

Российское общество профилактики
неинфекционных заболеваний

Российское кардиологическое общество
Национальный медицинский исследовательский
центр терапии и профилактической медицины

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian)

SCIENCE INDEX 2,6
SCOPUS 0,8



РОПНИЗ
Российское общество профилактики
неинфекционных заболеваний



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Официальный сайт журнала

<https://cardiovascular.elpub.ru>

@CardiovascularTherapyPrevention

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 3, 2021



ЮПЕРИО® ЗАПУСКАЕТ ОБРАТНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА



ТЕРАПИЯ ЮПЕРИО®: +10%* В ГОД – ВОЗМОЖНОСТИ РОСТА ФРАКЦИИ ВЫБРОСА*

ДИСФУНКЦИЕЙ^{3,4}

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЮПЕРИО Валсартан+сакубитрил, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг и 200 мг РУ № ЛП-003532

Показания к применению. Хроническая сердечная недостаточность (III-IV класса по классификации NYHA) у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Препарат применяют в составе комбинированной терапии с другими препаратами для лечения хронической сердечной недостаточности в качестве замены ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II). **Способ применения и дозы.** [Целевая (максимальная суточная) доза препарата] Илори составляет 200 мг (100 мг + 48,4 мг) 2 раза в сутки. В зависимости от переносимости дозы препарата Илори следует увеличивать в два раза каждые 2-4 недели под контролем уровня (максимальной суточной) дозы 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. У пациентов, не получающих ранее терапию ингибиторами АПФ или АРА II, или получающих эти препараты в низких дозах, начинать терапию препаратом Илори можно не ранее, чем через 36 часов после отмены ингибиторов АПФ или АРА II. Пожилым пациентам: у пациентов старше 65 лет коррекция дозировки препарата Илори следует в дозе 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг) 2 раза в сутки с медленным повышением дозы (увеличением суточной дозы 1 раз в 3-4 недели). Применение препарата Илори возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены ингибиторов АПФ или АРА II. Пациентам с нарушениями функции почек: у пациентов с нарушениями функции почек лежкой [CKD 40-60 мЛ/мин/1,73 м²] коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с нарушениями функции почек средней степени тяжести [CKD 30-50 мЛ/мин/1,73 м²] коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с нарушениями функции почек тяжелой степени [CKD <30 мЛ/мин/1,73 м²] рекомендуемая начальная доза препарата составляет 100 мг 2 раза в сутки с соблюдением осторожности. Наружные функции почек: у пациентов с нарушениями функции почек лежкой степени [класс A по классификации Чайлд-Льюис] коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с нарушениями функции почек средней степени тяжести [класс B по классификации Чайлд-Льюис] коррекция дозы препарата не требуется.

применение препарата противопоказано. Пациенты нергойдной расы могут быть более подвержены риску агиногенетического отека. У пациентов со стеноzą почечной артерии следует применять с осторожностью, регулируя контролем функции почек. Беременность и период грудного вскармливания: применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. Следует информировать пациентов о возможных последствиях применения препарата во время беременности, а также о необходимости использования методов контрацепции во время лечения препаратом и в течение недели после его последнего приема. Побочное действие. Очень часто (10-15%): гипергемия, артериальная гипотония, снижение функции почек. Часто (1-10%): кашель, головокружение, почечная недостаточность, диарея, гипомаммия, повышенная утомляемость, головная боль, обморок, тошнота, астматическая гипотония, головокружение. Нечасто (0,1-1%): агиногенетический отек, постуральное головокружение. Часто неизвестна - гиперчувствительность (включая кожную сыпь, кожный зуд, анафилаксию). **Взаимодействие Одновременное применение противопоказано:** Противопоказано одновременное применение препарата Юперио с аспирином-содержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или с нарушениями функции почек (ФСК <40 мЛ/мин/1,73 м²) и не рекомендовано у других пациентов. Препарат Юперио не следует применять ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы препарата Юперио. Одновременное применение не рекомендовано: АРА, одновременное применение препарата с лигнитопазом противопоказано у пациентов с нарушением функции почек (ФСК <40 мЛ/мин/1,73 м²). Следует избегать одновременного применения препарата Юперио с ингибиторами ЦПО, статинами, сидифонами, препаратами липидов, калийсберегающими дигутиками, включая антиагонисты минералокортикоидов (например, спиронолактон, триамид, амиодарон), препаратами калия или заменителями соли, содержащими калий, нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), в т.ч. с селективными ингибиторами циклоксигиазы-2 (ингибиторы СЦЗ-2), ингибиторами ОАРТ1, ОАРТ3, ОАТ3 [например, рифампицином, циклоспорином] или МРЭ2 [например, ритонавиром]. За более подробной информацией о препаратах обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата Юперио, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 200 мг. ООО «Новартис Фарма».

*увеличение в 2,1,3 раза до 3,1% ($p<0,001$) от год терапии клофелина;
Ссылки: 1. Pandey B et al. Canadian Journal of Cardiology. doi:10.1016/j.cjca.2017.07.315; Одностороннее исследование у пациентов с СНиФ; продолжительность 1 год; n=60. 2. Januzzi J.L. et al. JAMA. doi:10.1001/jama.2019.12821. PROVE-HF: многоцентровое проспективное одногрупповое открытое исследование у пациентов с СНиФ; продолжительность наблюдения 52 недели; n = 794. 3. Клинические рекомендации по хронической сердечной недостаточности МЗ РФ http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/134. 4. McMurray J.J.V. et al. NEJM. 2014;371:939-1004; PARADIGM-HF: международное рандомизированное двойное слепое событийно-управляемое исследование в параллельных группах с активным контролем у пациентов с СНиФ; медиана наблюдения 27 месяцев; n=8442
Сокращения: CHF-хроническая сердечная недостаточность; ФВ- фракция выхлопа

Российское общество
профилактики
неинфекционных
заболеваний

Российское
кардиологическое общество

Национальный медицинский
исследовательский центр
терапии и профилактической
медицины

**Научно-практический
рецензируемый
медицинский журнал**

Журнал зарегистрирован Министерством РФ
по делам печати, телерадиовещания и средств
массовых коммуникаций 30.11.2001 г.
(ПИ № 77-11335)

Журнал с открытым доступом

**Журнал включен в Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК**

Журнал включен в Scopus, EBSCO, DOAJ

**Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX 2,625**
импакт-фактор 1,305

Полнотекстовые версии всех номеров размещены
на сайте Научной Электронной Библиотеки:
www.elibrary.ru

**Правила публикации авторских материалов
и архив номеров:** <http://cardiovascular.elpub.ru>

Информация о подписке:
www.roscardio.ru/ru/subscription

Объединенный каталог "Пресса России":
42434 — для индивидуальных подписчиков
42524 — для предприятий и организаций

**Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства**

**Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель**

Периодичность: 8 раз в год

Установочный тираж: 5 000 экз.

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

Ответственный переводчик
Клещеногов А. С.

Компьютерная верстка
Андреева В. Ю., Морозова Е. Ю.

Отпечатано: типография "OneBook",
ООО "Сам Полиграфист",
129090, Москва, Протопоповский пер., д. 6
www.onebook.ru

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Основан в 2002 г.

Том 20 3'2021 Часть 1

Главный редактор

Драпкина О. М. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, член-корр. РАН,
ORCID: 0000-0002-4453-8430

Заместители главного редактора

Голухова Е. З. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, акад. РАН, ORCID: 0000-0002-6252-0322

Карпов Ю. А. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0003-1480-0458

Шальнова С. А. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0003-2087-6483

Ответственный секретарь

Кутишенико Н. П. (Москва, Россия) д.м.н., ORCID: 0000-0001-6395-2584

Заведующий редакцией

Минина Ю. В. (Москва, Россия) к.м.н., ORCID: 0000-0002-5689-2074

Редакционная коллегия

Джозеф С. Альперт (Тусон, Аризона, США) профессор, Scopus ID 8921956300

Бадтиева В. А. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, член-корр. РАН,
ORCID: 0000-0003-4291-679X

Бойцов С. А. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, акад. РАН, ORCID: 0000-0001-6998-8406

Бузашвили Ю. И. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, акад. РАН,
ORCID: 0000-0001-7016-7541

Бубнова М. Г. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0003-2250-5942

Васюк Ю. А. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0003-2913-9797

Габинский Я. Л. (Екатеринбург, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0001-7356-7807

Галявич А. С. (Казань, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-4510-6197

Глазер М. Г. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-0995-1924

Горбунов В. М. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0001-5195-8997

Гринштейн Ю. И. (Красноярск, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-4621-1618

Джисоева О. Н. (Москва, Россия) к.м.н., ORCID: 0000-0002-5384-3795

Калинина А. М. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0003-2458-3629

Комаров А. Л. (Москва, Россия) д.м.н., ORCID: 0000-0001-9141-103X

Концевая А. В. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-4453-8430

Томас Лошер (Лондон, Великобритания) д.м.н., профессор, Scopus ID 55956533700

Мамедов М. Н. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0001-7131-8049

Марцевич С. Ю. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-7717-4362

Метельская В. А. (Москва, Россия) д.б.н., профессор, ORCID: 0000-0001-8665-9129

Небиериձե Դ. Բ. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-5265-3164

Недогода С. В. (Волгоград, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0001-5981-1754

Ойнаткинова О. Ш. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-9856-8643

Пекка Пуска (Хельсинки, Финляндия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0001-8916-1035

Подзолков В. И. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-0758-5609

Скрипникова И. А. (Москва, Россия) д.м.н., ORCID: 0000-0002-1763-0725

Таратухин Е. О. (Москва, Россия) к.м.н., ORCID: 0000-0003-2925-0102

Толпышева С. Н. (Москва, Россия) д.м.н., ORCID: 0000-0003-0160-0158

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург, Россия) д.м.н., профессор, акад. РАН,
ORCID: 0000-0003-2929-0980

Научный редактор

Метельская В. А. (Москва, Россия)

Чекрыгина Л. Л. (Москва, Россия)

Рыжкова Е. В. (Москва, Россия)

Родионова Ю. В. (Москва, Россия)

101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

е-mail: cardiovasc.journal@yandex.ru

Тел. +7 (499) 553 67 78

ООО "Силицея-Полиграф"

е-mail: cardio.nauka@yandex.ru

Тел. +7 (985) 768 43 18 www.roscardio.ru

Издательство:

Russian Society for Prevention
of Noncommunicable Diseases
Russian Society of Cardiology
National Medical Research
Center for Therapy
and Preventive Medicine

**Scientific peer-reviewed
medical journal**

Mass media registration certificate
ПИ № 77-11335 dated 30.11.2001

Open Access

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

The Journal is included in Scopus, EBSCO, DOAJ

**Russian Science Citation Index (RSCI):
SCIENCE INDEX 2,625
Impact-factor 1,305**

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

Instructions for authors:
<http://cardiovascular.elpub.ru>

Submit a manuscript:
<http://cardiovascular.elpub.ru>

Subscription:
www.roscardio.ru/ru/subscription

United catalogue "Pressa of Russia":
42434 — for individual subscribers
42524 — for enterprises and organizations

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

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

Periodicity: 8 issues per year

Circulation: 5 000 copies

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

Translator
Kleschenogov A. S.

Design, desktop publishing
Andreeva V. Yu., Morozova E. Yu.

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

Font's license № 180397 от 21.03.2018

©CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

founded in 2002

Vol.20 3'2021 Part 1

Editor-In-Chief

Oxana M. Drapkina (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-4453-8430

Deputy Chief Editors

Elena Z. Golukhova (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-6252-0322

Yuri A. Karpov (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-1480-0458

Svetlana A. Shalnova (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-2087-6483

Executive Secretary

Natalia P. Kutishenko (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0001-6395-2584

Editorial Assistant

Yulia V. Minina (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-5689-2074

Editorial Board

Josef S. Alpert (Tucson, Arizona, USA) Scopus ID 8921956300

Victoria A. Badtjeva (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-4291-679X

Sergey A. Boytsov (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0001-6998-8406

Marina G. Bubnova (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-2250-5942

Yuri I. Buzashvili (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0001-7016-7541

Yuri A. Vasyuk (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-2913-9797

Yan L. Gabinskiy (Ekaterinburg, Russia) ORCID: 0000-0001-7356-7807

Albert S. Galyavich (Kazan, Russia) ORCID: 0000-0002-4510-6197

Maria G. Glezer (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-0995-1924

Vladimir M. Gorbunov (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0001-5195-8997

Yuri I. Grinshteyn (Krasnoyarsk, Russia) ORCID: 0000-0002-4621-1618

Olga N. Dzhioeva (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-5384-3795

Anna M. Kalinina (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-2458-3629

Andrei L. Komarov (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0001-9141-103X

Anna V. Kontsevaya (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-4453-8430

Thomas Lüscher (London, The United Kingdom) Scopus ID 55956533700

Mekhman N. Mamedov (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-2458-3629

Sergey Yu. Martsevich (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-7717-4362

Victoria A. Metelskaya (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0001-8665-9129

David V. Nebieridze (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-5265-3164

Sergey V. Nedogoda (Volgograd, Russia) ORCID: 0000-0001-5981-1754

Olga Sh. Oynotkinova (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-9856-8643

Valery I. Podzolkov (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-0758-5609

Pekka Puska (Helsinki, Finland) ORCID: 0000-0001-8916-1035

Irina A. Skripnikova (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-1763-0725

Evgeny O. Taratukhin (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-2925-0102

Svetlana N. Tolpygina (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-0160-0158

Evgeny V. Shlyakhto (St-Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0003-2929-0980

Senior editor *Metelskaya V.A.* (Moscow, Russia)

Proofreader *Chekrygina L. L.* (Moscow, Russia)

Managing editors *Ryzhova E. V.* (Moscow, Russia)

Rodionova Yu. V. (Moscow, Russia)

Editorial office Petroverigsky per., 10, str. 3

Moscow 101990, Russia

e-mail: cardiovasc.journal@yandex.ru

+7 (499) 553 67 78

Publisher Silicea-Poligraf

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

Tel. +7 (985) 768 43 18 www.roscardio.ru

Содержание

Вступительное слово

Оригинальные статьи

Аритмии сердца

Атабеков Т.А., Баталов Р.Е., Сазонова С.И.,
Гусакова А.М., Криволапов С.Н., Хлынин М.С.,
Попов С.В.

Роль стимулирующего фактора роста,
экспрессируемого геном 2, и галектин-3
в прогнозировании развития желудочковых
тахиаритмий у пациентов с ишемической
кардиомиопатией

Киргизова М.А., Савенкова Г.М., Курлов И.О.,
Криволапов С.Н., Баталов Р.Е., Попов С.В.

Антикоагулянтная терапия у пациентов
с фибрилляцией предсердий и имплантированным
устройством для кардиоресинхронизирующей
терапии

Воспалительные заболевания сердца

Благова О.В., Недоступ А.В., Седов В.П.,
Зайцев А.Ю., Новосадов В.М., Коган Е.А.
Эффективность базисной терапии миокардита
в зависимости от метода его диагностики
(с применением биопсии миокарда или без нее)

Мухамадиев Р.А., Кутихин А.Г.
Ультраструктурные изменения митрального
клапана при инфекционном эндокардите

Факторы риска

Шмойлова А.С., Вялова М.О., Шварц Ю.Г.
Факторы сердечно-сосудистого риска
и реакция артериального давления на нагрузку
у спортсменов-ветеранов с различным видом
физической активности

*Эндоваскулярные вмешательства на коронарных
артериях*

Васильев Д.К., Руденко Б.А., Шаноян А.С.,
Шукurov Ф.Б., Фещенко Д.А.
Предикторы безуспешной эндоваскулярной
реканализации хронических окклюзий
коронарного русла

Методы исследования

Ерохина А.С., Голованова Е.Д., Милосердов М.А.
Роль ультразвуковой оценки мышечной массы
в диагностике саркопении у пациентов
с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Дискуссии

Явелов И.С.
Профилактика сердечно-сосудистых событий
у пациентов со стабильной ишемической
болезнью сердца: реваскуляризация миокарда
или медикаментозная терапия?

