черняк Б.А. Структура и клиническая характеристика интерстициальных заболеваний легких по данным регистра (Иркутск). Пульмонология. 2017; 27(6): 740–7. [Nashatyreva M.S., Trofimenko I.N., Chernyak B.A. Structure and clinical characteristics of interstitial lung diseases in the region (Irkutsk). Pulmonology. 2017; 27(6): 740–7. (in Russian)]
8. Визель А.А., Визель И.Ю., Амиров Н.Б. Эпидемиология саркоидоза в Российской Федерации. Вестник современной клинической медицины. 2017; 10(5): 66–73. [Vizel A.A., Vizel I.Yu., Amirov N.B. Sarcoidosis epidemiology in the Russian Federation. Journal of Modern Clinical Medicine. 2017; 10(5): 66–73. (in Russian)]
9. Визель А.А., Булашова О.В., Амиров Н.Б., Дмитриев Е.Г., Казаков И.М., Исламова Л.В. и др. Интегральная модель диагностики и наблюдения больных саркоидозом в современных условиях. Пульмонология. 2003; 3: 74–9. [Vizel A.A., Bulashova O.V., Amirov N.B., Dmitriev E.G., Kazakov I.M., Islamova L.V. et al. Integral diagnosis and monitoring model for sarcoidosis patients in the current settings. Pulmonology. 2003; 3: 74–9. (in Russian)]
10. Шмелев Е.И. Дифференциальная диагностика интерстициальных болезней легких. Consilium Medicum. 2003; 5(4): 176–81. [Shmelev E.I. Differential diagnostics of interstitial lung diseases. Consilium Medicum. 2003; 5(4): 176–81. (in Russian)]
11. Илькович М.М., ред. Интерстициальные и орфанные заболевания легких. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 560 с. [Ilkovich M.M., ed. Interstitial and orphan lung diseases. M.: GEOTAR-Media; 2016. 560 p. (in Russian)]

Поступила / Received: 25.04.2020

Принята к публикации / Accepted: 26.06.2020

Рациональная антибактериальная терапия респираторных инфекций в реальной практике

О.В. Фесенко¹, А.И. Синопальников¹, А.А. Янина², Г.М. Токмулина³

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

² ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

³ Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель статьи: описать принципы рациональной антибактериальной терапии респираторных инфекций в реальной практике.

Основные положения. Продолжающийся рост устойчивости возбудителей инфекционных заболеваний и резкое уменьшение количества новых антибиотиков делает одной из актуальных проблем современной медицины рациональную антибиотикотерапию. На основании анализа современных федеральных рекомендаций по ведению инфекционных заболеваний дыхательных путей и разбора конкретных клинических примеров в статье рассматриваются принципы антибактериальной терапии респираторных инфекций.

Заключение. Основными принципами успешной антимикробной терапии являются точное установление диагноза, выбор стартового антибиотика с учетом возбудителя, участвующего в развитии заболевания, уровня резистентности в стране и регионе, а также индивидуальных факторов риска инфицирования резистентными возбудителями; соблюдение точной дозировки препарата; корректная оценка эффективности и продолжительности антимикробной терапии.

Ключевые слова: респираторные инфекции, антибактериальная терапия, резистентность, рациональное применение антибиотиков.

Вклад авторов: Фесенко О.В. — написание текста рукописи; Синопальников А.И. — подбор источников; Янина А.А. — обследование пациентов; Токмулина Г.М. — обследование и лечение пациентов.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Фесенко О.В., Синопальников А.И., Янина А.А., Токмулина Г.М. Рациональная антибактериальная терапия респираторных инфекций в реальной практике. Доктор.Ру. 2020; 19(5): 67–73. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-67-73

Sustainable Antibacterial Management of Respiratory Infections in Actual Practice

O.V. Fesenko¹, A.I. Sinopalnikov¹, A.A. Yanina², G.M. Tokmulina³

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education at the Ministry of Health of the Russian Federation; Bld. 1, 2/1 BARRIKADNAYA Str., Moscow, Russian Federation 125993

² S.P. Botkin Municipal Clinical Hospital of Moscow Department of Public Health; 5 2-Y Botkinskiy Proyezd, Moscow, Russian Federation 125284

³ N.V. Sklifosovskiy Clinical Medicine Institute, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya Str., Moscow, Russian Federation 119435

ABSTRACT

Objective of the Review: to describe the principles of sustainable antibacterial therapy of respiratory infections in actual practice.

Key Points. Continuous increase in infectious agents' resistance and dramatic reduction in the number of novel antibiotics make sustainable antibiotics therapy one of the burning issues of the contemporary medicine. Analysis of the current federal recommendations on management of respiratory infections and case studies are used in the article to discuss the principles of antibacterial therapy of respiratory infections.

Conclusion. The key principles of a successful antimicrobial therapy are accurate diagnosis, selection of a starting antibiotic agent depending on the causative agent, the rate of resistivity in the country and region, and individual risk factors for infection with resistant agents; accurate drug dosing; adequate efficiency and antimicrobial therapy duration assessment.

Keywords: respiratory infections, antibacterial therapy, resistivity, sustainable use of antibiotics.

Contributions: Fesenko, O.V. — manuscript preparation; Sinopalnikov, A.I. — selection of sources; Yanina, A.A. — patient examination; Tokmulina, G.M. — patient examination and management.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Fesenko O.V., Sinopalnikov A.I., Yanina A.A., Tokmulina G.M. Sustainable Antibacterial Management of Respiratory Infections in Actual Practice. Doctor.Ru. 2020; 19(5): 67–73. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-67-73

Фесенко Оксана Вадимовна (автор для переписки) — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. E-mail: ofessenko@mail.ru (Окончание на с. 68.)



Обзор



Review

ВВЕДЕНИЕ

Современная терапия респираторных инфекций немыслима без назначения антибактериальных препаратов. Однако, несмотря на наличие в арсенале врачей большого количества лекарственных средств, активных в отношении практически всех патогенных микроорганизмов, выбор антимикробного препарата в конкретной клинической ситуации нередко вызывает у врача много вопросов. Это объясняется невозможностью в большинстве случаев этиологической расшифровки инфекционного процесса, меняющимися представлениями об этиологии инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей, ростом резистентности микроорганизмов. Затрудняют выбор антибиотика в ряде случаев и недостаточные знания практикующих врачей об особенностях фармакокинетики, спектрах антимикробной активности и токсичности современных антибактериальных препаратов. Согласно некоторым международным исследованиям, более 60% назначений антибиотиков производится необоснованно или нерационально [1–3].

Ниже будут рассмотрены принципы, которые должны помочь врачу быстро принять решение при выборе эффективной антибактериальной терапии.

УСТАНОВЛЕНИЕ ТОЧНОГО ДИАГНОЗА

Основное показание для назначения антибиотиков — бактериальное воспаление.

Серьезной проблемой терапии инфекций верхних и нижних дыхательных путей является неоправданно частое назначение антимикробных препаратов без соответствующих показаний, в первую очередь их применение при вирусных инфекциях. Распространенность респираторных инфекций неуклонно растет с каждым годом, что обуславливает частую обращаемость пациентов к врачам разных специальностей. По данным отечественных и зарубежных источников, взрослый пациент переносит до 2–3 эпизодов в год так называемых простуд [4, 5].

Развитию заболеваний способствуют стресс, снижение иммунитета и неблагоприятная эпидемиологическая обстановка, особенно в холодное время года, а также хроническая фоновая патология. Большинство острых заболеваний имеет вирусное происхождение, переносится пациентом достаточно легко и при адекватной терапии заканчивается благополучно [6].

Ошибки могут быть вызваны как неправильной трактовкой симптоматики (врач принимает ОРВИ за бактериальную инфекцию), так и стремлением не допустить бактериального осложнения вирусной инфекции. Антибиотики не предотвращают бактериальную суперинфекцию, более того, они способствуют селекции более агрессивных патогенов и развитию нежелательных побочных явлений. Нерациональное использование антибактериальной терапии имеет серьезные последствия [7].

ЗНАНИЕ ЭТИОЛОГИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Если бактериальная этиология заболевания высоковероятна, то вторым шагом является выбор препарата, активного

в отношении потенциального возбудителя инфекционного заболевания. В подавляющем большинстве случаев антимикробная терапия назначается эмпирически, т. е. возбудитель и его чувствительность к антибиотикам не устанавливаются.

Спектр антимикробной активности препарата должен включать большинство вероятных бактериальных возбудителей инфекции данной локализации. В случае бактериальной инфекции дыхательных путей препарат должен проявлять активность в отношении наиболее частых возбудителей (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*).

Пневмококк (*S. pneumoniae*) — самый распространенный бактериальный возбудитель респираторных инфекций. Во всем мире заболевания, вызываемые пневмококками, представляют собой одну из серьезнейших проблем для общественного здравоохранения. К настоящему времени выделено более 90 различных серотипов (иммунологических вариантов) пневмококков. Все они потенциально патогенны, тяжелые инфекции вызывают примерно два десятка из них. По статистике, до 70% всех пневмоний, около 25% средних отитов, 5–15% гнойных менингитов, около 3% эндокардитов вызываются пневмококком [8–10].

Гемофильная палочка (*H. influenzae*) длительное время считалась возбудителем гриппа, так как инфекция, вызываемая этим патогеном, наиболее часто протекает в форме ринофарингита или ОРВИ без специфических особенностей, что и обусловило название микроорганизма. Но *H. influenzae* способна вызывать и тяжелые заболевания (пневмонии, обострения ХОБЛ, синусит, менингит, сепсис) [11].

M. catarrhalis участвует в развитии респираторных инфекций, особенно у детей. Возбудитель часто присутствует в комбинации с гемофильной палочкой и пневмококком. Это второй по частоте возбудитель бактериальных обострений ХОБЛ [12].

β -гемолитический стрептококк группы А (пиогенный стрептококк, *S. pyogenes*) становится причиной множества заболеваний, таких как ангина, фарингит, скарлатина, рожистое воспаление, паратонзиллярный абсцесс, флегмона шеи, сепсис, отит, менингит, стрептодермия, ревматизм, гломерулонефрит [13].

УЧЕТ УРОВНЯ УСТОЙЧИВОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЯ В СТРАНЕ И РЕГИОНЕ

Основным ограничением эффективности антимикробных препаратов является способность микроорганизмов формировать резистентность (устойчивость) к их действию. Этот естественный процесс многократно ускоряется при необоснованном и избыточном применении антибиотиков в качестве средств профилактики и самолечения. Угроза формирования и распространения антибактериальной резистентности была осознана научным сообществом практически сразу же после появления первых антибиотиков, однако в течение многих лет проблема решалась за счет разработки и внедрения новых препаратов, преодолевающих устойчивость [14]. По некоторым прогнозам, потери, ассоциированные с антибиотикорезистентностью,

Синопальников Александр Игоревич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. E-mail: aisygn@list.ru

Янина Анастасия Александровна — врач-рентгенолог ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ». 125284, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5. E-mail: darkcherry-a55@mail.ru

Токмулина Галия Маликовна — к. м. н., доцент кафедры поликлинической терапии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: tokmulinagalia@mail.ru (Окончание. Начало см. на с. 67.)

к 2050 г. составят около 100 трлн долларов США. Еще более пугающими выглядят потери человеческих жизней — до 10 млн в год [15].

Важной проблемой, связанной с возбудителями внебольничных инфекций дыхательных путей, в течение последних 10 лет в РФ является устойчивая тенденция увеличения доли резистентных штаммов пневмококков к β-лактамам и макролидам. Так, чувствительность пневмококков к пенициллину в последние годы снизилась до 96,3%, к цефтриаксону — до 91,9%. Согласно информации, полученной с помощью открытой онлайн-платформы анализа данных по резистентности к антибиотикам (AMRmap), в настоящее время в России при внебольничных инфекциях устойчивость пневмококков (как основного бактериального возбудителя инфекций дыхательных путей) к современным макролидам уже превышает 30% [16].

Основной механизм резистентности *H. influenzae* связан с продукцией β-лактамаз, гидролизующих аминопенициллины. Как показывает одно из последних исследований, уровень устойчивости к аминопенициллинам среди клинических штаммов *H. influenzae* в РФ составляет 19% [17].

В настоящее время подавляющее большинство клинических изолятов *M. catarrhalis* продуцируют β-лактамазы, которые ингибируются клавулановой кислотой [18].

Роль индивидуальных факторов риска инфицирования резистентным возбудителем

Микробный пейзаж внебольничных инфекций может включать индивидуальные устойчивые штаммы микроорганизмов. Именно поэтому при выборе того или иного антибиотика необходимо прогнозировать риски наличия резистентных патогенов. Методология такого прогнозирования заключается в стратификации пациентов по факторам риска. Ключевыми параметрами стратификации выступают прием антибиотиков в течение последних 3 месяцев и наличие сопутствующей патологии. Такой подход позволяет изначально сделать выбор в пользу препаратов, способных преодолеть возможные механизмы резистентности возбудителей [19].

Факторы риска инфицирования лекарственно-устойчивыми возбудителями [19]:

- прием антибиотиков в течение предшествующих 3 месяцев;
- госпитализация в течение предшествующих 3 месяцев;
- пребывание в домах длительного ухода;
- лечение в дневных стационарах поликлиник;
- контакт с детьми, посещающими дошкольные учреждения;
- иммунодепрессивные заболевания/состояния;
- множественная коморбидность;
- хронические заболевания органов дыхания (бронхиальная астма, ХОБЛ);
- СД;
- алкоголизм;
- лечение гемодиализом;
- недавние путешествия.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ

Первоначальная оценка эффективности терапии должна проводиться через 48–72 ч после начала лечения. Целесообразен телефонный контакт с пациентом на следующий день после начала терапии. Критериями эффективности в эти сроки

являются снижение температуры, уменьшение симптомов интоксикации и других проявлений (например, одышки). Если у пациента сохраняются высокая температура и интоксикация или симптоматика прогрессирует, лечение следует признать неэффективным. В этом случае необходимо пересмотреть тактику антибактериальной терапии и повторно оценить целесообразность госпитализации пациента [20].

До настоящего времени оптимальная длительность лечения пациентов с респираторными инфекциями остается предметом обсуждения. Например, при нетяжелой внебольничной пневмонии ключевым критерием отмены антибактериальной терапии считается стойкая нормализация температуры тела на протяжении 48–72 ч при положительной динамике других симптомов и отсутствии признаков клинической нестабильности. При таком подходе длительность лечения обычно не превышает 7 дней.

К критериям адекватности антибактериальной терапии эксперты относят стойкое снижение температуры тела ≤ 37,2 °С, отсутствие симптомов интоксикации, дыхательной недостаточности (частота дыхательных движений (ЧДД) менее 20/мин), гнойной мокроты; положительную динамику показателей периферической крови (количество лейкоцитов в крови < 10 × 10⁹/л, нейтрофилов < 80%, юных форм < 6%), а также отсутствие отрицательной динамики на рентгенограмме [20].

Сохранение отдельных клинических, лабораторных или рентгенологических признаков пневмонии не является абсолютным показанием к продолжению антибактериальной терапии или ее модификации. В подавляющем большинстве случаев их разрешение происходит самостоятельно или под влиянием симптоматической терапии. Длительно сохраняющийся субфебрилитет не является признаком бактериальной инфекции.

Рентгенологические проявления при пневмонии разрешаются медленнее клинических симптомов, поэтому контрольная рентгенография грудной клетки не может служить критерием для определения длительности антибактериальной терапии. Вместе с тем при длительно сохраняющейся клинической, лабораторной и рентгенологической симптоматике необходимо провести дифференциальную диагностику с такими заболеваниями, как рак легкого, туберкулез, застойная сердечная недостаточность и др. [21].

СООТВЕТСТВИЕ ПРОВОДИМОЙ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ КЛИНИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ

Наибольшее количество антимикробных препаратов назначается врачами первичного звена, прежде всего для лечения острых респираторных инфекций. Поэтому определяющие составляющие сдерживания антибиотикорезистентности — ограничение потребления антибиотиков в амбулаторной практике и рационализация их использования. Этому способствует в не малой степени как обучение врачей первичного звена здравоохранения основам рационального применения антибиотиков, так и неукоснительное соблюдение врачами рекомендаций по выбору антибиотика с учетом ситуации с антибиотикорезистентностью в стране и регионе, сопутствующей патологии, оценки у пациента риска инфекции, вызванной антибиотикорезистентными возбудителями, а также определение адекватного дозирования антибиотика.

Согласно Федеральному закону № 489-ФЗ от 25.12.2018 г. «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона

«Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций», клинические рекомендации, утвержденные Минздравом РФ, являются обязательными при оказании медицинской помощи населению. Оценка качества лечения напрямую зависит от степени выполнения клинических рекомендаций. Клинические рекомендации разрабатываются национальной профессиональной некоммерческой организацией, утвержденной для этих целей, и одобряются научным советом. Минздрав определил перечень заболеваний, по которым должны быть разработаны (или пересмотрены) клинические рекомендации.

Так, Российское респираторное общество — профессиональная организация, определенная для разработки клинических рекомендаций по внебольничным пневмониям, ХОБЛ, бронхиальной астме. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов утверждена Минздравом РФ в качестве разработчика клинических рекомендаций по ЛОР-болезням. Информация о действующих клинических рекомендациях расположена на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации [22].

В рекомендациях последнего пересмотра отмечается изменение парадигмы антибактериальной терапии внебольничных инфекций нижних дыхательных путей и ЛОР-органов. Так, макролиды потеряли позиции стартовых препаратов в подавляющем большинстве случаев. Они могут быть рекомендованы при непереносимости пациентом β-лактамов антибиотиков или при подозрении на инфекцию, вызванную атипичными возбудителями.