Contents

5 Address to the readers

Original articles

Arrhythmias

6 Atabekov T.A., Batalov R.E., Sazonova S.I.,
Gusakova A.M., Krivolapov S.N., Khlynin M.S.,
Popov S.V.

Role of stimulating growth factor 2 and galectin-3
in predicting the ventricular tachyarrhythmias
in patients with ischemic cardiomyopathy

15 Kirgizova M.A., Savenkova G.M., Kurlov I.O.,
Krivolapov S.N., Batalov R.E., Popov S.V.
Anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation
and an implanted cardiac resynchronization therapy
device

Inflammatory heart diseases

22 Blagova O.V., Nedostup A.V., Sedov V.P.,
Zaitsev A.Yu., Novosadov V.M., Kogan E.A.
Effectiveness of myocarditis therapy depending
on the diagnosis approach (with or without
myocardial biopsy)

32 Mukhamadiarov R.A., Kutikhin A.G.
Ultrastructural mitral valve abnormalities
in infective endocarditis

Risk factors

40 Shmoilova A.S., Vyalova M.O., Shvarts Yu.G.
Cardiovascular risk factors and blood pressure response
to various types of exercise in veteran athletes

Endovascular interventions on the coronary arteries

49 Vasiliev D.K., Rudenko B.A., Shanoyan A.S.,
Shukurov F.B., Feshchenko D.A.
Predictors of unsuccessful endovascular recanalization
of coronary chronic total occlusion

Research methods

57 Erokhina A.S., Golovanova E.D., Miloserdov M.A.
Ultrasound assessment of muscle mass in the diagnosis
of sarcopenia in cardiovascular patients

Discussions

65 Yavelov I.S.
Prevention of cardiovascular events in patients
with stable coronary artery disease: myocardial
revascularization or pharmacological treatment?

Круглый стол

Мамедов М. Н., Родионова Ю. В., Явелов И. С., Смирнова М. И., Дудинская Е. Н., Потиевская В. И.
Коронавирусная инфекция с точки зрения междисциплинарного подхода. Круглый стол

73

Организация здравоохранения

Суханов М. С., Каракулова Ю. В., Прохоров К. В., Спасенков Г. Н., Корягина Н. А.
Опыт применения удаленного мониторинга пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями в Пермском крае

87

Обзоры литературы

Чаулин А. М., Дупляков Д. В.
Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний

91

Белов Д. В., Шиванов И. В., Саевец Г. А., Данько Н. А., Шопова Е. Н., Плешаков О. О.
Эндоваскулярное лечение острой мезентериальной ишемии после коронарного шунтирования (описание случая и обзор литературы)

100

Сычев Д. А., Морозова Т. Е., Шацкий Д. А., Ших Е. В.
Эффективность и безопасность фармакотерапии послеоперационной боли в кардиохирургии

106

Зимницкая О. В., Можейко Е. Ю., Петрова М. М.
Биомаркеры сосудистой когнитивной дисфункции

114

Рубина К. А., Сабитова Н. Р., Ефименко А. Ю., Калинина Н. И., Акопян Ж. А., Семина Е. В.
Рецепторы протеолитических ферментов и адипонектина как потенциальные мишени лекарственной терапии COVID-19

122

Согласованное мнение экспертов

Ткачёва О. Н., Воробьёва Н. М., Котовская Ю. В., Рунихина Н. К., Стражеско И. Д., Виллевальде С. В., Драпкина О. М., Комаров А. Л., Орлова Я. А., Панченко Е. П., Погосова Н. В., Фролова Е. В., Явелов И. С.

135

Антитромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте: согласованное мнение экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии

Round table

Мамедов М. Н., Родионова Ю. В., Явелов И. С., Смирнова М. И., Дудинская Е. Н., Потиевская В. И.
COVID-19 from the interdisciplinary standpoint. Round table

Healthcare management

Суханов М. С., Каракулова Ю. В., Прохоров К. В., Спасенков Г. Н., Корягина Н. А.

Experience of remote monitoring of patients with cardiovascular diseases in the Perm Krai

Literature reviews

Чаулин А. М., Дупляков Д. В.

Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease

Белов Д. В., Шиванов И. В., Саевец Г. А., Данько Н. А., Шопова Е. Н., Плешаков О. О.
Endovascular therapy in acute mesenteric ischemia after coronary artery bypass grafting: a case report and literature review

Сычев Д. А., Морозова Т. Е., Шацкий Д. А., Ших Е. В.
Efficiency and safety of pharmacotherapy for postoperative pain in cardiac surgery

Зимницкая О. В., Можейко Е. Ю., Петрова М. М.
Biomarkers of vascular cognitive impairment

Рубина К. А., Сабитова Н. Р., Ефименко А. Ю., Калинина Н. И., Акопян Ж. А., Семина Е. В.
Proteolytic enzyme and adiponectin receptors as potential targets for COVID-19 therapy

Consensus

Ткачёва О. Н., Воробьёва Н. М., Котовская Ю. В., Рунихина Н. К., Стражеско И. Д., Виллевальде С. В., Драпкина О. М., Комаров А. Л., Орлова Я. А., Панченко Е. П., Погосова Н. В., Фролова Е. В., Явелов И. С.

Antithrombotic therapy in the elderly and senile age: the consensus opinion of experts of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and the National Society of Preventive Cardiology



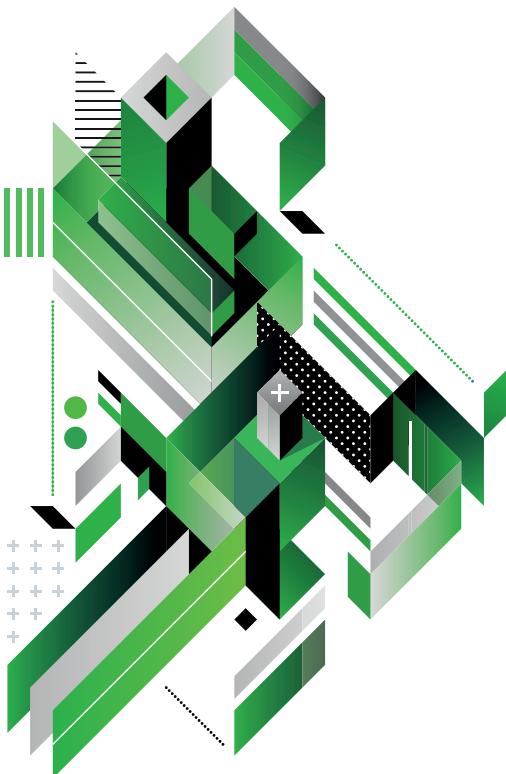
29
СЕНТЯБРЯ
2021

online

RUSSIA PREVENT 2021

КАРДИОЛОГИЯ

Приурочен ко Всемирному дню сердца



Для участия в мероприятии
необходимо подать заявку
до 29.07.2021 г.

Информация о
мероприятии доступна
на сайте www.ropniz.ru



Формат участия -
дистанционный

Основные темы мероприятия:

- Развитие системы укрепления общественного здоровья в Российской Федерации;
- Эпидемиология заболеваний сердечно-сосудистой системы в Российской Федерации;
- Всероссийская диспансеризация;
- Диспансерное наблюдение за пациентами с заболеваниями сердечно-сосудистой системы;
- Методы индивидуальной и популяционной профилактики и коррекции факторов риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы;
- Актуальные тенденции в первичной и вторичной профилактике заболеваний;
- Неотложные состояния в кардиологии – тактика врача ПМСП;
- Реабилитация при заболеваниях сердечно-сосудистой системы в условиях ПМСП;
- Особенности ведения пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы после перенесенной COVID-инфекции;
- Особенности ведения пожилых пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы;
- Фундаментальные медицинские и биологические исследования в кардиологии;
- Совершенствование системы высшего профессионального (медицинского) образования, информационные технологии непрерывного медицинского образования, дистанционные формы обучения, вопросы аккредитации врачей.

Программа подана на аккредитацию в Координационный совет НМО при Минздраве России для получения зачетных единиц (кредитов) в рамках Программы по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию.



05 октября 2021 года

МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ФОРУМ «НАУЧНО-ПЕДАГОГИЧЕСКИЕ ШКОЛЫ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ»

Для участия в Форуме
необходимо подать
заявку до 20.08.2021 г.

Сроки подачи **тезисов**
в рамках Форума до
20.08.2021 г.



Формат участия -
дистанционный

Основные направления Форума – теоретико-методологические основы подготовки врачей-терапевтов, опыт по разработке и внедрению в учебный процесс методик преподавания дисциплин, реализация образовательного процесса с использованием электронного обучения и дистанционных образовательных технологий, симуляционного обучения, непрерывного профессионального развития врачей-терапевтов в оказании медицинской помощи, в том числе:

I. Становление научно-педагогических школ терапии и профилактической медицины

- 1.1. История и преемственность в становлении научно-педагогических школ терапии и профилактической медицине.
- 1.2. Личность лидера в становлении научной школы.
- 1.3. Методологические аспекты образования в области терапии и профилактической медицины.
- 1.4. Исследовательский характер подготовки врачей-терапевтов.
- 1.5. Роль научно-образовательной среды в профессиональном развитии врача-терапевта.
- 1.6. Результаты научных исследований, как фактор отбора содержания программ подготовки врачей-терапевтов.
- 1.7. Междисциплинарный подход в подготовке врачей-терапевтов.
- 1.8. Эффективность обучения врачей-терапевтов: критерии и технологии оценки.

II. Реализация научных идей в практике подготовки врачей-терапевтов

- 2.1. Наставничество как метод обучения врачей-терапевтов на рабочем месте: опыт и лучшие практики.
- 2.2. Индивидуальные образовательные траектории в непрерывном профессиональном развитии врача-терапевта.
- 2.3. Электронная информационно-образовательная среда как инструмент достижения планируемых результатов.
- 2.4. Опыт и перспективы дистанционного обучения врачей в области терапии и профилактической медицины.
- 2.5. Симуляционные технологии в формировании компетенций врача-терапевта.
- 2.6. Международное сотрудничество: лучшие практики в процессе подготовки врачей в области терапии и профилактической медицины.

Информация о мероприятии доступна на сайте
www.ropniz.ru

Уважаемые читатели,

междисциплинарное общение экспертов-врачей разных специальностей при обсуждении проблем, связанных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019), и выработке совместных подходов к ведению пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в период пандемии — является одним из важных показателей активной деятельности внутри научной среды. Представляем вниманию доклады круглого стола, объединенные одной темой — COVID-19, рассмотренной с разных ракурсов: коморбидность и сердечно-сосудистые заболевания, острые и хронические заболевания бронхолегочной системы, инфекция в сочетании с сахарным диабетом и злокачественными новообразованиями.

В продолжение темы COVID-19 читателям будет интересен обзор новейших исследований, представленный Рубиной К. А. и соавт., о рецепторах протеолитических ферментов и адипонектина как потенциальных мишениях лекарственной терапии. Разработка вакцин, направленных на снижение вирусной нагрузки, подавление избыточного иммунного ответа и предотвращение развития тяжелых осложнений, таких как фиброз легких и острый респираторный дистресс-синдром, является в настоящее время приоритетной темой научных исследований.

Другие важные обзоры посвящены сочетанию хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний, эффективности и безопасности фармакотерапии послеоперационной боли в кардиохирургии, биомаркерам сосудистой когнитивной дисфункции.

Ерохина А. С. и соавт. на основе полученных данных измерения толщины прямой мышцы живота ультразвуковым методом делают заключение, что

Приятного чтения,
Главный редактор,
д.м.н., профессор, член-корр. РАН
Драпкина Оксана Михайловна



больным старше 45 лет можно рекомендовать такое обследование для раннего выявления саркопении.

Благова О. В. и соавт. изучали эффективность базисной терапии миокардита в зависимости от метода его диагностики с применением биопсии миокарда или без нее.

Киргизова М. А. и соавт. провели анализ документации 93 пациентов и пришли к выводу, что назначение пациентам, проходившим кардиоресинхронизирующую терапию, прямых пероральных антикоагулянтов вне зависимости от основного заболевания (ишемическая болезнь сердца, дилатационная кардиомиопатия) снижает частоту геморрагических и тромбоэмбологических осложнений.

Группа ведущих экспертов обновила текст документа “Антитромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте”, первая редакция которого была опубликована в 2017 году.

Роль стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2, и галектина-3 в прогнозировании развития желудочковых тахиаритмий у пациентов с ишемической кардиомиопатией

Атабеков Т.А., Баталов Р.Е., Сазонова С.И., Гусакова А.М., Криволапов С.Н.,
Хлынин М.С., Попов С.В.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Томск, Россия

Цель. Оценить роль стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (ST-2), и галектина-3 в прогнозировании развития желудочковых тахиаритмий (ЖТА) у пациентов с ишемической болезнью сердца и фракцией выброса левого желудочка <35%.

Материал и методы. В исследование включены 40 пациентов (мужчин — 36 (90,0%), медиана возраста — 64,5 [57,5; 68,5] лет) с ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью II и III функционального класса по NYHA, фракцией выброса левого желудочка <35%, показаниями для имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) (первичная профилактика внезапной сердечной смерти). До имплантации ИКД пациентам определяли уровень ST-2 и галектина-3 в сыворотке крови. В течение 18 мес. пациентам проводилась оценка аритмических событий, записанных в памяти ИКД.

Результаты. 1-ю группу составили 10 (25,0%) пациентов, у которых были зарегистрированы эпизоды ЖТА, купированные антитахикардией стимуляцией или шоком за 18 мес. наблюдения, 2-ю группу — 30 (75,0%) пациентов без эпизодов ЖТА. Было выявлено, что концентрация ST-2 >22,48 нг/мл ($p=0,02$) и галектина-3 >10,95 нг/мл ($p=0,009$) соответствовала мотивированным срабатываниям ИКД. Многофакторный ROC-анализ продемонстрировал, что единственным независимым предиктором ЖТА было повышение ST-2 (отношение шансов =1,11; 95% доверительный интервал: 1,01-1,21; $p=0,023$).

Заключение. Повышение концентрации как ST-2 >22,48 нг/мл, так и галектина-3 >10,95 нг/мл обладает высокой прогностической значимостью в оценке риска развития ЖТА у пациентов с ишемической кардиомиопатией, при многофакторном анализе независимым предиктором ЖТА является повышение ST-2 >22,48 нг/мл.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, желудочковая тахиаритмия, кардиовертер-дефибриллятор, тест 6-минутной ходьбы, ST-2, галектин-3, фракция выброса левого желудочка.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 02/09/2020

Рецензия получена 07/09/2020

Принята к публикации 06/10/2020



Для цитирования: Атабеков Т.А., Баталов Р.Е., Сазонова С.И., Гусакова А.М., Криволапов С.Н., Хлынин М.С., Попов С.В. Роль стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2, и галектина-3 в прогнозировании развития желудочковых тахиаритмий у пациентов с ишемической кардиомиопатией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(3):2676. doi:10.15829/1728-8800-2021-2676

Role of stimulating growth factor 2 and galectin-3 in predicting the ventricular tachyarrhythmias in patients with ischemic cardiomyopathy

Atabekov T.A., Batalov R.E., Sazonova S.I., Gusakova A.M., Krivolapov S.N., Khlynin M.S., Popov S.V.
Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center. Tomsk, Russia

Aim. To assess the role of stimulating growth factor 2 (ST-2) and galectin-3 in predicting the ventricular tachyarrhythmias (VTA) in patients with coronary artery disease (CAD) and left ventricular ejection fraction (LVEF) <35%.