Во всем мире отмечается неуклонный рост резистентности бактериальных возбудителей к незащищенным амипенициллинам. К настоящему времени эти препараты утратили свое значение в лечении многих инфекций, в этиологической структуре которых преобладают бактерии с высоким уровнем вторичной резистентности, прежде всего за счет продукции β-лактамаз. Это объясняется тем, что амипенициллины, как и природные пенициллины, подвержены гидролизу всеми известными β-лактамазами. Незащищенные

амипенициллины могут рассматриваться в качестве препаратов стартовой терапии только у пациентов без факторов риска инфицирования лекарственно-устойчивыми возбудителями [23–27].

В клинических рекомендациях по лечению пневмонии у взрослых и детей отсутствуют некоторые пероральные цефалоспорины III поколения (цефиксим, цефтибутен). ВОЗ не рекомендует использовать данные антибиотики для лечения респираторных инфекций. Это обусловлено низкой активностью указанных препаратов в отношении главного возбудителя респираторных инфекций — пневмококка. Согласно заключению Европейского комитета по тестированию антимикробной чувствительности, все штаммы пневмококка могут оцениваться как резистентные к цефиксиму, поэтому определение чувствительности пневмококка к цефиксиму не рекомендуется [28, 29].

В рекомендациях по лечению респираторных инфекций важное место занимает амоксициллин/клавуланат. Этот препарат успешно используется в клинической практике на протяжении почти 40 лет. За этот период он надежно доказал свою высокую эффективность и безопасность у детей и взрослых.

Препарат обладает высокой стабильной активностью в отношении основных бактериальных возбудителей инфекций респираторной системы и ЛОР-органов: *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, анаэробов (табл. 1). Амоксициллин/клавуланат — препарат выбора у больных с факторами риска инфицирования лекарственно-устойчивыми возбудителями и/или высокой вероятностью участия β-лактамаз-продуцирующих возбудителей [23–29].

Приведем два клинических примера, иллюстрирующих роль амоксициллина/клавуланата в лечении респираторных инфекций.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Пациент Т., 59 лет, обратился к врачу-терапевту с жалобами на повышение температуры тела до 37,8 °С, кашель с желтой мокротой, слабость.

Из анамнеза известно, что заболел остро 4 дня назад, когда отметил повышение температуры тела до 37,5 °С.

Таблица 1 / Table 1

Амоксициллин/клавуланат (Амоксиклав) обладает высокой активностью в отношении основных возбудителей респираторных инфекций [28]

Amoxicillin/ clavulanate (Amoxiclav) is highly potent against major causative agents of respiratory infections [28]

Возбудители / Pathogens	Амоксициллин/клавуланат / Amoxicillin/clavulanate	Амоксициллин / Amoxicillin	Цефиксим / Cefixime	Азитромицин / Azithromycin
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (ППП / PRP)	++	++	0	++
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (ПЧП / PSP)	+++	+++	++	+++
<i>Haemophilus influenzae</i>	+++	++	+++	++
<i>Moraxella catarrhalis</i>	+++	0	+++	++
<i>Streptococcus pyogenes</i>	+++	+++	+++	+++
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	++	0	+++	0
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	+++	0	0	++

Примечание: +++ — высокая активность, ++ — хорошая активность, 0 — отсутствие клинически значимой активности, ППП — пенициллин-резистентные пневмококки, ПЧП — пенициллин-чувствительные пневмококки, MSSA — метициллин-чувствительные *Staphylococcus aureus*.

Note: +++ — high potency, ++ — moderate potency, 0 — no clinical potency, PRP — penicillin-resistant pneumococci, PSP — penicillin-susceptible pneumococci, MSSA — methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*.

Самостоятельно принимал жаропонижающие препараты, однако температура не снижалась. Через 2 дня присоединились кашель и боль в грудной клетке слева при глубоком дыхании.

Пациент не курит, алкоголем не злоупотребляет. Профессиональных вредностей нет. Аллергоанамнез не отягощен.

В анамнезе: АГ и СД 2 типа (постоянно принимает глибенкламид).

При осмотре: состояние средней тяжести, температура тела — 37,5 °С. ЧДД — 20/мин. При перкуссии незначительное притупление перкуторного звука в нижних отделах левого легкого. Дыхание везикулярное, слева в нижних отделах несколько ослаблено, там же выслушивается крепитация. Сатурация — 96%.

Тоны сердца приглушены, ритмичные. ЧСС — 78 уд/мин, АД — 130/80 мм рт. ст.

Клинический анализ крови: лейкоциты — $10,7 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы сегментоядерные — 70%, нейтрофилы палочкоядерные — 4%, СОЭ — 28 мм/ч.

Биохимический анализ крови: глюкоза — 4,5 ммоль/л, СРБ — 115 мг/л, общий белок — 76 мг/л, креатинин — 81 мкмоль/л.

Анализ мочи без особенностей.

При рентгенографии органов грудной клетки на фоне нормального легочного рисунка в нижних отделах левого легкого выявлено затенение (инфильтрация) легочной ткани (рис. 1).

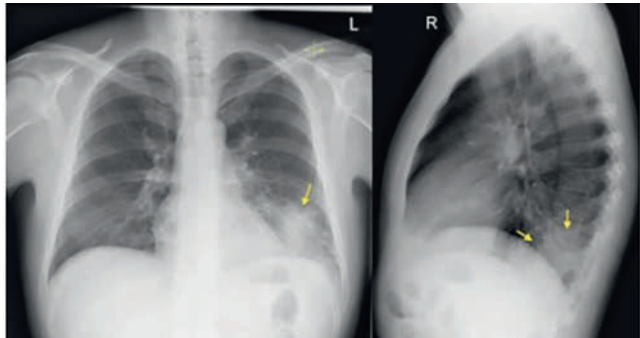
Данные анамнеза, осмотра и выполненного обследования позволили установить диагноз: *Внебольничная пневмония нижней доли левого легкого нетяжелого течения неуточненной этиологии.*

Основываясь на рекомендациях по ведению лиц с внебольничной пневмонией и учитывая наличие у больного СД, являющегося фактором риска инфицирования лекарствен-

Рис. 1. Рентгенограмма пациента Т. при первичном обращении в прямой и боковой проекции.

Иллюстрации Яниной А.А.

Fig. 1. Patient T. X-ray image at first visit: frontal and lateral view. Illustrations by A. A. Yanina



но-устойчивым возбудителем пневмонии, врач назначил пациенту принимать в течение 7 дней амоксициллин/клавуланат (Амоксиклав® Квиктаб) в дозе 1000 мг 2 раза в день (табл. 2) [22].

При осмотре через 3 дня отмечено улучшение состояния больного. Нормализовалась температура тела, исчезли слабость и боль в грудной клетке при дыхании, прекратился кашель. При аускультации некоторое ослабление дыхания слева в нижних отделах.

При рентгенографии органов грудной клетки, выполненной через 14 дней, отсутствовала инфильтрация на фоне некоторого усиления легочного рисунка, корни легких структурно, синусы свободны (рис. 2).

Пациенту рекомендованы наблюдение участковым терапевтом, эндокринологом, пульмонологом в течение года, вакцинация против гриппа, пневмококка.

Таблица 2 / Table 2

Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у взрослых [22]

Antibacterial therapy of community-acquired pneumonia in adults [22]

Группы / Groups	Ключевые возбудители / Major causative agents	Препараты (пероральный прием) / Medicines (oral administration)
Пациенты без сопутствующих заболеваний ¹ , не принимали антибиотики ² ≤ 3 мес / Patients without comorbidities ¹ , no previous antibiotics ² ≤ 3 months	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>	Препарат выбора — амоксициллин. / Treatment of choice: amoxicillin. Альтернативный препарат — макролид ³ / Alternative treatment: macrolide ³
Пациенты с сопутствующими заболеваниями ¹ и/или принимали антибиотики ² ≤ 3 мес / Patients with comorbidities ¹ and/or previous antibiotics ² ≤ 3 months	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Препараты выбора — амоксициллин/клавуланат или другой ингибиторозащитный аминопенициллин. / Treatment of choice: amoxicillin/ clavulanate or other inhibitor-protected aminopenicillins. Альтернативные препараты — «респираторный» хинолон, цефдиторен / Alternative treatments: “respiratory” quinolone, cefditoren

¹ Хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, цирроз печени, алкоголизм, наркомания, истощение.

² Прием ≥ 2 дней.

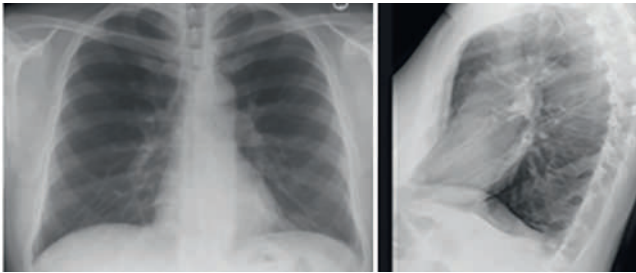
³ Нецелесообразно использование в регионах с уровнем резистентности > 25% (Москва, Санкт-Петербург).

¹ Chronic obstructive pulmonary disease, diabetes mellitus, chronic cardiac failure, chronic renal disease, hepatic cirrhosis, alcoholism, drug addiction, exhaustion.

² Administration: ≥ 2 days.

³ Not feasible for regions with resistivity of over 25% (Moscow, St. Petersburg).

Рис. 2. Рентгенограмма пациента Т. в прямой и боковой проекции после проведенного курса лечения. *Иллюстрации Яниной А.А.*
 Fig. 2. Patient T. X-ray image at first visit (frontal and lateral view) after therapy. *Illustrations by A. A. Yanina*



КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Пациент К., 53 лет, по профессии строитель-монтажник, обратился к врачу-терапевту с жалобами на сильную одышку, усиливающуюся при минимальной нагрузке, постоянный кашель, отделение мокроты зеленого цвета, слабость.

Из анамнеза известно, что кашель с небольшим количеством мокроты беспокоит больного на протяжении 25 лет, в течение 15 лет отмечает одышку при привычных физических нагрузках. Около 10 лет назад диагностирована ХОБЛ (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду — 55%). Пациенту были рекомендованы ингаляции пролонгированного М-холинолитика. Ухудшения самочувствия отмечает 2–3 раза в год. Они проявляются усилением кашля, увеличением количества мокроты.

Настоящее ухудшение состояния началось 4 дня назад после переохлаждения, когда отметил резкое усиление одышки, кашель, отделение вязкой мокроты желто-зеленого цвета, слабость, снижение аппетита.

Пациент курит около 35 лет по 1,5–2 пачки в день. Имеет профессиональные вредности (работа на холоде, контакт с красками, растворами, строительными материалами).

При осмотре: состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски, повышенной влажности.

Температура тела — 37,5 °С. Бочкообразная форма грудной клетки. Передне-задний размер грудной клетки увеличен. Вспомогательные мышцы участвуют в акте дыхания. ЧДД — 26/мин. При перкуссии коробочный звук над всей поверхностью грудной клетки. При аускультации дыхание значительно ослаблено над всеми отделами, выслушиваются сухие свистящие и жужжащие хрипы. Сатурация — 95%. Тоны сердца приглушены, ЧСС — 90 в мин, АД — 145/80 мм рт. ст.

Клинический анализ крови: гемоглобин — 17,8 г/л, лейкоциты — $10,5 \times 10^9$ /л, (в формуле — без особенностей), тромбоциты — 332×10^9 /л, СОЭ — 21 мм/ч.

Анализ мокроты: нейтрофилы густо покрывают поле зрения.

При рентгенографии органов грудной клетки данные об очаговых или инфильтративных изменениях не получены.

У пациента диагностирована ХОБЛ, преимущественно бронхитический вариант, среднетяжелая степень бронхиальной обструкции, обострение.

Основываясь на рекомендациях по ведению лиц с ХОБЛ и учитывая степень бронхиальной обструкции, врач назначил пациенту на 10 дней амоксициллин/клавуланат (Амоксиклав Квиктаб) в дозе 1000 мг 2 раза в день (табл. 3).

При осмотре через 3 недели состояние больного существенно улучшилось. Нормализовалась температура тела. Сохраняется небольшая одышка при умеренной физической нагрузке. Мокрота приобрела светлую окраску, количество ее уменьшилось. В легких жужжащие хрипы отсутствуют, сохраняются единичные сухие.

Пациенту рекомендованы отказ от курения, вакцинация против гриппа, пневмококка, ингаляция «двойного» бронхолитика длительного действия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ведение пациентов с внебольничными инфекциями дыхательных путей должно соответствовать клиническим рекомендациям, утвержденным Минздравом РФ. Основными принципами успешной антимикробной терапии являются точное установление диагноза, выбор стартового антибиотика

Таблица 3 / Table 3

Антибактериальная терапия инфекционного обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [23]

Antibacterial therapy of infectious complications of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [23]

Тяжесть течения ХОБЛ / COPD severity	Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду / Forced expiratory volume during first second	Антибактериальные препараты / Antibacterials
ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения без факторов риска / Mild and moderate COPD without risk factors	> 50%	Амоксициллин. / Amoxicillin «Новые» макролиды (азитромицин, кларитромицин). / Novel macrolides (azithromycin, clarithromycin) Цефалоспорины III поколения / Generation III cephalosporins
ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения с факторами риска / Mild and moderate COPD with risk factors	> 50%	Амоксициллин/клавуланат. / Amoxicillin/ clavulanate «Респираторные» фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин) / “Respiratory” fluoroquinolones (moxifloxacin, levofloxacin)
ХОБЛ тяжелого течения / Severe COPD	30–50%	
ХОБЛ очень тяжелого течения / Extremely severe COPD	< 30%	Фторхинолоны (ципрофлоксацин)/«респираторные» фторхинолоны (левофлоксацин), одновременно возможно назначение антисинегнойных β-лактамов / Fluoroquinolones (ciprofloxacin)/ “respiratory” fluoroquinolones (levofloxacin); possibly in combination with antipseudomona β-lactams

с учетом возбудителя, участвующего в развитии заболевания, уровня резистентности в стране и регионе, а также индивидуальных факторов риска инфицирования резистентными