Material and methods. The study included 40 patients (men, 36 (90,0%); median age, 64,5 [57,5; 68,5] years) with CAD, NYHA class II-III heart failure, LVEF <35%, indications for implantable cardioverter-

defibrillator (ICD) (primary prevention of sudden cardiac death). Prior to ICD implantation, patients were measured for serum ST-2 and galectin-3 levels. For 18 months, patients were assessed for arrhythmic events recorded in the ICD memory.

Results. The 1st group consisted of 10 (25,0%) patients who had VTA episodes, arrested by antitachycardia pacing or shock during 18-month follow-up. The 2nd group consisted of 30 (75,0%) patients without VTA

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: kgma1011@mail.ru

Тел.: +7 (952) 800-26-25

[Атабеков Т.А.* — врач-хирург отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-2645-4142, Баталов Р.Е. — д.м.н., в.н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-1415-3932, Сазонова С.И. — д.м.н., в.н.с. лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0003-2799-3260, Гусакова А.М. — к.фарм.н., н.с. отделения функциональной и лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0002-3147-3025, Криволапов С.Н. — врач по рентген-эндоваскулярным диагностике и лечению отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0001-8121-8287, Хлынин М.С. — к.м.н., м.н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-9885-5204, Попов С.В. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-9050-4493].

episodes. It was found that ST-2 concentration >22,48 ng/ml ($p=0,02$) and galectin-3 >10,95 ng/ml ($p=0,009$) corresponded to appropriate ICD discharge. Multivariate ROC analysis demonstrated that the only independent predictor of VTA was ST-2 elevation (odds ratio, 1,11; 95% CI, 1,01-1,21; $p=0,023$).

Conclusion. An increase in the concentration of both ST-2 >22,48 ng/ml and galectin-3 >10,95 ng/ml had a high predictive value in assessing the VTA risk in patients with ischemic cardiomyopathy. In multivariate analysis, an increase in ST-2 >22,48 ng/ml was an independent predictor of VTA.

Keywords: sudden cardiac death, ventricular tachyarrhythmia, cardioverter-defibrillator, 6-minute walk test, ST-2, galectin-3, left ventricular ejection fraction.

Relationships and Activities: none.

Atabekov T. A.* ORCID: 0000-0003-2645-4142, Batalov R. E. ORCID: 0000-0003-1415-3932, Sazonova S. I. ORCID: 0000-0003-2799-3260,

Gusakova A. M. ORCID: 0000-0002-3147-3025, Krivolapov S. N. ORCID: 0000-0001-8121-8287, Khlynin M. S. ORCID: 0000-0002-9885-5204, Popov S. V. ORCID: 0000-0002-9050-4493.

*Corresponding author:
kgma1011@mail.ru

Received: 02/09/2020

Revision Received: 07/09/2020

Accepted: 06/10/2020

For citation: Atabekov T. A., Batalov R. E., Sazonova S. I., Gusakova A. M., Krivolapov S. N., Khlynin M. S., Popov S. V. Role of stimulating growth factor 2 and galectin-3 in predicting the ventricular tachyarrhythmias in patients with ischemic cardiomyopathy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(3):2676. (In Russ.). doi:10.15829/1728-8800-2021-2676

ВСС — внезапная сердечная смерть, ДИ — доверительный интервал, ЖТА — желудочковые тахиаритмии, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИКМП — ишемическая кардиомиопатия, ИМ — инфаркт миокарда, КДИ — конечно-диастолический индекс, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСИ — конечно-систолический индекс, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ОШ — отношение шансов, ПЖ — правый желудочек, СДПЖ — систолическое давление в ПЖ, СН — сердечная недостаточность, ТШХ — тест 6-минутной ходьбы, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, АУС — площадь под кривой, NYHA — New-York Heart Association, ST-2 — стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из 5 ведущих причин инвалидизации и смерти [1]. ИБС служит причиной развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) у 70% пациентов. Ишемическое повреждение миокарда с последующей дисфункцией и ремоделированием левого желудочка (ЛЖ), а также гибернация миокарда — основные механизмы развития сердечной недостаточности (СН) у больных ИБС. Развитие ишемической кардиомиопатии (ИКМП), на долю которой приходится 11-13% среди всех случаев кардиомиопатий, нередко является финальной стадией заболевания с высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС). Использование имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) позволяет снизить риск ВСС у данной категории больных [2]. Отбор пациентов для имплантации ИКД с целью первичной профилактики ВСС в большей части проводится на основании результатов оценки функционального класса (ФК) СН по классификации NYHA (New-York Heart Association) и систолической функции ЛЖ. Неоценимое влияние ИКД на риск развития ВСС доказано результатами серии крупных рандомизированных исследований, метаанализ которых показал снижение показателя смертности от всех причин на 25%. В то же время установлено, что срабатывания ИКД на протяжении 5 лет наблюдения регистрируются лишь у 15-25% пациентов [3]. При этом в большей степени ИКД не срабатывает у тех пациентов, которым аппарат был установлен с целью первичной профилактики ВСС [3]. Все эти факты указывают на необходимость совершенствования стратифи-

кации риска и поиска новых критериев отбора для имплантации ИКД.

Поскольку при ИКМП происходят не только стойкие нарушения насосной функции сердца, но и компенсаторной активации пресорного и де-пресорного звеньев системы нейрогуморальной регуляции, можно полагать, что оценка концентрации биомаркеров в крови, отражающих степень активации отдельных компенсаторных систем организма, позволит стратифицировать риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в частности, жизнеугрожающих желудочных аритмий, и оценивать прогноз больных с этой тяжелой патологией. Определение уровня таких биомаркеров фиброза и воспаления миокарда, как стимулирующий фактор роста, кодируемый геном 2 (ST-2), и галектин-3, представляется перспективным направлением. Растворимый ST-2 — биомаркер фиброза, воспаления и сердечного стресса, включенный в руководство ACCF/AHA (American College of Cardiology Foundation/American Heart Association) (2013г) для стратификации риска у пациентов с СН [4]. Этот биомаркер принадлежит к семейству интерлейкиновых рецепторов, секретируется в кровь и, ингибируя передачу сигнала, выполняет функцию рецептора для интерлейкина-33. Концентрация ST-2 в крови увеличивается при различных патологиях, таких как воспалительные заболевания и кардиопатии, и считается ценным прогностическим маркером в обоих случаях [5]. Sabatine M, et al. в 2008г показали, что у 1200 пациентов с острым коронарным синдромом и инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST, определение концентрации ST-2 имело высокое прогностическое значение для оценки риска смерти в течение 30 сут.

ИМ [6]. В то же время в другом исследовании было выявлено, что ST-2 не улучшал долгосрочный прогноз сердечно-сосудистых событий, включая СН или смертность от всех причин [7].

Галектин-3 представляет собой растворимый β -галактозидаза-связывающий гликопротеин, высвобождаемый активированными сердечными макрофагами [8]. Этот маркер фиброза в норме обнаруживается в различных клетках эпителия многих органов, воспалительного инфильтрата, в т.ч. и макрофагов, а также в купферовских и дендритных клетках. Уровень галектина-3 повышается при воспалительных и пролиферативных процессах. В исследовании Mueller T, et al. было показано, что галектин-3, наряду с ST-2, были одинаково полезны для прогнозирования риска смерти от всех причин в течение года у пациентов с острой СН [9].

В настоящее время ST-2 и галектин-3 активно изучаются у больных ИБС ввиду их высокой потенциальной прогностической значимости. При этом их роль в развитии жизнеугрожающих аритмий пока мало изучена [10]. В этой связи исследование уровня биомаркеров воспаления и фиброза миокарда является актуальным.

Целью исследования была оценка роли ST-2 и галектина-3 в прогнозировании развития желудочковых тахиаритмий (ЖТА) у пациентов с ИБС и фракцией выброса (ФВ) ЛЖ <35%.

Материал и методы

Исследование было клиническим открытым проспективным и проведено на базе отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии Томского НМИЦ. Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации “Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека”. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом при НИИ кардиологии. Пациентами, включенными в исследование, подписано информированное согласие на участие.

Критерии включения пациентов в исследование: больные ИБС, XCH II и III ФК по NYHA, ФВ ЛЖ <35%, находящиеся на оптимальной медикаментозной терапии, с прогнозируемой продолжительностью жизни не <1 года, перенесенным ИМ давностью >6 нед. и показаниями для имплантации ИКД в целях первичной профилактики ВСС.

Критерии невключения в исследование: наличие противопоказаний для имплантации ИКД, кандидаты на кардиоресинхронизирующую терапию, тяжелая сопутствующая патология или тяжелые когнитивные расстройства, стенозирующий атеросклероз коронарных артерий без реваскуляризации, кандидаты на трансплантацию сердца.

В исследование включено 40 пациентов, соответствовавших критериям включения. Основной диагноз заболевания устанавливался по общепринятым критериям на основании данных стандартных клинико-инструмен-

тальных исследований: тест 6-минутной ходьбы (ТШХ), электрокардиография, эхокардиография (ЭхоКГ) с оценкой показателей внутрисердечной гемодинамики, холтеровское мониторирование электрокардиограммы и коронаровентрикулография, и лабораторной диагностики: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови (креатинин, мочевина, глюкоза, печеночные ферменты, натрий, калий), липидный спектр, определение уровня ST-2 и галектина-3. Все больные получали базисную терапию в соответствии с современными рекомендациями.

Оценку тяжести СН проводили с использованием критерии NYHA с определением ТШХ. Для анализа использовалась дистанция ходьбы (м) и ФК NYHA, которую она соответствовала:

- >551 м — пациент не имеет признаков СН;
- 426-550 м — относится к I ФК;
- 301-425 м — относится к II ФК;
- 151-300 м — относится к III ФК;
- <150 м — относится к IV ФК.

Для определения уровня ST-2 и галектина-3 проводили забор крови натощак из локтевой вены методом венопункции в специальную стерильную вакуумную систему “BD Vacutainer®” с активатором свертывания. Полученные образцы крови инкубировали при комнатной температуре 30-45 мин, после чего в течение 15 мин центрифугировали при 3000 об/мин. Полученную сыворотку декантировали в одноразовые пластиковые пробирки, замораживали и хранили при — 40° С. Для количественного измерения концентрации стимулирующего фактора роста ST-2 в сыворотке крови использовали набор “Presage® ST2 Assay” (Critical Diagnostics, США), основанный на “сэндвич” иммуноферментном анализе в микропланшетном формате. Результаты измерения выражали в нг/мл. Определение концентрации галектина-3 выполняли методом твердофазного конкурентного иммуноферментного анализа с использованием тест-системы “Human Galectin-3 Platinum ELISA” (Bender MedSystems GmbH, Австрия). Результаты измерения выражали в нг/мл. Измерение оптических плотностей, построение калибровочных графиков, оценку и учет результатов количественного содержания всех определяемых показателей проводили с помощью микропланшетного ридера “Infinite F50” и программного обеспечения “Magellan Tracker” (Австрия).

ЭхоКГ с оценкой показателей внутрисердечной гемодинамики проводили на ультразвуковом аппарате “Philips HD15 PureWave” (Нидерланды). Исследования проводились из стандартных ЭхоКГ позиций с определением размеров левого предсердия, правого желудочка (ПЖ), толщины межжелудочковой перегородки, задней стенки ЛЖ, конечно-систолического размера (КСР) ЛЖ, конечно-диастолического размера (КДР) ЛЖ, конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ, конечно-диастолического объема (КДО) ЛЖ, индекса массы миокарда, ФВ ЛЖ, систолического давления в ПЖ (СДПЖ), ударного объема, конечно-систолического индекса (КСИ), конечно-диастолического индекса (КДИ), индекса левого предсердия и индекса правого предсердия. Оценивали функции митрального, трикуспидального и аортального клапанов, а также сократимость ПЖ и ЛЖ.

После проведения клинико-инструментальной диагностики всем пациентам имплантировали ИКД. Срок

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов (n=40)

Показатель	Первая группа (n=10)	Вторая группа (n=30)	p
Возраст, лет, Me [Q1; Q3]	54,0 [54,0; 67,0]	66,0 [60,0; 70,0]	0,137
Мужчины, n (%)	10 (100,0)	26 (86,6)	0,542
ИМ в анамнезе, n (%)	10 (100,0)	30 (100,0)	0,987
СКА в анамнезе, n (%)	4 (40,0)	14 (46,6)	0,766
CH:			
ФК II по NYHA, n (%)	6 (60,0)	16 (53,3)	0,766
ФК III по NYHA, n (%)	4 (40,0)	14 (46,7)	0,766
Пароксизмальная форма ФП, n (%)	4 (40,0)	8 (26,6)	0,542
QRS, мс, Me [Q1; Q3]	120 [110; 120]	110 [100; 120]	0,122
QTc, мс, Me [Q1; Q3]	420 [400; 440]	430 [410; 460]	0,501
Сопутствующая патология			
Гипертоническая болезнь, n (%)	10 (100,0)	30 (100,0)	0,987
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	4 (40,0)	10 (33,3)	0,766
Ожирение, n (%)	4 (40,0)	4 (13,3)	0,217
Дислипидемия, n (%)	4 (40,0)	14 (46,7)	0,766
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , Me [Q1; Q3]	89,0 [77,0; 96,0]	72,0 [30,0; 35,0]	0,137
Принимаемые лекарства			
Бета-адреноблокаторы, n (%)	10 (100,0)	30 (100,0)	0,987
иАПФ, n (%)	10 (100,0)	24 (80,0)	0,356
ААП III класса, n (%)	6 (60,0)	12 (40,0)	0,987
АРА II, n (%)	0 (0)	6 (20,0)	0,356
Статины, n (%)	10 (100,0)	30 (100,0)	0,987
Антагонисты альдостерона, n (%)	4 (40,0)	18 (60,0)	0,356
Петлевые диуретики, n (%)	6 (60,0)	12 (40,0)	0,356
Антикоагулянты, n (%)	4 (40,0)	8 (26,6)	0,542
Аспирин, n (%)	8 (80,0)	22 (73,3)	0,766
Клопидогрел, n (%)	6 (60,0)	8 (26,6)	0,122
ГГП, n (%)	4 (40,0)	10 (33,3)	0,766

Примечание: ААП — антиаритмические препараты, АРА II — антагонисты рецепторов ангиотензина II, ГГП — гипогликемические препараты, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМ — инфаркт миокарда, СКА — стентирование коронарных артерий, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, CH — сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, ФП — фибрillation предсердий, NYHA — New-York Heart Association.

наблюдения за пациентами составил 18 мес. с контрольными визитами через 6, 12 и 18 мес. Во время контрольных визитов проводили детальный опрос пациента, физикальный осмотр и оценку аритмологических событий, записанных в память ИКД, а также проверку параметров работы системы ИКД-электрод. Конечной точкой исследования была ЖТА, купированная антитахикардиейной стимуляцией желудочков или шоковым срабатыванием ИКД. Сравнивали клинико-инструментальные (ТШХ, ЭхоКГ) и биохимические (уровни ST-2 и галектин-3) показатели между группами.