возбудителями; соблюдение точной дозировки препарата; корректная оценка эффективности и продолжительности антимикробной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Luyt C.-E., Bréchet N., Trouillet J.-L., Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Crit. Care.* 2014; 18(5): 480. DOI: 10.1186/s13054-014-0480-6
2. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. 2015. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763_eng.pdf?sequence=1 (дата обращения — 15.06.2020).
3. Machowska A., Stålsby Lundborg C. Drivers of irrational use of antibiotics in Europe. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2018; 16(1): 27. DOI: 10.3390/ijerph16010027
4. Dolin R. Common viral respiratory infections. In: Kasper D., Fauci A., Hauser S., Longo D., Jameson J.L., Loscalzo J. *Harrison's principles of internal medicine.* New York: McGraw-Hill Education; 2014.
5. Юшук Н.Д., Венгеров Ю.Я., ред. Инфекционные болезни. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 1047 с. [Yuschuk N.D., Vengerov Yu.Ya., eds. *Infectious diseases. National manual.* M.: GEOTAR-Media; 2010. 1047 p. (in Russian)]
6. Fendrick A.M., Monto A.S., Nightengale B., Sarnes M. The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163(4): 487–94. DOI: 10.1001/archinte.163.4.487
7. Козлов Р.С., Голуб А.В. Остановить темпы роста антибиотикорезистентности микроорганизмов сегодня — дать шанс на выживание человечества завтра. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2019; 4: 310–13. [Kozlov R.S., Golub A.V. To stop the progress of antimicrobial resistance today means to give a chance of mankind surviving tomorrow. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2019; 4: 310–13. (in Russian)]
8. O'Brien K.L., Wolfson L.J., Watt J.P., Henkle E., Deloria-Knoll M., McCall N. et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet.* 2009; 374(9693): 893–902. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61204-6
9. Kolditz M., Tesch F., Mocke L., Höffken G., Ewig S., Schmitt J. Burden and risk factors of ambulatory or hospitalized CAP: a population based cohort study. *Respir. Med.* 2016; 121: 32–8. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.10.015
10. Zhang Z., Chen M., Yu Y., Pan S., Liu Y. Antimicrobial susceptibility among *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* collected globally between 2015 and 2017 as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST). *Infect. Drug Resist.* 2019; 12: 1209–20. DOI: 10.2147/IDR.S203121
11. Giufrè M., Fabiani M., Cardines R., Riccardo F., Caporali M.G., D'Ancona F. et al. Increasing trend in invasive non-typeable *Haemophilus influenzae* disease and molecular characterization of the isolates, Italy, 2012–2016. *Vaccine.* 2018; 36(45): 6615–22. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.09.060
12. Liapikou A., Torres A. The clinical management of lower respiratory tract infections. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2016; 10(4): 441–52. DOI: 10.1586/17476348.2016.1156537
13. Atlas R.M. *Handbook of microbiological media.* CRC Press; 1997. 1946 p.
14. Harbarth S., Balkhy H.H., Goossens H., Jarlier V., Kluytmans J., Laxminarayan R. et al. Antimicrobial resistance: one world, one fight! *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* 2015; 4: 49. DOI: 10.1186/s13756-015-0091-2
15. Zumla A., Memish Z.A., Maeurer M., Bates M., Mwaba P., Al-Tawfiq J. et al. Emerging novel and antimicrobial-resistant respiratory tract infections: new drug development and therapeutic options. *Lancet Infect. Dis.* 2014; 14(11): 1136–49. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70828-X
16. Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Авраменко А.А., Эйдельштейн М.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. AMRmap: Интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2017; 19(2): 84–90. [Kuzmenkov A.Yu., Trushin I.V., Avramenko A.A., Edelstein M.V., Dekhnic A.V., Kozlov R.S. AMRmap: an online platform for monitoring antibiotic resistance. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2017; 19(2): 84–90. (in Russian)]
17. Torumkuney D., Mayanskiy N., Edelstein M., Sidorenko S., Kozhevin R., Morrissey I. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014–16 in Russia. *J. Antimicrob. Chemother.* 2018; 73 (suppl.5): v14–v21. DOI: 10.1093/jac/dky065
18. Dabernat H., Delmas C. Epidemiology and evolution of antibiotic resistance of *Haemophilus influenzae* in children 5 years of age or less in France, 2001–2008: a retrospective database analysis. *Eur. J. Clin. Microb. Infect. Dis.* 2012; 31(10): 2745–53. DOI: 10.1007/s10096-012-1623-9
19. Козлов Р.С., Зырянов С.К., Синопальников А.И., Рязанцев С.В., Стырт Е.А. Эмпирическая антибактериальная терапия инфекций дыхательных путей с учетом факторов риска резистентной флоры. Резолюция совета экспертов. Справочник полуклинического врача. 2018; 1: 28–32. [Kozlov R.S., Zyryanov S.K., Sinopalnikov A.I., Ryazantsev S.V., Styrt E.A. Empiric antibacterial therapy of respiratory infections depending on risks of resistivity. *Expert resolution. Ambulatory Guidance.* 2018; 1: 28–32. (in Russian)]
20. Чучалин А.Г., ред. Респираторная медицина: руководство. М.: Литтеппа; 2017. Т. 2. 544 с. [Chuchalin A.G., ed. *Respiratory medicine: manual.* M.: Litterra; 2017. V. 2. 544 p. (in Russian)]
21. Harris A.M., Hicks L.A., Qaseem A.; High Value Care Task Force of the American College of Physicians and for the Centers for Disease Control and Prevention. Appropriate antibiotic use for acute respiratory tract infection in adults: advice for high-value care from the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann. Intern. Med.* 2016; 164(6): 425–34. DOI: 10.7326/M15-1840
22. Рубрикатор клинических рекомендаций. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/> (дата обращения — 15.06.2020). [Clinical recommendations rubricator. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/> (Access date: 15/06/2020). (in Russian)]
23. Карнеева О.В., Поляков Д.П., Гуров А.В., Рязанцев С.В., Максимова Е.А., Казанова А.В. Клинические рекомендации. Острый средний острый. М.; 2016. 24 с. [Karneeva O.V., Polyakov D.P., Gurov A.V., Ryazantsev S.V., Maksimova E.A., Kazanova A.V. *Clinical recommendations. Acute otitis media.* M.; 2016. 24 p. (in Russian)]
24. Рязанцев С.В., Карнеева О.В., Гаращенко Т.И., Гуров А.В., Свистушкин В.М., Сапова К.И. и др. Клинические рекомендации. Острый синусит. М.; 2016. 30 с. [Ryazantsev S.V., Karneeva O.V., Garaschenko T.I., Gurov A.V., Svistushkin V.M., Sapova K.I. et al. *Clinical recommendations. Acute sinusitis.* M.; 2016. 30 p. (in Russian)]
25. Поляков Д.П., Карнеева О.В., Рязанцев С.В., Гаращенко Т.И., Гуров А.В., Казанова А.В. и др. Клинические рекомендации. Острый тонзиллофарингит. М.; 2016. 24 с. [Polyakov D.P., Karneeva O.V., Ryazantsev S.V., Garaschenko T.I., Gurov A.V., Kazanova A.V. et al. *Clinical recommendations. Acute tonsillopharyngitis.* M.; 2016. 24 p. (in Russian)]
26. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Авдеев С.Н., Тюрин И.Е., Руднов В.А. и др. Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония. М.; 2018. 88 с. [Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I., Kozlov R.S., Avdeev S.N., Tyurin I.E., Rudnov V.A. et al. *Clinical recommendations. Community-acquired pneumonia.* M.; 2018. 88 p. (in Russian)]
27. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И. и др. Федеральные клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. М.; 2016. 68 с. [Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S., Leschenko I.V., Ovcharenko S.I. et al. *Federal clinical recommendations. Chronic obstructive pulmonary disease.* M.; 2016. 68 p. (in Russian)]
28. Козлов Р.С., Дехнич А.В., ред. Справочник по антимикробной терапии. Вып. 2. Смоленск: МАКМАХ; 2010. 416 с. [Kozlov R.S., Dekhnic A.V., eds. *Antimicrobial therapy guide. Issue 2.* Smolensk: MAKMAH; 2010. 416 p. (in Russian)]
29. Веселов А.В. Амоксициллин/клавуланат: особенности фармакокинетики и фармакодинамики при терапии респираторных инфекций. *Практическая пульмонология.* 2008; 33–6. [Veselov A.V. Amoxicillin/clavulanate: pharmacokinetics and pharmacodynamics in acute respiratory infections. *Practical Pulmonology.* 2008; 33–6. (in Russian)]

Поступила / Received: 15.06.2020

Принята к публикации / Accepted: 06.07.2020



Новый подход к лечению бронхиальной астмы любой степени тяжести

А.А. Визель¹, И.Ю. Визель^{1, 2}, А.С. Белевский³

¹ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Казань

² ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; Россия, г. Москва

³ ФGAOU ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: рассмотреть данные литературы, посвященной применению будесонида-формотерола при бронхиальной астме (БА). **Основные положения.** Описана эволюция взглядов на лечение БА, приведены описания главных клинических исследований будесонида-формотерола, на которых основана новая концепция использования этой фиксированной комбинации в качестве противовоспалительного бронхолитика. Анализ литературы показал, что такой вариант применения будесонида-формотерола имеет доказательную базу только при доставке через дозированный порошковый ингалятор Турбухалер®.

Заключение. Использование будесонида-формотерола в качестве противовоспалительного бронхолитика по потребности с поддерживающей терапией или без нее является современным подходом к лечению БА любой степени тяжести у пациентов старше 12 лет, который упрощает терапию, обеспечивает оптимальный долгосрочный эффект, снижает частоту обострений и при этом позволяет уменьшить дозу ингаляционных глюкокортикостероидов, которую получает пациент. Поэтому вполне логично, что данный подход включен как в последнее издание Global Initiative for Asthma, так и в клинические рекомендации Российского респираторного общества.

Ключевые слова: бронхиальная астма, формотерол, будесонид, Турбухалер®, противовоспалительный бронхолитик.

Вклад авторов: Визель А.А. — написание основы статьи; Белевский А.С. — проверка критически важного содержания, научная корректура; Визель И.Ю. — перевод и подготовка первоисточников, проверка орфографии, техническое оформление.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Визель А.А., Визель И.Ю., Белевский А.С. Новый подход к лечению бронхиальной астмы любой степени тяжести. Доктор.Ру. 2020; 19(5): 74–78. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-74-78



A New Approach to Management of Bronchial Asthma of Any Severity Level

A.A. Vigel¹, I.Yu. Vigel^{1, 2}, A.S. Belevskiy³

¹ Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 49 Butlerov Str., Kazan, Russian Federation 420012

² Central Scientific and Research Institute of Tuberculosis; 2 Yauzskaya Alley, Moscow, Russian Federation 107564

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Public Health of the Russian Federation; 3 Rakhmanovskiy per., Moscow, Russian Federation 127994

ABSTRACT

Objective of the Review: to review references in the use of budesonide-formoterol in bronchial asthma (BA).

Key Points. Description the of BA management concepts evolution; description of major clinical trials for budesonide/ formoterol, underlying the new concept of using this new fixed combination as an anti-inflammatory bronchial spasmolytic. Literature analysis demonstrated that the use of budesonide/ formoterol has been verified only when delivered via Turbhaler (a multidose powder inhaler).

Conclusion. Budesonide/ formoterol for “as needed” use as an anti-inflammatory bronchial spasmolytic with or without supportive therapy is a contemporary approach to management of any BA in patients aged 12 years and over; the product simplifies the therapy, ensures optimal long-term effect, reduces the number of complications, and allows reducing the inhaled glucocorticosteroid dose for the patient. Therefore, it is obvious that this approach has been included both into the latest Global Initiative for Asthma, and clinical guidelines of the Russian Respiratory Society.

Keywords: bronchial asthma, formoterol, budesonide, Turbhaler, anti-inflammatory bronchial spasmolytic.

Contributions: Vigel, A.A. — core text of the article. Belevskiy, A.S. — review of critically important material, scientific review. Vigel, I.Yu. — sources translation and preparation, spelling check, technical processing.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Vigel A.A., Vigel I.Yu., Belevskiy A.S. A New Approach to Management of Bronchial Asthma of Any Severity Level. Doctor.Ru. 2020; 19(5): 74–78. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-74-78

Визель Александр Андреевич (автор для переписки) — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бултерова, д. 49. eLIBRARY.RU SPIN: 5918-5465. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>. E-mail: lordara@inbox.ru

(Окончание на с. 75.)