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0, StatSoft, USA. Для оценки нормальности распределения признака использовали критерий Шапиро-Уилка. Вычисляли медиану (Me) и квартилы [Q₁, Q₃]. Для оценки достоверности межгрупповых различий использовали непараметрический критерий Манна-Уитни для независимых выборок. Для оценки корреляционных связей между парами количественных признаков использовали ранговый непараметрический коэффициент Спирмена. Для сравнитель-

ной оценки информативности неинвазивных методов диагностики использовали однофакторный (с расчетом индекса Юдена) и многофакторный ROC-анализ и логистическую регрессию, выполненные с помощью пакета программ MedCalc statistical software. Оценку доли пациентов, у которых не произошло событие (функция выживания), для любого момента времени в течение всего периода наблюдения проводили с применением метода Каплана-Майера, для оценки значимости различий в выживаемости двух групп использовали непараметрический критерий Гехана-Уилкоксона. При уровне значимости p<0,05 считали, что сравниваемые группы статистически значимо отличаются по исследуемому показателю.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов. Ретроспективно, в зависимости от наличия эпизодов ЖТА, пациенты были распределены в 2 группы. Первую группу составили пациенты (n=10), у которых были зарегистрированы эпизоды

Таблица 2

Клинико-инструментальные и лабораторные показатели

Показатель	Первая группа (n=10) Ме [Q1; Q3]	Вторая группа (n=30) Ме [Q1; Q3]	p
ТШХ, м	315,0 [200,0; 366,0]	300,0 [175,0; 350,0]	0,766
Левое предсердие, мм	51,0 [42,0; 54,0]	47,0 [40,0; 50,0]	0,137
ПЖ, мм	27,0 [24,0; 28,0]	26,0 [23,0; 28,0]	0,542
МЖП, мм	10,0 [9,7; 10,0]	9,5 [9,0; 10,5]	0,174
Задняя стенка ЛЖ, мм	10,0 [9,0; 10,0]	9,0 [9,0; 10,0]	0,542
КДР ЛЖ, мм	63,0 [58,0; 63,0]	61,0 [58,0; 64,0]	0,863
КСР ЛЖ, мм	53,0 [51,0; 56,0]	50,0 [48,0; 53,0]	0,194
КДО ЛЖ, мл	174,0 [157,0; 192,0]	170,0 [154,0; 200,0]	0,814
КСО ЛЖ, мл	118,0 [113,0; 131,0]	115,0 [95,0; 130,0]	0,425
КСИ, мл/м ²	65,2 [59,1; 81,0]	59,2 [45,8; 65,9]	0,194
КДИ, мл/м ²	100,4 [78,7; 117,4]	87,0 [67,5; 100,4]	0,325
ИЛП, мл/м ²	48,9 [48,9; 55,8]	53,4 [48,5; 70,9]	0,584
ИПП, мл/м ²	37,0 [37,0; 38,4]	38,8 [38,1; 71,7]	0,122
Ударный объем, мл	61,0 [49,0; 61,0]	54,0 [48,0; 64,0]	0,912
ИММ, г/м ²	99,0 [95,0; 129,0]	105,0 [102,0; 116,0]	0,673
СДПЖ, мм рт.ст.	35,0 [27,0; 41,0]	33,0 [26,0; 47,0]	0,542
ФВ ЛЖ, %	32,0 [31,0; 35,0]	33,0 [30,0; 35,0]	0,863
ST-2, нг/мл	29,00 [25,64; 41,12]	22,81 [21,28; 29,65]	0,021
Галектин-3, нг/мл	12,74 [11,49; 16,54]	12,05 [8,78; 15,57]	0,094

Примечание: ИММ — индекс массы миокарда, ИЛП — индекс левого предсердия, ИПП — индекс правого предсердия, КДИ — конечно-диастолический индекс, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСИ — конечно-систолический индекс, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ПЖ — правый желудочек, СДПЖ — систолическое давление в ПЖ, ФВ — фракция выброса, ТШХ — тест 6-минутной ходьбы, ST-2 — стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2.

ЖТА, купированные антитахикардией стимуляцией желудочков или шоковым срабатыванием ИКД, после имплантации устройства в течение 18 мес. наблюдения, вторую группу составили пациенты (n=30) без эпизодов ЖТА. Сравнительный анализ основных показателей представлен в таблице 1. Медиана возраста пациентов составила 64,5 [57,5; 68,5] лет, 36 (90,0%) были мужчины. Медиана возраста больных из первой группы (с ИКД-терапией) составила 54,0 года, второй группы (без ИКД-терапии) — 66,0 лет (p=0,137). 100% больных первой группы и 86,6% второй группы были мужчины (p=0,542). Межгрупповых статистически значимых различий по основной и сопутствующей патологии, частоте назначения лекарственных препаратов установлено не было. По основным показателям группы были сопоставимы.

Сравнительный анализ результатов ТШХ значимых отличий между первой и второй группой не выявил: 315,0 [200,0; 366,0] м и 300,0 [175,0; 350,0] м (p=0,766), соответственно (таблица 2). При сравнении показателей ЭхоКГ и уровня галектина-3 до имплантации ИКД достоверных различий между группами также выявлено не было (таблица 2). Единственный показатель, по которому группы достоверно различались, был уровень ST-2: в первой

группе он составил 29,00 [25,64; 41,12] нг/мл, а во второй — 22,81 [21,28; 29,65] нг/мл (p=0,021).

Данные по эпизодам ЖТА в контрольные визиты. Осложнений в ранний и поздний послеоперационные периоды не зарегистрировано. За 18 мес. наблюдения дисфункции системы ИКД-электрод не зарегистрировано. Через 6 мес. была проведена плановая проверка параметров работы ИКД. По записи эндограмм у 6 (15,0%) пациентов выявлены пароксизмы ЖТА, купированные ИКД-терапией, в частности антитахикардией стимуляцией желудочка. У остальных 34 (85,0%) пациентов к 6 мес. наблюдения ИКД-терапии документировано не было. Через 12 мес. после имплантации ИКД еще у 4 пациентов зарегистрированы пароксизмы ЖТА, купированные ИКД-терапией (антитахикардия стимуляция желудочка, шоковые срабатывания ИКД). К данному сроку наблюдения общее число пациентов с ИКД-терапией составило 10 (25,0%), без ИКД-терапии — 30 (75,0%).

Корреляционный анализ. По результатам корреляционного анализа показателей внутрисердечной гемодинамики и концентрации в сыворотке крови ST-2 и галектина-3 в первой группе установлено, что концентрация ST-2 имела высокой силы прямую корреляцию с КСО ЛЖ (r=0,900; p<0,001),

Таблица 3

Парное сравнение ROC-кривых

	РП	СКО	95% ДИ	p
ST-2 ~ галектин-3	0,0667	0,0967	-0,123-0,256	0,491
ST-2 ~ КДО ЛЖ	0,220	0,0958	0,0382-0,402	0,017
ST-2 ~ КСО ЛЖ	0,160	0,0689	0,0250-0,295	0,021
ST-2 ~ КСР ЛЖ	0,107	0,107	-0,102-0,316	0,317
ST-2 ~ ФВ ЛЖ	0,213	0,0819	0,0528-0,374	0,009
Галектин-3 ~ КДО ЛЖ	0,153	0,134	-0,108-0,415	0,251
Галектин-3 ~ КСО ЛЖ	0,0933	0,123	-0,147-0,334	0,446
Галектин-3 ~ КСР ЛЖ	0,0400	0,145	-0,245-0,325	0,782
Галектин-3 ~ ФВ ЛЖ	0,147	0,0883	-0,0264-0,320	0,096
КДО ЛЖ ~ КСО ЛЖ	0,0600	0,0576	-0,0529-0,173	0,297
КДО ЛЖ ~ КСР ЛЖ	0,113	0,0526	0,0103-0,216	0,031
КДО ЛЖ ~ ФВ ЛЖ	0,00667	0,131	-0,249-0,263	0,959
КСО ЛЖ ~ КСР ЛЖ	0,0533	0,0635	-0,0711-0,178	0,401
КСО ЛЖ ~ ФВ ЛЖ	0,0533	0,0950	-0,133-0,240	0,561
КСР ЛЖ ~ ФВ ЛЖ	0,107	0,125	-0,138-0,352	0,393

Примечание: ДИ — доверительный интервал, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, РП — разность площадей, СКО — среднеквадратическая ошибка, ФВ — фракция выброса.

средней силы с КДО ЛЖ ($r=0,700$; $p=0,024$), КСР ЛЖ ($r=0,700$; $p=0,024$) и обратную корреляцию средней силы с ФВ ЛЖ ($r=-0,666$; $p=0,035$). Также была выявлена средней силы обратная корреляция между концентрацией галектинина-3 и ФВ ЛЖ ($r=-0,666$; $p=0,035$). Во второй группе было установлено, что концентрация ST-2 имела слабой силы прямую корреляцию с КСО ЛЖ ($r=0,498$; $p=0,005$), КСР ЛЖ ($r=0,380$; $p=0,038$) и обратную корреляцию средней силы с ФВ ЛЖ ($r=-0,508$; $p=0,004$). Кроме того, в данной группе была выявлена средней силы прямая корреляция между концентрацией галектинина-3 с КСО ЛЖ ($r=0,621$; $p<0,005$), слабой силы с КДО ЛЖ ($r=0,407$; $p=0,025$) и с КСР ЛЖ ($r=0,405$; $p=0,026$).

Предикторы ЖТА. По результатам однофакторного ROC-анализа среди показателей ТШХ, ЭхоКГ и биохимических маркеров, было выявлено 2 независимых предиктора ЖТА с пороговыми значениями. Так, было показано, что увеличение концентрации ST-2 $>22,48$ нг/мл (площадь под кривой (AUC) = 0,747; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,266-0,600; чувствительность (Sen) = 100,00; специфичность (Spe) = 46,67; $p=0,003$) и галектинина-3 $>10,95$ нг/мл (AUC = 0,680; 95% ДИ: 0,266-0,633; Sen = 100,00; Spe = 46,67; $p=0,044$) соответствовало наличию ЖТА (рисунок 1).

Парное сравнение ROC-кривых для концентрации ST-2, галектинина-3, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, КСР ЛЖ и ФВ ЛЖ выявило, что AUC ST-2 была самой большой и достоверно отличалась от AUC для КДО ЛЖ ($p=0,017$), КСО ЛЖ ($p=0,02$) и ФВ ЛЖ ($p=0,009$) (таблица 3).

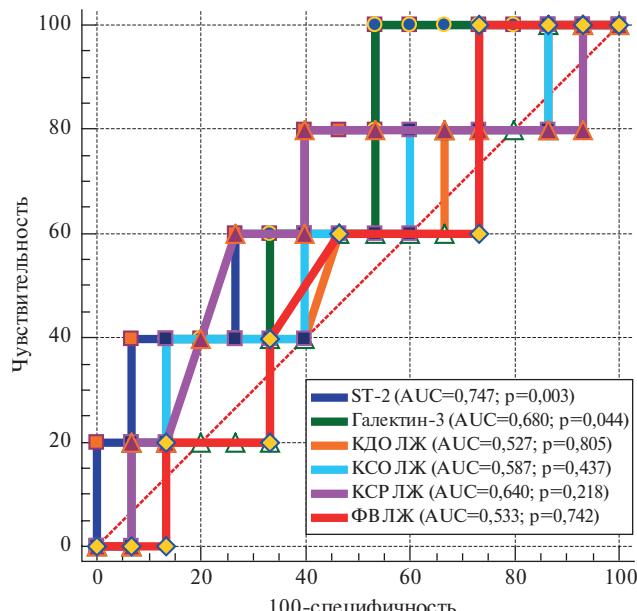


Рис. 1 Сравнение ROC-кривых концентрации ST-2, галектинина-3, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, КСР ЛЖ и ФВ ЛЖ.

Примечание: КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, РП — разность площадей, СКО — среднеквадратическая ошибка, ФВ — фракция выброса, ST-2 — стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Многофакторный анализ с включением таких переменных как пол, возраст, ТШХ, ФК ХСН, длительность QRS, корригированный интервал QT, показатели внутрисердечной гемодинамики, уровень общего холестерина, концентрация ST-2 и га-

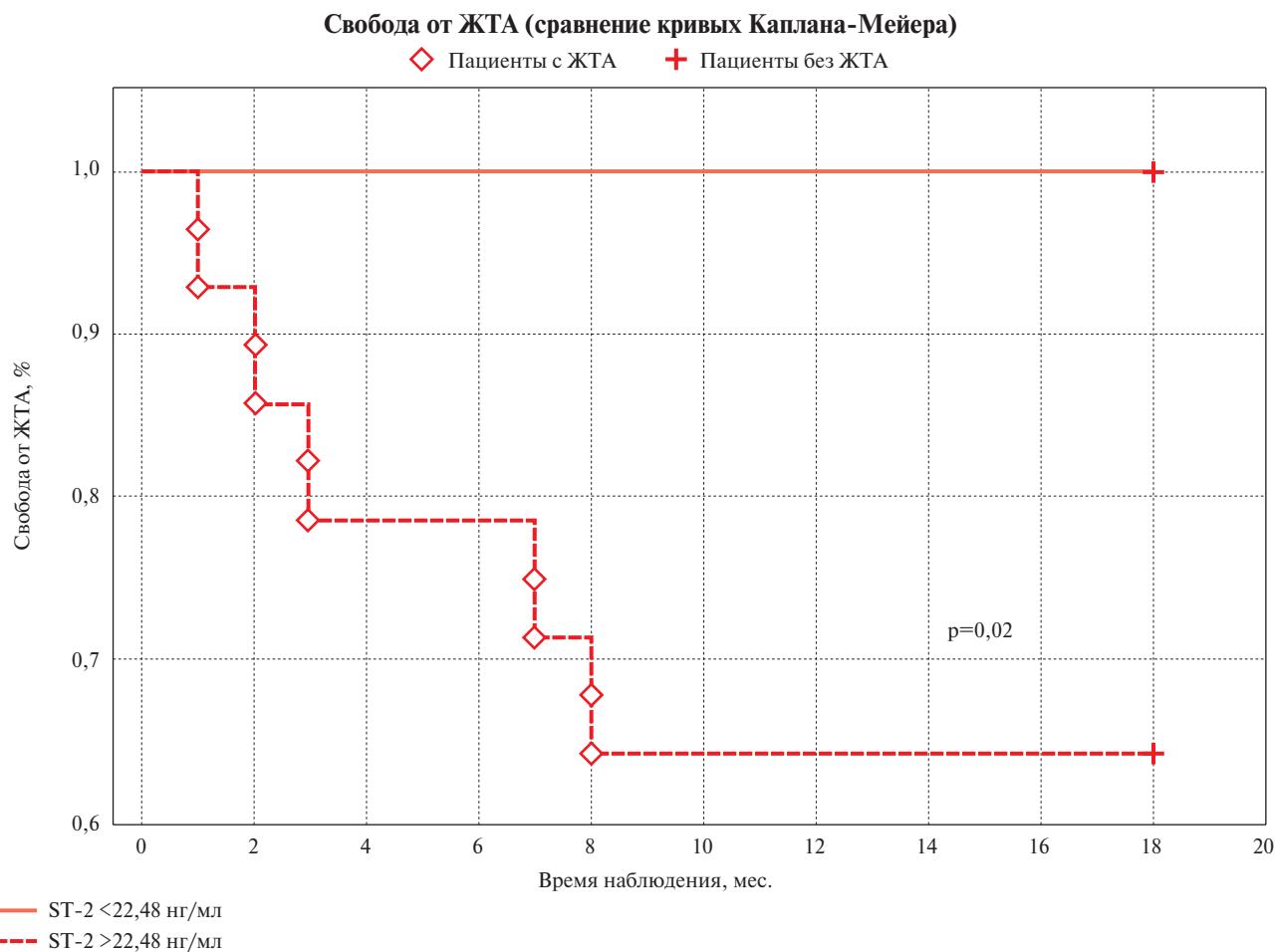


Рис. 2 Сравнение кривых Каплана-Мейера (свобода от ЖТА) у пациентов с ИКМП. Количество ЖТА было достоверно ниже у пациентов с концентрацией ST-2 <22,48 нг/мл.