Среди болезней органов дыхания бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных заболеваний, от нее почти 250 тыс. пациентов ежегодно умирают в результате тяжелого обострения [1]. Астмой страдают более 300 миллионов человек в мире, а в США ежегодно затраты на нее составляют 80 миллиардов долларов [2].

В Китае в период с 2013 по 2016 г. проанализированы 32 238 случаев БА и установлено, что риск развития БА растет вместе с глобальным изменением климата, распространением нехарактерной для регионов температуры, перепадами влажности и снижением чистоты вдыхаемого воздуха [3].

В 2014–2016 гг. в одном из крупных медицинских учреждений Москвы рассмотрены 849 случаев БА и выявлена тенденция к увеличению численности таких больных. За 3 года показатель распространенности заболевания вырос с 15,79 до 23,24, а атопической БА — с 9,22 до 15,12. Отмечена тенденция к омоложению больных атопической БА [4]. Эти данные делают анализ текущего лечения и обновления подходов к нему актуальным в настоящее время.

Целью нашего обзора стало изучение применения фиксированной комбинации будесонида-формотерола с доставкой через дозированный порошковый ингалятор (ДПИ) Турбухалер® в лечении БА и революционных изменений в режимах использования этой фиксированной комбинации, произошедших в 2019 г.

ПРОГРЕСС В ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 70 ЛЕТ

Лечение БА является объектом быстро продвигающихся исследований, создания новых препаратов, схем и режимов терапии. На глазах того поколения врачей, к коим относятся авторы данного обзора, произошли революционные изменения. Когда происходило наше становление как врачей, основой лечения БА были инъекции и ингаляции адреналина, эфедрина, атропина, внутривенные инфузии аминофиллина (Эуфиллина) и преднизолона [5, 6].

В терапии БА был период увлечения системными стероидами длительного действия, депо-препаратами, которые давали относительно стойкий противовоспалительный эффект с очень серьезными системными последствиями [7].

Появление первых ингаляционных бронхолитиков короткого действия — тогда еще недостаточно селективных — было для врачей и пациентов серьезным шагом, «сняющим» больных с иглы и капельницы и выручающих в неотложной ситуации.

Но уже тогда появились англоязычные работы, предупреждающие о риске учащения приступов и астматических статусов на фоне монотерапии этими бронхолитиками короткого действия, в частности при использовании фреонового ингалятора с изопреналином [8].

Внедрение в практику ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), повышение селективности бронхолитических препаратов в значительной степени завуалировали эту проблему, она ушла на второй план, и долгое время пациенты и врачи полагали, что использование ежемесячно по баллончику бронхолитика — это хорошая практика и гарантия для больного.

Эксперты Глобальной инициативы по изучению БА (Global Initiative for Asthma, GINA) до 2019 г. поддерживали рекомендацию о допустимости применения монотерапии бронхолитиком короткого действия на 1-й ступени терапии [9]. При отсутствии облигатного аллергена, вне сезона поллинозиса пара доз бронхолитика — β_2 -адреномиметика короткого действия (КДБА) — перед физической нагрузкой значительно облегчала жизнь больного БА, но в случае воздействия провоцирующего аллергена эти ингаляции снимали бронхоспазм, не оказывая влияния на прогрессирующее воспаление, являющееся основой патогенеза БА, что увеличивало вероятность последующего тяжелого обострения.

Появление бронхолитиков длительного действия в 1990 г. поначалу создало новую иллюзию о роли этих препаратов в лечении БА, однако одно из исследований салметерола (SNS trial, Великобритания) [10] повысило обеспокоенность, связанную с ростом смертности больных БА при применении салметерола в качестве монотерапии без ИГКС в сравнении с таковой при других режимах лечения.

После исследования SNS Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) попросило производителя провести постмаркетинговое исследование добавления салметерола к текущей терапии БА, которое было досрочно прекращено в 2003 г. в связи с неблагоприятными исходами и трудностями включения в исследование [11]. Эти данные поставили точку в монотерапии β_2 -адреномиметиками длительного действия при лечении БА. ИГКС стали облигатными спутниками длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА). Но в то же время в рекомендациях и руководствах сохранялась возможность лечения БА на 1-й ступени короткодействующими бронхолитиками.

После введения понятия контроля БА и оценки тяжести БА на основании объема проводимой терапии полностью изменилось понимание БА легкого течения, когда среди пациентов с легкой БА на 1–2-й ступени терапии по GINA каждый четвертый переносил в течение года тяжелые обострения [12]. Сопоставление частоты обострений БА с методом лечения показало, что применение трех и более ингаляторов КДБА в год увеличивает риск обострений БА [13], а применение 12 и более ингаляторов КДБА в год связано с повышенным риском смерти по причине БА [14].

Нельзя не отметить еще один этап в развитии фармакотерапии БА. С появлением комбинаций ИГКС/ДДБА стало правилом применять их регулярно каждые 12 часов (для некоторых 1 раз в сутки), а в течение суток по потребности использовать КДБА для купирования симптомов. По мере роста потребности в применении КДБА оценивали стабильность состояния пациента и, при необходимости, увеличивали дозу ИГКС, а в тяжелых случаях прибегали к системным стероидам. Пациент обращался к врачу, когда, несмотря на регулярное применение ИГКС/ДДБА, у него нарастала потребность в КДБА.

Накопленный опыт по безопасности использования ИГКС (например, высоких доз ИГКС при небулайзерной терапии БА) и по кардиобезопасности КДБА, а также практика наращивания дозы ИГКС при отсутствии контроля над БА логично привели к применению ИГКС/ДДБА на регулярной

Визель Ирина Юрьевна — д. м. н., профессор РАЕ, доцент кафедры физиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России; научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ ЦНИИТ. 107564, Россия, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. E-mail: tatpulmo@mail.ru

Белевский Андрей Станиславович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 127994, Россия, г. Москва, Рахмановский пер, д. 3. E-mail: pulmobas@yandex.ru (Окончание. Начало см. на с. 74.)

основе и по потребности. Такая тактика использования будесонида-формотерола, названная в клинических исследованиях SMART-терапией (Symbicort Maintenance and Reliever Therapy), дала сразу ряд преимуществ [15].

Во-первых, пациент получил возможность естественным образом регулировать (увеличивать или уменьшать) дополнительный объем своей противовоспалительной терапии в зависимости от текущей возрастающей или уменьшающейся потребности. Применяя ИГКС/ДДБА по потребности ради облегчения симптомов, приносимого формотеролом, он временно увеличивал дозу ИГКС, которая брала под контроль воспаление. По мере уменьшения воспаления в стенке бронхов на фоне дополнительных ингаляций будесонида-формотерола снижалась и потребность в дополнительных ингаляциях данной фиксированной комбинации. Это уменьшало вероятность перехода усиления бронхоспазма в тяжелый приступ и необходимость обращения за помощью к врачу [16]. Во-вторых, тактика «единого ингалятора» увеличила частоту правильного использования устройства доставки. Ранее регулярное лечение и терапия по требованию часто осуществлялись с помощью разных устройств, а переход на одно устройство снизил частоту ошибок.

Так, применение дозирующего аэрозольного ингалятора (ДАИ) требует координации с нажатием на устройство со спокойным глубоким вдохом, а дозированные порошковые ингаляторы (ДПИ) — энергичного начала вдоха, чтобы достичь необходимой энергии турбулентности, которая обеспечит движение сухих частиц из агломератов или с фрагментов лактозы. Пациент с БА — заболеванием, имеющим у некоторых больных и черты психосоматического, — не всегда правильно пользуется устройством в экстренной ситуации. Переход на одно устройство, одну технику ингаляции стал залогом повышения эффективности терапии.

В 2019 г. накопилось достаточно данных, чтобы пересмотреть 1-ю ступень лекарственной терапии БА, одновременно было введено новое понятие «предпочтительный препарат для купирования симптомов БА (preferred reliever)». В эту категорию эксперты Глобальной инициативы GINA на 1–5-й ступени терапии БА включили комбинацию ИГКС и формотерола с уточнением, что доказательства для 1–2-й ступени терапии получены только для фиксированной комбинации будесонида-формотерола. Монотерапия КДБА в этом документе и в рекомендациях Российского респираторного общества более не является предпочтительной для купирования симптомов БА [17, 18].

Следует отметить, что КДБА не исключены полностью — они перемещены в другую категорию средств для купирования симптомов БА, причем КДБА могут применяться только совместно с базисной терапией, содержащей ИГКС, но не в виде монотерапии.

При тяжелом приступе, при невозможности использовать портативные устройства средство доставки КДБА и ИГКС — небулайзер. Но это не относится к регулярной терапии пациента, это экстраординарная ситуация.