Примечание: ST-2 — стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2.

лектина-3, выявил, что достоверным предиктором ЖТА оказалось увеличение ST-2 (отношение шансов (ОШ)=1,11; 95% ДИ: 1,01-1,21; $p=0,023$).

Анализ кривых Каплана-Мейера также показал, что возрастание концентраций ST-2 >22,48 нг/мл ($p=0,02$) и галектин-3 >10,95 нг/мл ($p=0,009$) достоверно увеличивало риск развития ЖТА (рисунки 2 и 3).

Обсуждение

Поиск предикторов развития ЖТА у пациентов с ИКМП является актуальной проблемой. Исследования эффективности использования ИКД у пациентов, которым устройство было имплантировано в целях первичной профилактики ВСС, свидетельствуют о том, что общепринятые критерии отбора, в особенности оценка ФВ ЛЖ, недостаточны для выявления больных с высоким риском развития желудочковых аритмий [3]. По результатам нашего исследования, при однофакторном анализе, независимыми предикторами ЖТА оказались биохимические маркеры фиброза и воспаления миокарда.

Так, было выявлено, что увеличение концентрации ST-2 >22,48 нг/мл ($p=0,003$) и галектин-3 >10,95 нг/мл ($p=0,044$) являются независимыми предикторами ЖТА. Но, ввиду того, что у пациентов с ИБС, перенесенным ИМ, сниженной систолической функцией ЛЖ и ХСН в основе заболевания лежит множество факторов, дополнительный проведенный многофакторный анализ выявил, что среди всех показателей клинико-инструментальных методов исследования, лишь увеличение концентрации ST-2 (ОШ =1,11; 95% ДИ: 1,01-1,21; $p=0,023$) явилось независимым предиктором ЖТА. Литературные данные о применении показателей маркеров фиброза и воспаления, таких как ST-2 и галектин-3, в прогнозе развития ЖТА и обоснованной ИКД-терапии у пациентов с ИКМП единичны. Так, по данным Pascual-Figal et al., увеличение концентрации ST-2 >15 нг/мл было независимым предиктором ВСС (ОШ =4,56; 95% ДИ: 1,31-1,59; $p=0,017$) [11]. В то же время в субанализе исследования MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial — Cardiac Resynchronization

Свобода от ЖТА (сравнение кривых Каплана-Майера)

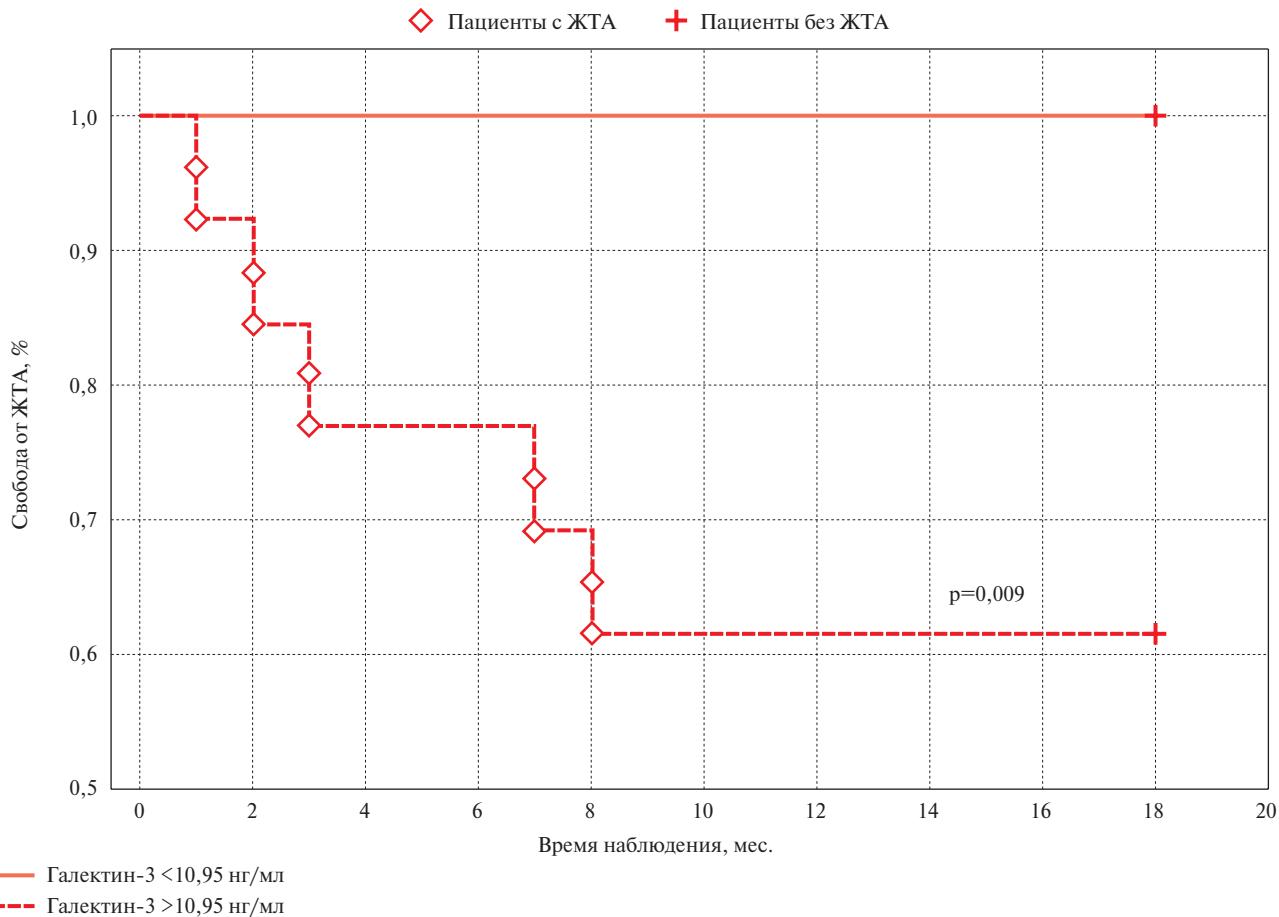


Рис. 3 Сравнение кривых Каплана-Майера (свобода от ЖТА) у пациентов с ИКМП. Количество ЖТА было достоверно ниже у пациентов с концентрацией галектин-3 < 10,95 нг/мл.

Therapy) увеличение ST-2 >35 нг/мл явились независимым предиктором сердечной смерти или устойчивого пароксизма ЖТА [12]. Важно отметить, что лишь у 50% пациентов в данном исследовании была диагностирована ИКМП, и данная неоднородность структуры основного заболевания могла отразиться на конечных результатах.

Имеющиеся в литературе данные в основном посвящены прогнозированию сердечно-сосудистых событий, таких как СН [4, 5]. Bayes-Genis A, et al. показали, что при сравнении биомаркеров фиброза ST-2 и галектин-3 у пациентов с ХСН, повышение уровня ST-2 имеет больший прогностический вклад, чем галектин-3 [8]. По данным исследования Mozos I, et al., проведенного у пациентов с почечной недостаточностью, увеличение концентраций растворимого ST2 и галектина-3 может отражать наличие фиброза почек и сердца, что может быть связано с повышенным риском развития аритмий [13]. Ряд клинических исследований свидетельствует о том, что у больных со сниженной ФВ ЛЖ отмечается достоверное увеличение уров-

ня галектина-3 вне зависимости от этиологии ХСН, что позволяет рассматривать его в качестве маркера этой патологии [14]. По результатам настоящего исследования у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ и большими объемно-размерными показателями ЛЖ выявлены более высокие концентрации ST-2 и галектина-3. В первой группе увеличение объемно-размерных показателей внутрисердечной гемодинамики соответствовало повышенной концентрации ST-2. Была выявлена прямая корреляционная связь концентрации ST-2 с КСО ЛЖ ($r=0,900$; $p<0,001$), КДО ЛЖ ($r=0,700$; $p=0,024$), КСР ЛЖ ($r=0,700$; $p=0,024$). В то время как, снижение ФВ ЛЖ в данной группе соответствовало повышенной концентрации ST-2 ($r=-0,666$; $p=0,035$) и галектин-3 ($r=-0,666$; $p=0,035$). Во второй группе увеличение концентрации ST-2 коррелировало с КСО ЛЖ ($r=0,498$; $p=0,005$), КСР ЛЖ ($r=0,380$; $p=0,038$) и ФВ ЛЖ ($r=-0,508$; $p=0,004$), а увеличение концентрации галектин-3 было связано с увеличением КСО ЛЖ ($r=0,621$; $p<0,005$), КДО ЛЖ ($r=0,407$; $p=0,025$) и КСР ЛЖ ($r=0,405$; $p=0,026$). Данная

прямая корреляционная связь между увеличением объемно-размерных показателей с повышенной концентрацией биохимических маркеров фиброза и воспаления, а также обратная корреляция между снижением систолической функции левого желудочка и повышением концентрации ST-2 и галектин-3 свидетельствует о прогрессировании ХСН.

Таким образом, повышение концентрации биохимических маркеров фиброза и воспаления миокарда играют важную прогностическую роль в прогнозировании жизнеугрожающих аритмий. Повышение концентрации ST-2 и галектин-3 можно рассматривать в качестве неинвазивных прогностических маркеров ЖТА у пациентов с ишемической кардиомиопатией. Увеличение ST-2 обладает более высокой прогностической значимостью для стратификации риска развития ЖТА у данной категории пациентов. Дальнейший анализ и использование данных о взаимосвязи биохимических маркеров фиброза и воспаления миокарда с по-

казателями внутрисердечной гемодинамики будет способствовать повышению эффективности ранней диагностики ХСН у пациентов с ИКМП.

Ограничения исследования. Исследование носит однοцентровый характер, небольшой объем выборки и ограниченный срок наблюдения, что может в некоторой степени снижать ценность полученных результатов.

Заключение

У пациентов с ИБС и фракцией выброса ЛЖ <35% увеличение концентраций ST-2 >22,48 нг/мл и галектин-3 >10,95 нг/мл является прогностическим маркером ЖТА. Увеличение концентрации ST-2 является независимым предиктором ЖТА у этой категории пациентов.

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

Литература/References

- Oganov RG, Gerasimenko NF, Pogosova GV, et al. Cardiovascular prevention: development strategies. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2011;10(3):5-7. (In Russ.) Оганов Р.Г., Герасименко Н.Ф., Погосова Г.В. и др. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: пути развития. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(3):5-7. doi:10.15829/1728-8800-2011-3-5-7.
- Ardashev AV, Arutyunov EG, Jelyakov EG, et al. The mechanisms and causes of sudden cardiac death. Risk factors and stratification in clinical practice. Basic definitions and terms. *Clinical practice.* 2014;4:3-12. (In Russ.) Ардашев А.В., Арутюнов Г.П., Желяков Е.Г., и др. Механизмы и причины внезапной сердечной смерти. Факторы и стратификация риска в клинической практике. Основные определения и термины. Клиническая практика 2014;4:3-12.
- Merchant FM, Jones P, Wehrenberg S, et al. Incidence of defibrillator shocks after elective generator exchange following uneventful first battery life. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(6):1-7. doi:10.1161/JAHA.114.001289.
- Mueller T, Dieplinger B. Soluble ST2 and galectin-3: what we know and do not know analytically. *EJIFCC.* 2016;27(3):224-37.
- Dieplinger B, Mueller T. Soluble ST2 in heart failure. *Clin Chim Acta.* 2015;443:57-70. doi:10.1016/j.cca.2014.09.021.
- Sabatine M, Morrow D, Higgins L, et al. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2008;117(15):1936-44. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107728022.
- Hughes MF, Appelbaum S, Havulinna AS, et al. ST2 may not be useful predictor for incident cardiovascular events, heart failure and mortality. *Heart.* 2014;100(21):1715-21. doi:10.1136/heartjnl-2014-305968.
- Bayes-Genis A, de Antonio M, Vila J, et al. Head-to-head comparison of two myocardial fibrosis biomarkers for long-term heart failure risk stratification: ST2 versus galectin-3. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(2):158-66. doi:10.1016/j.jacc.2013.07.087.
- Mueller T, Gegenhuber A, Leitner I, et al. Diagnostic and prognostic accuracy of galectin-3 and soluble ST2 for acute heart failure. *Clin Chim Acta.* 2016;463:158-64. doi:10.1016/j.cca.2016.10.034.
- Grakova EV, Teplyakov AT, Kopieva KV, et al. Prediction role of a novel biomarker ST2 in risk assessment of adverse cardiovascular events in chronic heart failure with preserved and intermediate ejection fraction after myocardial revascularization. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2018;17(5):40-6. (In Russ.) Гракова Е.В., Тепляков А.Т., Копьев К.В., и др. Прогностическая роль нового биомаркера ST2 в оценке риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса, перенесших реваскуляризацию миокарда. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(5):40-6. doi:10.15829/1728-8800-2018-5-40-46.
- Pascual-Figal DA, Ordóñez-Llanos J, Tornel PL, et al. Soluble ST2 for predicting sudden cardiac death in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(23):2174-9. doi:10.1016/j.jacc.2009.07.041.
- Skali H, Gerwein R, Meyer TE, et al. Soluble ST-2 and risk of arrhythmias, heart failure, or death in patients with mildly symptomatic heart failure: results from MADIT-CRT. *J Cardiovasc Transl Res.* 2016;9(5-6):421-8. doi:10.1007/s12265-016-9713-1.
- Mozos I. Laboratory markers of ventricular arrhythmia risk in renal failure. *Biomed Res Int.* 2014;2014:509204. doi:10.1155/2014/509204.
- de Boer RA, Voors AA, Muntendam P, et al. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(9):811-7. doi:10.1093/eurjhf/hfp097.

Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий и имплантированным устройством для кардиоресинхронизирующей терапии

Киргизова М. А., Савенкова Г. М., Курлов И. О., Криволапов С. Н., Баталов Р. Е.,
Попов С. В.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Томск, Россия

Цель. Изучить эффективность и безопасность применения прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) после имплантации устройств для кардиоресинхронизирующей терапии у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) при наличии фибрилляции предсердий (ФП).

Материал и методы. В исследование включено 93 пациента, наблюдавшихся с 2014 по 2016 гг., (71 мужчина и 22 женщины) в возрасте 33–85 лет ($59,7 \pm 10,6$) с ИБС стабильного течения (группа 1, $n=44$) и ДКМП (группа 2, $n=49$). У всех пациентов диагностирована ФП. Фракция выброса левого желудочка составляла $30,6 \pm 3,8\%$, конечно-диастолический размер левого желудочка — $230,9 \pm 60,8$ мм. Все пациенты получали антикоагулянты для профилактики тромбоэмбологических осложнений: антагонист витамина К (варфарин) или ПОАК. Проведен анализ медицинской документации, записей ЭКГ за период наблюдения, эхокардиографическое исследование, суточное мониторирование ЭКГ, анализ информации имплантированного устройства. Срок наблюдения — 24 мес.

Результаты. Через 24 мес. наблюдения положительная динамика была отмечена у всех пациентов, фракция выброса левого желудочка увеличилась с $30,6 \pm 3,7\%$ до $39,5 \pm 5,8\%$, причем у пациентов с ДКМП отмечалось более выраженное увеличение сократительной функции миокарда. Острое нарушение мозгового кровообращения во временном интервале наблюдения с 12 до 24 мес. развились у двух пациентов, принимающих варфарин, из разных групп. Транзиторные ишемические атаки были отмечены у 6 пациентов: у одного пациента из 1 группы в период от включения в исследование и 12-месячным визитом и у 5 пациентов

в сроки от 12 до 24 мес. наблюдения. Из 5 пациентов двое относились к 1 группе, трое — к группе 2, одна пациентка принимала аспирин, остальные 4 — варфарин. У одного пациента из 1 группы, имеющего персистирующую форму ФП и принимающего антагонист витамина К, выявлен тромбоз ушка левого предсердия. Геморрагических инсультов и больших кровотечений не зарегистрировано.

Заключение. Среди пациентов, принимающих ПОАК, вне зависимости от основного заболевания (ИБС или ДКМП) и ответа на кардиоресинхронизирующую терапию реже регистрировались геморрагические осложнения, отсутствовали тромбоэмбологические события.

Ключевые слова: кардиоресинхронизирующая терапия, фибрилляция предсердий, прямые пероральные антикоагулянты.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 28/10/2020

Рецензия получена 27/11/2020

Принята к публикации 29/01/2021



Для цитирования: Киргизова М. А., Савенкова Г. М., Курлов И. О., Криволапов С. Н., Баталов Р. Е., Попов С. В. Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий и имплантированным устройством для кардиоресинхронизирующей терапии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(3):2714. doi:10.15829/1728-8800-2021-2714

Anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation and an implanted cardiac resynchronization therapy device

Kirgizova M. A., Savenkova G. M., Kurlov I. O., Krivolapov S. N., Batalov R. E., Popov S. V.
Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center. Tomsk, Russia

Aim. To study the efficacy and safety of direct oral anticoagulant (DOAC) therapy after implantation of cardiac resynchronization therapy (CRT) devices in atrial fibrillation (AF) patients with coronary artery disease (CAD) and dilated cardiomyopathy (DCM).

Material and methods. The study included 93 patients followed up from 2014 to 2016 (71 men and 22 women) aged 33–85 years ($59,7 \pm 10,6$) with stable CAD (group 1, $n=44$) and DCM (group 2, $n=49$). All patients were diagnosed with AF. The left ventricular ejection fraction

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: kirsay@yandex.ru

Тел.: +7 (952) 805-97-57

[Киргизова М. А.* — к.м.н., м.н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-7264-9904, Савенкова Г. М. — к.м.н., врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-0030-7593, Курлов И. О. — к.м.н., м.н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-2511-6491, Криволапов С. Н. — врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0001-8121-8287, Баталов Р. Е. — д.м.н., в.н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-1415-3932, Попов С. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, руководитель отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца электрокардиостимуляции, директор, ORCID: 0000-0002-9050-4493].

(LVEF) was $30,6 \pm 3,8\%$; the left ventricular end-diastolic dimension was $230,9 \pm 60,8$ mm. All patients received anticoagulants for the prevention of thromboembolic events: a vitamin K antagonist (warfarin) or DOAC. The analysis of medical records, as well as ECG records, echocardiographic, 24-hour ECG monitoring data and information from implanted device was carried out. The follow-up period lasted 24 months.

Results. After 24-month follow-up, positive dynamics was noted in all patients — LVEF increased from $30,6 \pm 3,7\%$ to $39,5 \pm 5,8\%$. In patients with DCM, a more pronounced increase in myocardial contractile function was noted. Stroke within time interval from 12 to 24 months developed in two patients taking warfarin, from different groups. Transient ischemic attacks were observed in 6 patients: in one patient from group 1 during the period from inclusion and 12-month visit, and in 5 patients from 12 to 24 months. Out of 5 patients, two belonged to group 1 and three — to group 2, while one patient took aspirin and the other 4 — warfarin. One patient from group 1 with persistent AF and vitamin K antagonist therapy had left atrial appendage thrombosis. Hemorrhagic strokes and major bleeding have not been reported.

Conclusion. Among patients taking DOAC, regardless of the underlying disease (CAD or DCM) and response to CRT, bleeding events were less often recorded, and there were no thromboembolic events.

Keywords: cardiac resynchronization therapy, atrial fibrillation, direct oral anticoagulants.

Relationships and Activities: none.

Kirgizova M.A.* ORCID: 0000-0002-7264-9904, Savenkova G.M. ORCID: 0000-0002-0030-7593, Kurlov I.O. ORCID: 0000-0003-2511-6491, Krivolapov S.N. ORCID: 0000-0001-8121-8287, Batalov R.E. ORCID: 0000-0003-1415-3932, Popov S.V. ORCID: 0000-0002-9050-4493.

*Corresponding author: kirsay@yandex.ru

Received: 28/10/2020

Revision Received: 27/11/2020

Accepted: 29/01/2021

For citation: Kirgizova M.A., Savenkova G.M., Kurlov I.O., Krivolapov S.N., Batalov R.E., Popov S.V. Anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation and an implanted cardiac resynchronization therapy device. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(3):2714. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2714

ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КРТ — кардиоресинхронизирующая терапия, ЛЖ — левый желудочек, МНО — международное нормализованное отношение, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, СМ-ЭКГ — суточное мониторирование электрокардиографии, СН — сердечная недостаточность, ТИА — транзиторные ишемические атаки, ТЭО — тромбоэмбологические осложнения, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая СН, ЭКГ — электрокардиография, CHA₂DS₂-VASC — Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category (шкала для оценки риска ТЭО у больных с ФП), HAS-BLED — Hypertension, Abnormal renal-liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (65 years), Drugs or alcohol concomitantly (шкала для оценки риска кровотечения у больных с ФП).

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) зачастую являются сочетанными состояниями, увеличивающими риск инсульта, госпитализации по поводу ХСН и смерти, и, таким образом, представляют собой важную проблему здравоохранения с неблагоприятным прогнозом [1-4]. Развитие ФП у пациента с ХСН часто приводит к симптоматическому ухудшению течения сердечной недостаточности (СН) и увеличивает риск тромбоэмбологических осложнений (ТЭО) [5, 6]. У значительной части пациентов с ХСН имеются показания для имплантации кардиоресинхронизирующих устройств, или устройств для кардиоресинхронизирующей терапии (КРТ), кардиовертеров-дефибрилляторов, кардиомониторов, позволяющих обнаруживать ФП, регистрировать эпизоды декомпенсации СН, осуществлять дистанционный мониторинг [7, 8]. При таком мониторинге сердца продемонстрировано, что эпизоды ФП встречаются часто в различных популяциях [9]. В настоящее время с помощью имплантированных устройств можно выявить пароксизмы ФП у пациентов, не имевших аритмию, и назначить антитромботическую профилактику как можно раньше [10]. В некоторых исследованиях сообщалось о повышенном риске эмболических событий у больных с предсердными аритмиями, обнаруженными с помощью имплантированных устройств; кроме того, было показано, что риск смерти или инсульта увеличивается в 2,5 раза у пациентов, имеющих хотя бы один эпизод предсердной арит-

мии продолжительностью >5 мин [7]. Анализ данных 2580 пациентов с имплантированными кардиостимуляторами или дефибрилляторами, в возрасте >65 лет с артериальной гипертензией без предшествующей ФП, показал, что риск ТЭО возрастает при пароксизмах ФП продолжительностью >24 ч [8]. Таким образом, изучение эффективности и безопасности применения прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) у пациентов с ФП и имплантированными устройствами для КРТ является актуальной задачей.

Цель — изучить эффективность и безопасность применения ПОАК после имплантации устройств для КРТ у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) при наличии ФП.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Проведенное пилотное исследование было одобрено локальным этическим комитетом. Включенные в исследование пациенты подписали информированное согласие на участие в нем.

В исследование включено 93 пациента (таблица 1), наблюдавшихся с 2014 по 2016гг, (71 мужчина и 22 женщины) в возрасте от 33 до 85 лет (61,0 [55,0; 66,0]), с ИБС стабильного течения (n=44) и ДКМП (n=49) и наличием диагностированной ФП.

Критерии включения в исследование: наличие показаний для имплантации КРТ; наличие зарегистрированной ФП по данным электрокардиографии (ЭКГ) и суточного мониторирования ЭКГ. Критерии невключе-

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатели	Группа 1, n=44, n (%), Me [LQ; UQ]	Группа 2, n=49, n (%), Me [LQ; UQ]	p
Возраст, лет	58,0 [48,0; 64,0]	62,0 [59,0; 68,0]	0,05
Мужчины/женщины	34/10	37/12	0,94/0,87
Пароксизмальная форма ФП	23 (52)	20 (42)	0,50
Персистирующая форма ФП	21 (48)	28 (58)	0,61
ОНМК до имплантации КРТ	0	1 (2)	0,94
Сопутствующие заболевания			
Сахарный диабет	12 (27)	7 (14)	0,31
АГ	36 (82)	24 (49)	0,08
ХБП	18 (41)	6 (12)	0,02
Медикаментозная терапия			
иАПФ/АРА	44 (100)	47 (96)	0,50
Бета-адреноблокатор	42 (95)	42 (86)	0,41
Спиронолактон	43 (98)	46 (94)	0,50
Петлевой диуретик	40 (91)	45 (92)	0,97
Дигоксин	5 (11)	16 (33)	0,05
Амиодарон	40 (91)	41 (84)	0,78
Митральная регургитация:			
отсутствует	1 (2)	9 (19)	0,02
1 ст.	28 (61)	34 (70)	0,30
2 ст.	15 (34)	5 (10)	0,02
3 ст.	1 (2)	0	0,96
CHA ₂ DS ₂ -VASc, балл	2,0 [2,0; 3,0]	4,0 [3,0; 5,0]	0,00001
HAS-BLED, балл	1,0 [0,0; 1,0]	2,0 [1,0; 2,0]	0,000001

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, АРА — антагонист рецепторов ангиотензина II, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, КРТ — кардиоресинхронизирующая терапия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек.

чения: отказ пациента от операции; противопоказания к имплантации КРТ; инфаркт миокарда, перенесенный <6 мес. назад; прогнозируемая продолжительность жизни менее года; наличие противопоказаний для назначения антикоагулянта; наличие психических заболеваний и алкоголизма.

Для стратификации риска возникновения инсульта у пациентов с ФП использовалась шкала CHA₂DS₂-VASc (Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category — шкала для оценки риска ТЭО у больных с ФП), у основной части пациентов имелся высокий риск ТЭО, в среднем, 3,0 [2,0; 4,0] балла. Риск кровотечения рассчитывался по шкале HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal-liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (65 years), Drugs or alcohol concomitantly — шкала для оценки риска кровотечения у больных с ФП), в среднем, 1,0 [0,0; 2,0] балла). Всем пациентам выполняли трансторакальную эхокардиографию по стандартному протоколу, фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) составила 31,0 [28,0; 34,0]%, конечно-диастолический объем ЛЖ — 215,0 [187,0; 265,0] мл. Все участники исследования получали антикоагулянты для профилактики ТЭО: антагонист витамина K (варфарин) или ПОАК (ривароксабан, дабигатран, апиксабан). Пациентам, принимавшим варфарин, на момент выписки из стационара подобрана оптимальная доза препарата, достигнуто целевое значение международного нормализованного отношения (МНО) (2,0-3,0), рекомендован контроль не реже

1 раза в 4 нед. амбулаторно. Контрольное обследование через 12, 24 мес. после выписки из стационара прошли все пациенты. Во время визита проводился анализ медицинской документации, анализ записей ЭКГ за текущий период наблюдения, эхокардиографическое исследование, суточное мониторирование ЭКГ, анализ информации имплантированного кардиоресинхронизатора.

Первичные конечные точки: ТЭО (инсульт, системная эмболия или транзиторная ишемическая атака).

Вторичные конечные точки: геморрагические осложнения (любые кровотечения, возникшие после включения пациента в исследование); острый инфаркт миокарда; смерть от всех причин.

Пациенты были разделены на две группы по основному заболеванию: в 1 группу были включены пациенты с ИБС (n=44), во 2 вошли пациенты с ДКМП (n=49). У пациентов с ИБС чаще наблюдалась коморбидная патология (сахарный диабет, хроническая болезнь почек), соответственно, риск ТЭО и геморрагических осложнений у них был выше (таблица 1).

Пациенты получали базисную терапию ИБС, ХСН (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента либо антагонисты рецепторов ангиотензина I, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, дигоксин, бета-адреноблокаторы, статины и диуретики), а также для профилактики пароксизмов ФП — антиаритмический препарат III класса (амиодарон).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы STATISTICA 10.0. Характер распределения признаков оценивали с помощью

Таблица 2

Динамика клинических и эхокардиографических показателей пациентов
после имплантации кардиоресинхронизирующего устройства

Показатели	Группа 1, n=44, n (%), Me [LQ; UQ]	Группа 2, n=49, n (%), Me [LQ; UQ]	p
ФК СН до имплантации КРТ	3,0 [3,0; 3,0]	3,0 [3,0; 3,0]	0,09
ФК СН после имплантации КРТ	2,0 [1,0; 2,0]	2,0 [2,0; 2,0]	0,00005
ФВ(В) до имплантации КРТ, %	30,0 [27,0; 34,0]	31,0 [29,0; 34,0]	0,09
ФВ(В) после имплантации КРТ, %	46,0 [42,0; 51,0]	39,0 [36,0; 44,0]	0,0001
КДО до имплантации КРТ, мл	224,0 [196,0; 278,0]	214,0 [183,0; 265,0]	0,07
КДО после имплантации КРТ, мл	156,0 [133,0; 177,0]	178,0 [148,0; 216,0]	0,01

Примечание: КДО — конечно-диастолический объем, ФВ(В) — ФВ ЛЖ в В-режиме.

Таблица 3

Антитромботическая терапия, частота развития конечных точек

Показатели	Группа 1, n=44, n (%)	Группа 2, n=49, n (%)	p
Антитромботическая терапия:			
Варфарин	17 (39)	14 (29)	0,30
ПОАК	21 (48)	33 (67)	0,32
Аспирин	6 (14)	2 (4)	0,25
ОНМК в течение 12 мес.	0	0	-
ОНМК в течение 24 мес.	1 (2)	1 (4)	0,52
ТИА в течение 12 мес.	1 (2)	0	0,96
ТИА в течение 24 мес.	2 (4)	3 (6)	0,88
Тромбоз в течение 12 мес.	1 (2)	0	0,96
Тромбоз в течение 24 мес.	0	0	-
Кровотечения в течение 12 мес.:			
— малые	3 (7)	1 (2)	0,56
— большие	0	0	-
Кровотечения в течение 24 мес.:			
— малые	0	1 (2)	0,94
— большие	1 (2)	0	0,96
Геморрагический инсульт в течение 12 мес.	0	0	-
Геморрагический инсульт в течение 24 мес.	0	0	-
ОИМ в течение 12 мес.	0	0	-
ОИМ в течение 24 мес.	1 (2)	0	0,96
Смерть в течение 12 мес.	0	0	-
Смерть в течение 24 мес.	2 (4)	0	0,44

Примечание: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ТИА — транзиторные ишемические атаки.

критерия Шапиро-Уилкса. Учитывая асимметричную диаграмму распределения признаков, анализ данных эхокардиографии, динамики функционального класса (ФК) ХСН проводили с применением непараметрических методов, использовали критерий Манна-Уитни при анализе независимых групп. Данные представляли в виде Me [LQ; UQ], где Me — медиана, а LQ и UQ — нижний и верхний quartиль. Достоверность различий между качественными показателями оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия считались достоверными при $p<0,05$.