Начиная с 2019 г. применение низкой дозы ИГКС в фиксированной комбинации с формотеролом стало универсальным средством на всех ступенях лечения БА, при любой степени тяжести заболевания, у пациентов с 12 лет, хотя тактика применения данной комбинации может быть различной [17–19]. Теперь пациент может использовать фиксированную комбинацию будесонида-формотерола Турбухалер®: 1) в режиме по потребности при легкой БА в качестве предпочтительного препарата для купирования

симптомов (160/4,5 мкг/доза); 2) в режиме по потребности (для купирования симптомов) с поддерживающей терапией (в виде единого ингалятора) на 3-й ступени и выше (80/4,5 и 160/4,5 мкг/доза); 3) в режиме регулярной терапии (если нет дополнительной потребности) на 3-й ступени и выше (см. инструкции к препарату Симбикорт® Турбухалер® 80/4,5 мкг, 160/4,5 мкг, 320/9 мкг).

МЕСТО ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ БУДЕСОНИДА-ФОРМОТЕРОЛА В ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Интересен тот факт, что формотерол и будесонид были запатентованы в один год в 1972 г. — формотерол в Японии, а будесонид в Швеции. В виде комбинации два препарата разрешены к клиническому применению в 2000 г. в Швеции, в 2001 г. — в России, в 2006 г. — в США [20]. Первой фиксированной комбинацией будесонида-формотерола стал препарат Симбикорт® в многодозовом ДПИ Турбухалер®. Интересно и третье хронологическое совпадение — Турбухалер® был создан в том же 1972 г. сотрудником компании «Астра».

Существует история о том, что Кьелл Веттерлин, любящий отец, придумал это устройство для своей дочери, которая страдала БА.

В 2010 г. Симбикорт® Турбухалер® получил одну из самых престижных мировых наград — премию за лучший дизайн Good Design Award [21].

Опыт применения указанной комбинации в мире включает сотни тысяч наблюдений, о чем свидетельствует одна из последних публикаций из Северной Каролины, где на основании 15-летнего наблюдения более 100 000 случаев БА установлено, что применение комбинации ИГКС/ДДБА снижает частоту обострений в 1,76 раза [2].

Одним из ключевых исследований, положенных в основу изменений 1-й ступени терапии GINA в 2019 г., стало 52-недельное исследование SYGMA1 (NCT02149199), в котором приняли участие 3836 больных БА легкого течения. Пациенты были рандомизированы на три группы: 1277 больных 2 раза в день получали плацебо + тербуталин (0,5 мг) по потребности (группа тербуталина), 1277 больных — 2 раза в день плацебо + по потребности будесонид-формотерол (200 мкг будесонида и 6 мкг формотерола — дозы отмеренные, что соответствует 160/4,5 мкг доставленной) (группа будесонида-формотерола), 1282 пациента — 2 раза в день будесонид (200 мкг) + тербуталин по потребности (группа будесонида).

По среднему проценту недель, в течение которых больные хорошо контролировали БА, будесонид-формотерол превосходил тербуталин (34,4% против 31,1% недели; ОШ = 1,14; 95%-ный ДИ: 1,00–1,30; $p = 0,046$), но уступал поддерживающей терапии будесонидом (34,4% и 44,4% соответственно; ОШ = 0,64; 95%-ный ДИ: 0,57–0,73). Однако среднесуточная доза ИГКС в группе будесонида-формотерола (57 мкг) составляла 16,8% от дозы в группе будесонида (340 мкг).

Ежегодная частота тяжелых обострений в группе тербуталина составила 0,20, будесонида-формотерола — 0,07, поддерживающей терапии будесонидом — 0,09.

ОШ развития обострения при сравнении будесонида-формотерола с тербуталином составило 0,36 (95%-ный ДИ: 0,27–0,49), а при сравнении с поддерживающей терапией будесонидом — 0,83 (95%-ный ДИ: 0,59–1,16). Показатель приверженности лечению в группе будесонида — 78,9%.

Исследование наглядно показало, что у пациентов с легкой БА применение будесонида-формотерола по потребности обеспечивало лучший контроль над симптомами, чем использова-

ние тербуталина по потребности, но уступало поддерживающей терапии будесонидом. Однако это преимущество обеспечивалось более чем 4-кратным повышением дозы ИГКС. Иначе говоря, будесонид-формотерол, используемый по потребности, приводил к значительно более низкой стероидной нагрузке, чем поддерживающая терапия будесонидом [22].

В другом 52-недельном рандомизированном открытом контролируемом исследовании в параллельных группах с участием 668 взрослых больных легкой формой БА пациенты были рандомизированы на три группы: Альбутерола (сальбутамола) (100 мкг в дозе ДАИ по потребности); будесонида (200 мкг, одна ингаляция через ДПИ Турбухалер® 2 раза в день + сальбутамол по потребности); будесонида-формотерола (200 мкг будесонида и 6 мкг формотерола (отмеренные дозы), через ДПИ Турбухалер® по потребности). Точные данные о приверженности к лечению получены с помощью электронного мониторинга использования ингаляторов.

Частота обострений в течение года была ниже у получавших будесонид-формотерол, чем в группе сальбутамола (0,195 против 0,400), тогда как у получавших будесонид на регулярной основе она существенно не отличалась (0,175). Однако средняя суточная доза ИГКС была значимо ниже при использовании фиксированной комбинации по потребности в сравнении с таковой при регулярных ингаляциях будесонида (107 мкг против 222 мкг).

Частота тяжелых обострений была значимо ниже в группе будесонида-формотерола, чем в группе сальбутамола (9 против 23) и в группе поддерживающей терапии будесонидом (9 против 21). Это открытое исследование подтвердило, что применение по потребности будесонида-формотерола превосходит использование сальбутамола в отношении предотвращения обострений БА легкого течения [23].

Группа испанских ученых недавно сделала обобщение четырех рандомизированных контролируемых исследований, обосновывающих замену КДБА на будесонид-формотерол. Два из них — рандомизированные плацебо-контролируемые исследования, которые вошли в клиническую программу SYGMA, и два исследования реальной клинической практики — Novel START и PRACTICAL. Исследования SYGMA 1 и 2 показали, что фиксированная комбинация формотерола-будесонида Турбухалер® в режиме по потребности обеспечивала лучший контроль над астмой, чем применение β_2 -агониста короткого действия (тербуталина) у пациентов на 2-й ступени лечения по GINA.

Исследование SYGMA-2, в котором приняли участие 4176 пациентов (2089 в группе будесонида-формотерола и 2087 в группе поддерживающей терапии будесонидом), показало, что у пациентов с БА легкого течения комбинация формотерола-будесонида, применявшаяся по потребности, не уступала использованию будесонида дважды в день по влиянию на частоту тяжелых обострений в течение 52 недель лечения, но при этом стероидная нагрузка составила 25% от таковой у регулярно применявших будесонид.

Исследование Novel START подтвердило, что фиксированная комбинация будесонида-формотерола Турбухалер® по потребности превосходила КДБА сальбутамол по эффективности предотвращения обострений БА.

В исследовании PRACTICAL получены доказательства того, что фиксированная комбинация будесонида-формотерола Турбухалер®, используемая по потребности, более эффективно снижала частоту серьезных обострений, чем регулярное применение низких доз будесонида и тербуталина по потребности [24].

Опыт лечения пациентов с БА меняет подходы, делает терапию более надежной и удобной. Еще недавно четко дистанцированные друг от друга препараты и подходы постепенно приближались, слились воедино, и возник новый англоязычный термин anti-inflammatory reliever — противовоспалительный бронхолитик по потребности, — основанный на исследованиях будесонида-формотерола [25]. Все данные по возможностям противовоспалительного бронхолитика в режиме по потребности с поддерживающей терапией или без нее были получены при использовании ингалятора Турбухалер®, для других устройств данных клинических исследований в этом режиме нет (есть только данные об эквивалентности с будесонидом-формотеролом Турбухалер® в режиме регулярной терапии) [26, 27].

Комбинация беклометазона-формотерола в ДАИ, подобно будесониду-формотеролу, имеет доказательную базу для применения по потребности в сочетании с поддерживающей терапией (режим MART), но не в качестве самостоятельного противовоспалительного бронхолитика. Комбинация формотерола с флутиказоном в виде ДАИ не имеет данных по применению ни в качестве противовоспалительного бронхолитика, ни в режиме MART, а только для поддерживающей терапии с фиксированными дозами.

На сегодняшний день доказательства эффективного использования ИГКС/ДДБА в качестве противовоспалительного бронхолитика по потребности с поддерживающей терапией или без нее на всех ступенях терапии БА получены только для ДПИ Симбикорт® Турбухалер® в дозе 160/4,5 мкг для пациентов с 12-летнего возраста.

Мы уже отмечали ранее, что препарат Симбикорт® был зарегистрирован в США заметно позже, чем в Европе и России. Так и с концепцией противовоспалительного бронхолитика — в США FDA пока не одобрило применение препарата по потребности с поддерживающей терапией или без нее. Тем не менее даже в режиме регулярной терапии Симбикорт® Рапихалер, зарегистрированный в США с 2007 г., продемонстрировал клиническое преимущество в терапии БА перед другой комбинацией ИГКС/ДДБА [28].

В масштабном ретроспективном исследовании реальной клинической практики показано, что Симбикорт® Рапихалер в режиме регулярной терапии снижал частоту обострений БА в 2 раза эффективнее по сравнению с фиксированной комбинацией салметерола и флутиказона пропионата ДАИ ($-0,15$ vs $-0,07$, 95%-ный ДИ: $0,85-0,99$; $p = 0,0255$) [28].