Результаты

Через 24 мес. наблюдения положительная динамика была отмечена у всех пациентов, причем у больных ИБС отмечалось более выраженное увеличение сократительной функции миокарда: ФВ ЛЖ у этих пациентов выросла с 30,0 [27,0; 34,0] до 46,0

[42,0; 51,0]%, в то время как у пациентов с ДКМП прирост ФВ ЛЖ был выражен в меньшей степени: с 31,0 [29,0; 34,0] до 39,0 [36,0; 44,0]%. Также было отмечено улучшение ФК СН. В группе больных ИБС ФК СН уменьшился с 3,0 [3,0; 3,0] до 2,0 [1,0; 2,0], в группе больных ДКМП с 3,0 [3,0; 3,0] до 2,0 [1,0; 2,0] ($p=0,00005$). За период наблюдения в обеих группах пациентов было выявлено уменьшение конечно-диастолического объема ЛЖ, более выраженное изменение отмечалось у больных ИБС, с 224,0 [196,0; 278,0] до 156,0 [133,0; 177,0] мл ($p=0,0001$). Результаты представлены в таблице 2.

В 1 группе варфарин получали 17 (39%) человек, ацетилсалцилловую кислоту вместо антикоагулянтной терапии принимали 6 (14%), остальные ($n=21$, 47%) получали ПОАК. Монотерапия аспирином проводилась в связи с отказом пациентов

Таблица 4

Структура ТЭО и геморрагических осложнений на фоне приема ПОАК
и варфарина в течение 24 мес. наблюдения

Показатели	Пациенты, принимающие ПОАК, n=54, n (%)	Пациенты, принимающие варфарин, n=31, n (%)	p
ОНМК	0	2 (6)	0,27
ТИА	0	4 (13)	0,04
Тромбоз ЛП	0	1 (3)	0,79
Все ТЭО	0	7 (23)	0,004
Кровотечения:			
— малые	2 (4)	3 (10)	0,56
— большие	0	0	-
Геморрагический инсульт	0	0	-

Примечание: ЛП — левое предсердие, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ТИА — транзиторные ишемические атаки.

принимать варфарин из-за отсутствия возможности контроля МНО, а ПОАК в связи с финансовыми ограничениями. Во 2 группе варфарин получали 14 (29%) пациентов и ПОАК 33 (67%), 2 (4%) принимали аспирин (таблица 3).

В таблице 4 продемонстрирована частота развития ТЭО и геморрагических осложнений в течение 24 мес. у пациентов обеих групп, принимающих варфарин и ПОАК. ТЭО наблюдались у пациентов при приеме варфарина и аспирина.

Острое ишемическое нарушение мозгового кровообращения во временном интервале наблюдения с 12 до 24 мес. развилось у двух пациентов из разных групп. Один из них, больной ИБС, с большими размерами ЛЖ, небольшим приростом ФВ ЛЖ после имплантации КРТ, постоянной ФП, имел высокий риск ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc (6 баллов), получал варфарин. Выяснено, что у этого пациента значение МНО не всегда достигалось и поддерживалось в целевом диапазоне. Другой пациент, 79 лет, с ДКМП, хорошим ответом на КРТ, с оценкой 4 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc также получал варфарин, МНО контролировался нерегулярно.

Транзиторные ишемические атаки (ТИА) были отмечены у 6 пациентов: у одного пациента из 1 группы в период 12-мес. наблюдения и у 5 пациентов в сроки от 12 до 24 мес. наблюдения. Из пяти пациентов двое относились к 1 группе, трое — ко второй, двое больных принимали аспирин, остальные четверо — варфарин. Это были пациенты старшего возраста (>70 лет), страдали гипертонической болезнью, сахарным диабетом 2 типа. Выяснено, что контроль МНО проводился реже установленных временных интервалов, в терапевтическом диапазоне МНО находилось <70% времени.

У одного пациента из 1 группы, имеющего персистирующую форму ФП, в первый год наблюдения выявлен тромбоз ушка левого предсердия. Этот

пациент получал варфарин. Частота ТЭО представлена в таблицах 3, 4.

Случаев геморрагических инсультов и больших кровотечений в настоящем исследовании зарегистрировано не было. Малые кровотечения на фоне антикоагулантной терапии развились у 5 (6,4%) пациентов, трое из них получали варфарин и двое ПОАК. Носовые кровотечения при приеме варфарина возникали неоднократно у одного пациента за весь период наблюдения, ещё у двоих были травмы с гематомами в области бедра и головы. У одного пациента развился гемофтальм на фоне приема ПОАК, а еще у одного была обнаружена умеренная гематурия, которая прекратилась при замене одного ПОАК на другой. Во всех случаях малых кровотечений экстренные медицинские манипуляции не потребовались.

В период наблюдения было зарегистрировано 2 случая смерти, оба из 1 группы в интервале наблюдения от 12 до 24 мес. Один пациент с пароксизмальной формой ФП с риском ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc 5 баллов, который получал ПОАК, умер от острого инфаркта миокарда. Другая пациентка с пароксизмальной формой ФП, принимающая варфарин, с положительной динамикой на КРТ, умерла от онкологического заболевания.

Обсуждение

Как известно, имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы, кардиостимуляторы с предсердным электродом, устройства КРТ позволяют отслеживать предсердный ритм в течение длительного времени. При этом выявление эпизодов частого предсердного ритма может быть использовано для прогнозирования будущего развития ФП. Доказано, что риск ФП выше у пациентов с зарегистрированными длительными эпизодами частого предсердного ритма [10].

К началу настоящего исследования было недостаточное количество опубликованных работ,

посвященных изучению эффективности и безопасности лечения антикоагулянтами пациентов с ФП и имплантированными КРТ. В 2015г опубликованы окончательные результаты исследования IMPACT (Combined Use of BIOTRONIK Home Monitoring and Predefined Anticoagulation to Reduce Stroke Risk, зарегистрировано на сайте <http://www.clinicaltrials.gov>, номер: NCT00559988) [11] по антикоагулянтной терапии у пациентов с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами и ресинхронизирующими устройствами, где была выдвинута гипотеза о том, что дистанционный мониторинг тахиаритмий предсердий с заранее определенным планом антикоагуляции окажется лучше традиционных методов назначения антикоагулянтов. Однако существенного влияния стратегии дистанционного мониторинга на частоту назначения антикоагулянтной терапии обнаружено не было. Кроме того, стратегия остановки и запуска антикоагуляции, основанная на дистанционном мониторинге ритма, по сравнению с обычным наблюдением не предотвращала ТЭО и кровотечения у пациентов с СН со сниженной ФВ ~30% и II-III ФК по NYHA (New-York Heart Association) [11].

В работе был использован стандартный подход к назначению антикоагулянтной терапии у пациентов высокого риска ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc, (при риске >2 баллов у мужчин и >3 у женщин). Выбор между антагонистом витамина К (варфарином) или ПОАК осуществляли на основании предпочтений пациентов. Как известно, терапия варфарином сопряжена с рядом трудностей: он обладает непредсказуемой фармакокинетикой и фармакодинамикой вследствие как генетических особенностей пациентов, так и специфики его лекарственного метаболизма, требует постоянного лабораторного контроля, а также имеет особенности взаимодействия с пищей [12]. Инсульт во многих случаях развивается в период прерывания приема антагонистов витамина К или на фоне нетерапевтических значений МНО [13].

Литература/References

1. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. Lancet. 2014;383:955-62. doi:10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC): developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. 2016;18:891-975. doi:10.1093/europace/ehw128.
3. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. Int J Stroke. 2021;16(2):217-221. doi:10.1177/1747493019897870.
4. Chugh SS, Roth GA, Gillum RF, et al. Global burden of atrial fibrillation in developed and developing nations. Glob Heart. 2014;9:113-9. doi:10.1016/j.ghert.2014.01.004.
5. Senoo K, Lip GY, Lane DA, et al. Residual risk of stroke and death in anticoagulated patients according to the type of atrial fibrillation: AMADEUS trial. Stroke. 2015;46:2523-8. doi:10.1161/STROKEAHA.114.008421.
6. Lip GY, Heinzel FR, Gaita F, et al. European Heart Rhythm Association/Heart Failure Association joint consensus document on arrhythmias in heart failure, endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. Europace. 2016;18:12-36. doi:10.1093/europace/euv191.

В настоящем исследовании большинству пациентов (60%), принимающих варфарин, не удалось поддерживать МНО в целевом диапазоне, соответственно, геморрагические и тромбоэмбolicкие события чаще наблюдались среди пациентов, получающих терапию антагонистом витамина К. Однако нельзя с полной уверенностью утверждать, что варфарин оказался менее эффективным антикоагулянтом в сравнении с ПОАК, т.к. МНО в целевом диапазоне поддерживалось <70% времени.

В последние годы наблюдается тенденция к более частому назначению ПОАК по сравнению с антагонистами витамина К при неклапанной ФП. Вместе с тем актуальным остается вопрос обоснованного и рационального применения ПОАК у пациентов, имеющих сложную структуру сердечно-сосудистого заболевания и имплантированные кардиальные электронные устройства. Полученные результаты свидетельствуют о возможности безопасного использования ПОАК у пациентов с ИБС и ДКМП, получающих КРТ.

Заключение

Пациенты с ФП и ХСН, несомненно, принадлежат к группе высокого риска, они более склонны к нестабильному течению заболевания и взаимодействию лекарств с варфарином и, в меньшей степени, с ПОАК. Гипотеза об эффективности и безопасности терапии ПОАК получила подтверждение в настоящей работе: среди пациентов, принимающих ПОАК, вне зависимости от основного заболевания (ИБС или ДКМП) и ответа на КРТ реже регистрировались геморрагические осложнения, отсутствовали ТЭО. Безусловно, клинические исследования с большим количеством пациентов в этом направлении являются перспективными.

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

7. Lip GY, Laroche C, Ioachim PM, et al. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: one year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot registry). *Eur Heart J.* 2014;35:3365-76. doi:10.1093/eurheartj/ehu374.
8. Van Gelder IC, Healey JS, Crijns H, et al. Duration of device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in ASSERT. *Eur Heart J.* 2017;38(17):1339-44. doi:10.1093/eurheartj/exx042.
9. Healey JS, Martin JL, Duncan A, et al. Pacemaker-detected atrial fibrillation in patients with pacemakers: prevalence, predictors, and current use of oral anticoagulation. *Can J Cardiol.* 2013;29(2):224-8. doi:10.1016/j.cjca.2012.08.019
10. Marinheiro R, Parreira L, Amador P, et al. Clinical Impact of Oral Anticoagulation in Patients with Atrial High-rate Episodes. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* 2019;28(4):971-9. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.12.019.
11. Martin DT, Bersohn MM, Waldo AL, et al. IMPACT Investigators. Randomized trial of atrial arrhythmia monitoring to guide anticoagulation in patients with implanted defibrillator and cardiac resynchronization devices. *Eur Heart J.* 2015 Jul 7;36(26):1660-8. doi:10.1093/eurheartj/ehv115.
12. Gilyarov MYu, Konstantinova EV, Trukhin AI. Modern possibilities of anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. *Clinician.* 2015;9(3):15-21. (In Russ.) Гиляров М.Ю., Константинова Е.В., Трухин А.И. Современные возможности антикоагулянтной терапии больных с фибрилляцией предсердий. Клиницист. 2015;9(3):15-21. doi:10.17650/1818-8338-2015-9-3-15-21.
13. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2020;ehaa612. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.

Эффективность базисной терапии миокардита в зависимости от метода его диагностики (с применением биопсии миокарда или без нее)

Благова О.В., Недоступ А.В., Седов В.П., Зайцев А.Ю., Новосадов В.М., Коган Е.А.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Москва, Россия

Цель. Оценить эффективность базисной терапии миокардита в зависимости от метода его диагностики (с применением биопсии миокарда или без нее).

Материал и методы. В исследование включено 83 больных ≥ 18 лет с тяжелым и среднетяжелым миокардитом (25 женщин и 58 мужчин, средний возраст $45,7 \pm 11,7$ лет), установленным на основании данных биопсии миокарда (группа 1, $n=36$) или алгоритма неинвазивной диагностики (группа 2, $n=47$), по поводу которого проводилась иммуносупрессивная терапия (ИСТ). Критериями включения были конечно-диастолический размер левого желудочка (ЛЖ) $>5,5$ см; фракция выброса (ФВ) $<50\%$. Проведены эндомиокардиальная ($n=31$) или интраоперационная ($n=5$) биопсия с исследованием вирусного генома, определение уровня антикардиальных антител, коронарография (29%), мультиспиральная компьютерная томография сердца (75%), магнитно-резонансная томография сердца (41%), сцинтиграфия с ^{99m}Tc -МИБИ (35%). Средний срок наблюдения составил 3 года (36 [12; 65] мес.). Исследование одобрено межвузовским этическим комитетом.

Результаты. Группы были полностью сопоставимы по возрасту, исходным параметрам (функциональный класс сердечной недостаточности III [2,25; 3] и III [2; 3], конечно-диастолический размер ЛЖ $6,7 \pm 0,7$ и $6,4 \pm 0,7$ см, ФВ $29,9 \pm 8,7$ и $31,4 \pm 9,3\%$), объему кардиотропной терапии (за исключением частоты назначения β -адреноблокаторов — 94,4 и 78,7%, $p < 0,05$) и ИСТ — метилпреднизолон у 91,7 и 89,4% больных в средней дозе 24 [16; 32] и 20 [15; 32] мг/сут., азатиоприн у 50,0 и 46,8% больных в средней дозе 150 мг/сут. либо миофенолата мofетил 2,0 г/сут. у 30,6% в группе 1, гидроксихлорохин 0,2 г/сут. у 27,8 и 23,4%. При биопсии в группе 1 выявлен активный/пограничный (61/39%) миокардит, у 8 больных — вирусный геном в миокарде, в т.ч. парвовирус B19 у 7. В обеих группах отмечено сопоставимое достоверное возрастание ФВ через 6 мес. до $37,6 \pm 8,1$ и $42,6 \pm 11,5\%$ ($p < 0,001$) и через 27 [12; 54] мес. до $43,4 \pm 9,6$ и $45,5 \pm 12,3\%$ ($p < 0,001$), а также достоверное сни-

жение функционального класса до 2 [1; 2] в обеих группах размеров ЛЖ, ФВ объема левого предсердия, степени митральной и триkuspidальной регургитации, sistолического давления в легочной артерии (достоверное в группе 1) к концу срока наблюдения. Возрастание ФВ на $\geq 10\%$ зафиксировано у 70 и 72% больных, соответственно. Частота летальных исходов составила 13,9 и 12,8%, с учетом единственной трансплантации в группе 2 конечной точки "смерть + трансплантация" достигли 13,9 и 14,9% больных (без достоверных различий между группами).

Заключение. У больных с миокардитом тяжелого и среднетяжелого течения, диагностированного как с применением биопсии миокарда, так и без нее, эффективность комплексной терапии, включавшей ИСТ, оказалась сопоставима. При невозможности выполнения биопсии комплексная неинвазивная диагностика позволяет ставить диагноз миокардита с различной степенью вероятности и проводить эффективную ИСТ, отказ от которой во многих случаях не является оправданным.

Ключевые слова: миокардит, эндомиокардиальная биопсия, иммуносупрессивная терапия, кортикоиды, азатиоприн, миофенолата мofетил.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 04/07/2020

Рецензия получена 20/11/2020

Принята к публикации 29/01/2021



Для цитирования: Благова О.В., Недоступ А.В., Седов В.П., Зайцев А.Ю., Новосадов В.М., Коган Е.А. Эффективность базисной терапии миокардита в зависимости от метода его диагностики (с применением биопсии миокарда или без нее). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(3):2637. doi:10.15829/1728-8800-2021-2637

Effectiveness of myocarditis therapy depending on the diagnosis approach (with or without myocardial biopsy)

Blagova O.V., Nedostup A.V., Sedov V.P., Zaitsev A.Yu., Novosadov V.M., Kogan E.A.
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

Aim. To evaluate the effectiveness of myocarditis therapy depending on the diagnosis approach (with or without myocardial biopsy).