Очевидно, что высокие дозы КДБА, применяемые на фоне базисной терапии, могут вызывать системные эффекты, такие как тахикардия и гипокалиемия. Новая концепция предусматривает только одновременное применение формотерола с будесонидом, который восстанавливает чувствительность β_2 -адренорецепторов и поддерживает бронхолитический эффект формотерола [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных литературы позволяет сделать вывод о том, что использование фиксированной комбинации будесонида-формотерола Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза у пациентов с бронхиальной астмой (БА) любой степени тяжести с 12 лет в качестве противовоспалительного бронхолитика с поддерживающей терапией или без нее является современным подходом к лечению БА, который упрощает его, обеспечивает оптимальный долгосрочный эффект, снижает частоту обострений и при этом помогает уменьшить дозу ингаляционных глюкокортикостероидов, которую получает пациент.

Поэтому вполне логично, что данный подход включен как в последнее издание Global Initiative for Asthma 2020 г.,

так и в клинические рекомендации Российского респираторного общества 2019 г.

LITERATURE / REFERENCES

1. Rehman A., Amin F., Sadeeqa S. Prevalence of asthma and its management: a review. *J. Pak. Med. Assoc.* 2018; 68(12): 1823-7.
2. McGeachie M.J., Wang A.L., Lutz S.M., Sordillo J.E., Weiss S.T., Tantisira K.G. et al. Real-Life patterns of exacerbations while on inhaled corticosteroids and long-acting beta agonists for asthma over 15 years. *J. Clin. Med.* 2020; 9(3): 819. DOI: 10.3390/jcm9030819
3. Pan R., Wang X., Yi W., Wei Q., Gao J., Xu Z. et al. Interactions between climate factors and air quality index for improved childhood asthma self-management. *Sci. Total. Environ.* 2020; 723: 137804. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2020.137804
4. Ушакова Д.В., Никонов Е.Л. Эпидемиология бронхиальной астмы. *Терапия.* 2018; 2(20): 90-5. [Ushakova D.V., Nikonov E.L. *Epidemiology of asthma. Therapy.* 2018; 2(20): 90-5. (in Russian)]
5. Oliveira Lima A. Asthma, symptoms, pathology, diagnosis, treatment. *Hospital (Rio J.).* 1947; 31(4): 625-45.
6. Andersson E. Prednisone in the treatment of bronchial asthma; comparative study on the effect of cortisone and prednisone. *Acta. Allergol.* 1955; 9(4): 297-303.
7. Frey H. Long-term effects of injectable depo-corticosteroids. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 1971; 91(18): 1412-13.
8. Inman W.H.W., Adelstein A.M. Rise and fall of asthma mortality in England and Wales in relation to use of pressurised aerosols. *Lancet.* 1969; 2(7615): 279-85. DOI: 10.1016/S0140-6736(69)90051-8
9. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA). Updated 2018. URL: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/03/wms-GINA-main-pocket-guide_2018-v1.0.pdf (дата обращения — 15.06.2020).
10. Castle W., Fuller R., Hall J., Palmer J. Serevent Nationwide Surveillance study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment. *BMJ.* 1993; 306(6884): 1034-7. DOI: 10.1136/bmj.306.6884.1034
11. U.S. Food and Drug Administration. Study of asthma-drug halted. *FDA Talk Paper.* 2003: T03-06.
12. Price D., Fletcher M., van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2014; 24: 14009. DOI: 10.1038/nppcr.2014.9
13. Stanford R.H., Shah M.B., D'Souza A.O., Dhamane A.D., Schatz M. Short-acting beta-agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2012; 109(6): 403-7. DOI: 10.1016/j.ana.2012.08.014
14. Suissa S. Statistical treatment of exacerbations in therapeutic trials of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173(8): 842-6. DOI: 10.1164/rccm.200508-1338PP
15. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA). Updated 2006. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2006-GINA.pdf> (дата обращения — 15.06.2020).
16. O'Byrne P.M., Bisgaard H., Godard P.P., Pistolesi M., Palmqvist M., Zhu Y. et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171(2): 129-36. DOI: 10.1164/rccm.200407-8840C
17. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Бушманов А.Ю., Васильева О.С. и др. Российское респираторное общество. Федеральные

клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы, 2019. URL: https://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf (дата обращения — 15.06.2020). [Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Belevskiy, A.S., Bushmanov A.Yu., Vasilieva O.S. et al. *Russian Respiratory Society. Federal clinical guidelines for bronchial asthma diagnosis and management, 2019.* URL: https://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf (Access date: 15/06/2020). (in Russian)]

18. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA). Updated 2020. <http://www.ginasthma.org> (дата обращения — 15.06.2020).
19. Jenkins C.R., Bateman E.D., Sears M.R., O'Byrne P.M. What have we learnt about asthma control from trials of budesonide/formoterol as maintenance and reliever? *Respirology.* 2020. [Online ahead of print]. DOI: 10.1111/resp.13804
20. Визель А.А., Визель И.Ю. Некоторые аспекты применения комбинации формотерола и будесонида: что изменилось? *Медицинский совет.* 2019; 15: 99-104. [Vizel A.A., Vizel I.Yu. *Some aspects of application of the combination of formoterol and budesonide: what is changed? Medical Council.* 2019; 15: 99-104. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-15-99-104
21. Гаврисюк В.К. Четыре десятилетия инноваций в лечении бронхообструктивных заболеваний. *Астма та алергія.* 2015; 4: 48-50. [Gavrisyuk V.K. *Four decades of innovations in broncho-obstructive condition management. Asthma and Allergies.* 2015; 4: 48-50. (in Russian)]
22. O'Byrne P.M., Fitzgerald J.M., Bateman E.D., Barnes P.J., Zhong N., Keen C. et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378(20): 1865-76. DOI: 10.1056/NEJMoa1715274
23. Beasley R., Holliday M., Reddel H.K., Braithwaite I., Ebmeier S., Hancox R.J. et al. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380(21): 2020-30. DOI: 10.1056/NEJMoa1901963
24. Domingo C., Rello J., Sogo A. As-needed ICS-LABA in mild asthma: what does the evidence say? *Drugs.* 2019; 79(16): 1729-37. DOI: 10.1007/s40265-019-01202-0
25. Lipworth B., Chan R., Kuo C.R. Anti-inflammatory reliever therapy for asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2020; 124(1): 13-15. DOI: 10.1016/j.ana.2019.10.002
26. Лусс Л.В., Белоусов Ю.Б., Сидорович О.И., Глушкова Е.Ф. Новые возможности в лечении бронхиальной астмы. Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология. 2017; 3(1): 10-16. [Luss L.V., Belousov Yu.B., Sidorovich O.I., Glushkova Ye.F. *New opportunities in treatment of bronchial asthma. Effective Pharmacotherapy. Pulmonology and Otorhinolaryngology.* 2017; 3(1): 10-16. (in Russian)]
27. Weisfeld L., Shu Y., Shah T.P. Bioequivalence of budesonide plus formoterol (BF) Spiromax and BF Turbohaler (with and without charcoal block) in healthy volunteers. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2015; 53(7): 593-602. DOI: 10.5414/CP202238
28. Tuncel O., Williams S.A., Kern D.M., Elhefni H., Pethick N., Wessman C. et al. Comparative effectiveness of budesonide-formoterol combination and fluticasone-salmeterol combination for asthma management: a United States retrospective database analysis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2014; 2(6): 719-26. DOI: 10.1016/j.jaip.2014.07.016

Поступила / Received: 24.04.2020

Принята к публикации / Accepted: 03.07.2020

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ / LIST OF ABBREVIATIONS

АГ — артериальная гипертензия
 АД — артериальное давление
 АЛТ — аланинаминотрансфераза
 АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
 АСТ — аспаратаминотрансфераза
 АТФ — аденозинтрифосфат
 АЧТВ — активированное частичное тромбиновое время
 ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
 ДИ — доверительный интервал
 ИБС — ишемическая болезнь сердца
 ИМТ — индекс массы тела
 ИФА — иммуноферментный анализ
 КТ — компьютерная томография, компьютерная томограмма
 ЛЖ — левый желудочек
 ЛПВП — липопротеины высокой плотности

ЛПНП — липопротеины низкой плотности
 МНО — международное нормализованное отношение
 ОКС — острый коронарный синдром
 ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения
 ОРВИ — острые респираторные вирусные инфекции
 ОШ — отношение шансов
 СД — сахарный диабет
 СОЭ — скорость оседания эритроцитов
 УЗИ — ультразвуковое исследование
 ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
 ХСН — хроническая сердечная недостаточность
 ЦНС — центральная нервная система
 ЧСС — частота сердечных сокращений
 ЭКГ — электрокардиография, электрокардиограмма
 ЭхоКГ — эхокардиография, эхокардиограмма
 СРБ — С-реактивный белок