Material and methods. The study included 83 patients ≥ 18 years old with severe and moderate myocarditis (25 women and 58 men; mean

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: blagovao@mail.ru

Тел.: +7 (916) 834-91-69

[Благова О.В.* — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-5253-793X, Недоступ А. В. — д.м.н., профессор, н.с. НИО кардиологии института, ORCID: 0000-0001-9587-6707, Седов В. П. — д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики института, ORCID: 0000-0003-2326-9347, Зайцев А. Ю. — к.м.н., врач рентгенодиагностического отделения ангиографии Университетской клинической больницы № 1, ORCID: 0000-0002-8935-4950, Новосадов В. М. — аспирант кафедры факультетской терапии № 1 института, ORCID: 0000-0003-3753-9328, Коган Е. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии им. акад. А. И. Струкова института, ORCID: 0000-0002-1107-3753].

age, $45,7 \pm 11,7$ years), established by myocardial biopsy (group 1, n=36) or by a non-invasive diagnostic algorithm (group 2, n=47), for which immunosuppressive therapy (IST) was carried out. Inclusion criteria were left ventricular (LV) end-diastolic dimension $>5,5$ cm and ejection fraction (EF) $<50\%$. An endomyocardial (n=31) or intraoperative (n=5) biopsy with a study of the viral genome and level of anticardiac antibodies were performed. Coronary angiography (29%), cardiac multislice computed tomography (75%), cardiac magnetic resonance imaging (41%), and ^{99m}Tc -MIBI scintigraphy (35%) were also carried out. The mean follow-up period was 3 years (36 [12; 65] months). The study was approved by the Intercollegiate Ethics Committee.

Results. The groups were completely comparable in age, baseline parameters (class III [2;25; 3] and III [2; 3] heart failure (HF); end-diastolic LV dimension, $6,7 \pm 0,7$ and $6,4 \pm 0,7$ cm; EF, $29,9 \pm 8,7$ and $31,4 \pm 9,3\%$), the extent of cardiac therapy (excluding the administration rate of β -blockers — 94,4 and 78,7%, p<0,05) and IST (methylprednisolone in 91,7 and 89,4% of patients at a mean dose of 24 [16; 32] and 20 [15; 32] mg/day, azathioprine in 50,0 and 46,8% of patients at a mean dose of 150 mg/day or mycophenolate mofetil 2,0 g/day in 30,6% in group 1, hydroxychloroquine 0,2 g/day in 27,8 and 23,4%). Biopsy in group 1 revealed active/borderline (61/39%) myocarditis, in 8 patients — viral genome in the myocardium, including parvovirus B19 in 7 of them. Both groups showed a comparable significant increase in EF after 6 months up to $37,6 \pm 8,1$ and $42,6 \pm 11,5\%$ (p<0,001) and after 27 [12; 54] months up to $43,4 \pm 9,6$ and $45,5 \pm 12,3\%$ (p<0,001), as well as a significant decrease in HF class to 2 [1; 2] in both groups. An increase in EF by $\geq 10\%$ was recorded in 70 and 72% of patients, respectively. The mortality rate was 13,9 and 12,8%. Taking into account the only transplantation in group 2, the

death+transplantation endpoints reached 13,9 and 14,9% of patients (without significant differences between the groups).

Conclusion. In patients with severe and moderate myocarditis diagnosed with and without myocardial biopsy, the effectiveness of combined therapy, including IST, was comparable. If it is impossible to perform a biopsy, complex non-invasive strategy makes it possible to diagnose myocarditis with different probability rate and conduct an effective IST, the refusal of which mostly is not justified.

Keywords: myocarditis, endomyocardial biopsy, immunosuppressive therapy, corticosteroids, azathioprine, mycophenolate mofetil.

Relationships and Activities: none.

Blagova O. V.* ORCID: 0000-0002-5253-793X, Nedostup A. V. ORCID: 0000-0001-9587-6707, Sedov V. P. ORCID: 0000-0003-2326-9347, Zaitsev A. Yu. ORCID: 0000-0002-8935-4950, Novosadov V. M. ORCID: 0000-0003-3753-9328, Kogan E. A. ORCID: 0000-0002-1107-3753.

*Corresponding author: blagovao@mail.ru

Received: 04/07/2020

Revision Received: 20/11/2020

Accepted: 29/01/2021

For citation: Blagova O. V., Nedostup A. V., Sedov V. P., Zaitsev A. Yu., Novosadov V. M., Kogan E. A. Effectiveness of myocarditis therapy depending on the diagnosis approach (with or without myocardial biopsy). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(3):2637. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2637

ВЭБ — вирус Эпштейна-Барр, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИСТ — иммуносупрессивная терапия, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПЦР — полимеразная цепная реакция, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦМВ — цитомегаловирус, ЭКГ — электрокардиография, ЭМБ — эндомиокардальная биопсия, ЭхоКГ — эхокардиография.

Введение

В 2019г был создан проект первых российских рекомендаций по диагностике и лечению миокардита, работа над которым продолжается. Целью этих рекомендаций стала не просто трансляция существующего документа Европейского общества кардиологов (ESC — European Society of Cardiology) [1], опубликованного уже достаточно давно (в 2013г), но и адаптация его к российским условиям, что позволит максимально полно и эффективно использовать мировой, в т.ч. российский опыт.

На сегодняшний день основной проблемой диагностики миокардита является невозможность широкого выполнения эндомиокардальной биопсии (ЭМБ), которую европейские эксперты считают обязательной во всех случаях подозрения на это заболевание. Американские специалисты подходят к этому вопросу несколько мягче, однако также рекомендуют выполнение ЭМБ при наличии дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) неясного генеза, требующей кардиотропной поддержки или вспомогательного кровообращения, атриовентрикулярной блокады II ст. 2 типа и III ст., устойчивой или симптомной желудочковой тахикардии, а также при отсутствии улучшения в результате стандартной кар-

диотропной терапии в течение 1-2 нед. [2], т.е. во многих и многих случаях подозрения на миокардит.

Вместе с тем, в России, как и во многих странах Европы, ЭМБ с полным комплексом последующих исследований материала (гистологическим, вирусологическим, иммуногистохимическим) может быть выполнена лишь в единичных центрах, до которых абсолютное большинство пациентов с миокардитами не доезжает. Биопсия проводится преимущественно в кардиохирургических стационарах, в т.ч. в учреждениях, выполняющих трансплантацию сердца, где преемственность с терапевтами, призванными проводить длительную базисную терапию миокардита и постоянно (фактически пожизненно) наблюдать таких больных, далеко не всегда обеспечена в должной мере. Вряд ли можно ожидать качественного изменения этой ситуации в ближайшие годы.

Многолетний клинический опыт (в т.ч. российский) говорит о том, что иммуносупрессивная терапия (ИСТ) миокардита часто бывает эффективна и в отсутствие ЭМБ. Однако доказательная база для такого подхода недостаточно разработана. Прямого сопоставления результатов базисного лечения миокардита, диагностированного с примене-

нием биопсии и без нее, насколько удалось установить, никогда не проводилось.

Цель работы — оценить эффективность базисной терапии миокардита в зависимости от метода его диагностики (с применением биопсии миокарда или без нее).

Материал и методы

В исследование включено 83 больных ≥ 18 лет с тяжелым и среднетяжелым миокардитом (25 женщин и 58 мужчин, средний возраст $45,7 \pm 11,7$ лет), основным морфофункциональным проявлением которого стал синдром ДКМП.

Критериями включения были установленный на основании данных ЭМБ или алгоритма неинвазивной диагностики диагноз миокардита, по поводу которого проводилась ИСТ в различном объеме, конечно-диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ) $>5,5$ см; фракция выброса (ФВ) ЛЖ $<50\%$.

Критериями невключения были: инфаркт миокарда, острый коронарный синдром и инфекционный эндокардит в анамнезе, врожденные и ревматические пороки сердца (за исключением дефекта межпредсердной перегородки без значимого сброса), верифицированные первичные (генетически детерминированные) кардиомиопатии, некомпактная кардиомиопатия, амилоидоз, саркоидоз, диффузные болезни соединительной ткани, системные васкулиты, лимфопролиферативные заболевания, тиреотоксическое, гипертоническое сердце (гипертрофия ЛЖ >14 мм), терапия антрациклином, предшествующие операции на сердце, отказ от участия в исследовании.

В группу 1 вошли 36 больных с миокардитом, диагноз которого был верифицирован с помощью биопсии до начала лечения (9 женщин и 27 мужчин, средний возраст $46,2 \pm 11,7$ лет). В большинстве случаев была выполнена ЭМБ правого желудочка ($n=31$), пятым пациентам биопсия миокарда проведена во время операции обратного ремоделирования ЛЖ, которая входила в спектр лечения синдрома ДКМП (кардиохирург проф. С.Л. Дземешкевич). ЭМБ осуществлялась феморальным доступом биопсийными щипцами Cordis, биоптаты исследовались в световом микроскопе (окраска гематоксилин-эозином, по Ван Гизону) и методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на геном парвовируса B19, адено-вирусов, вирусов герпеса 1, 2, 6, 8 типов, цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) и варicелла зостера, а также на геном вирусов гепатита В и С у пациентов с положительными маркерами этих инфекций.

В группу 2 вошли 47 больных с миокардитом, диагноз которого был исходно поставлен с применением алгоритма неинвазивной диагностики (16 женщин и 31 мужчина, средний возраст $45,2 \pm 11,8$ лет). В дальнейшем троим больным проведено морфологическое исследование миокарда, полученного при аутопсии, одному — после трансплантации сердца; у всех четверых диагноз миокардита ретроспективно подтвержден.

Методы обследования включали электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ), суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, определение уровня антикардиальных антител методом иммуноферментного анализа в лабораториях иммуногистохимии ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад.

В.И. Шумакова/НИИ педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева, ПЦР-диагностику вирусного генома в крови (герпетические вирусы, парвовирус B19, адено-вирусы), коронарографию (29%), мультиспиральную компьютерную томографию сердца (75%), магнитно-резонансную томографию (41%), сцинтиграфию миокарда с ^{99m}Tc -МИБИ (35%). Гемодинамически значимый коронарный атеросклероз (стенозы $>50\%$) выявлен у 8 больных, что не противоречило диагнозу миокардита.

Алгоритм неинвазивной диагностики включал подсчет больших диагностических критериев (полная анамнестическая триада — острое начало, давность до года, связь дебюта/обострения симптомов с инфекцией; системные иммунные проявления; титры антикардиальных антител 1:160-1:320 и выявление антител к ядрам кардиомиоцитов, по 2 балла) и малых критериев (возраст >40 лет, отдельные компоненты триады, ангины/тонзиллит, микроваскулярная стенокардия/ишемия, лейкоцитоз, увеличение уровня С-реактивного белка, скорости оседания эритроцитов, анти-О-стрептолизина, фибриногена, общие иммунные изменения в крови; вирусный геном в крови, повышение уровня тропонина; патологический Q-комплекс QS на ЭКГ, локальные гипокинезы, выпот в перикарде, диффузные и очаговые нарушения перфузии (сцинтиграфия), субэпикардиальное/трансмуральное отсроченное накопление (по данным компьютерной или магнитно-резонансной томографии)), по 1 баллу.

Определялась вероятность миокардита: 1-2 балла (1 большой/2 и менее малых критерия) — низкая; 3-4 (2 больших/1 большой и 1-2 малых/3-4 малых) — средняя; 5-7 (3 больших/2 больших и 1 малый/1 большой и 3-5 малых) — высокая; ≥ 8 (3 больших и 2 малых/2 больших и 4 малых) — очень высокая.

Показания к проведению ЭМБ либо отказ от нее (в т.ч. в связи с временным отсутствием биотомов, повышенным риском осложнений, отказом больного) определялись индивидуально. Лечение хронической сердечной недостаточности (ХСН) и нарушений ритма проводилось согласно действующим рекомендациям, базисная терапия миокардита назначалась всем больным с учетом активности и степени тяжести миокардита, наличия или отсутствия вирусного генома, резистентности к стандартной терапии, наличия относительных противопоказаний.

В качестве исходов (конечных точек исследования) оценивались смерть и трансплантация. Средний срок наблюдения в обеих группах составил 3 года (36 [12; 65] мес.).

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы SPSS Statistics 23.0. Количественные признаки представлены как $M \pm \delta$ (среднее \pm одно стандартное отклонение) либо в виде медианы с указанием 1-го и 3-го квартилей. Нормальность распределения оценивалась с помощью теста Колмогорова-Смирнова, достоверность различий — с помощью критерия Стьюдента, Манна-Уитни, Уилкоксона. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Исследование одобрено межвузовским этическим комитетом. Пациенты подписывали отдельные информированные согласия на проведение различных видов ИСТ.

Результаты

Сравнительная клиническая характеристика больных обеих групп представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных миокардитом,
подтвержденным при биопсии (группа 1)
и диагностированным неинвазивными методами (группа 2)

Параметр	Группа 1	Группа 2	Достоверность различий
Количество больных, п	36	47	-
Возраст, лет	45,7±11,7	45,2±11,8	н.д.
Давность симптомов, мес.	14,5 [6; 36,5]	11 [4; 19]	н.д.
ФК ХСН	III [2,25; 3]	III [2; 3]	н.д.
Мерцательная аритмия, %	36,1	48,9	н.д.
Неустойчивая желудочковая тахикардия, %	55,6	31,9	p<0,05
Устойчивая желудочковая тахикардия, %	0	2,1	н.д.
Полная блокада левой ножки пучка Гиса, %	22,2	14,9	н.д.
КДР ЛЖ, см	6,7±0,7	6,4±0,7	н.д.
КДО ЛЖ, мл	198,1±76,9	182,5±54,9	н.д.
КСО ЛЖ, мл	138,8±66,8	124,9±50,9	н.д.
ФВ ЛЖ, %	29,9±8,7	31,4±9,3	н.д.
E/A	1,9 [0,7; 2,5]	1,6 [0,7; 2,5]	н.д.
Размер ЛП, см	4,9±0,6	4,7±0,6	н.д.
Объем ЛП, мл	104,0±36,2	99,3±31,6	н.д.
Объем ПП, мл	83,0±28,9	73,5±25,8	н.д.
Передне-задний размер ПЖ, см	3,4±0,7	3,1±0,7	н.д.
Митральная регургитация, степень	2 [1,5; 3]	1,5 [1; 2]	p<0,05
Триkuspidальная регургитация, степень	1,5 [1; 2]	1 [0,5; 2]	н.д.
СДЛА, мм рт.ст.	46,0±16,3	37,1±12,9	p<0,05
Внутрисердечный тромбоз, %	22,2	14,9	н.д.
Выпот в перикарде, %	13,9	12,8	н.д.
Вирусный геном в крови, %	13,9	17,0	н.д.
Вирусный геном в миокарде, %	22,2	-	-
Кластер антикардиальных антител	5,1±2,0	5,0±1,9	н.д.

Примечание: н.д. — недостоверно, ПП — правое предсердие, ПЖ — правый желудочек, Е/А — отношение пика Е к пику А; кластер антикардиальных антител определялся согласно предложенной классификации (1-8, от полной нормы до титров 1:160-1:320, включая антитела к ядрам кардиомиоцитов) [5].

Группы были полностью сопоставимы по возрасту, функциональному классу (ФК) ХСН, степени диастолической дисфункции, не отмечено достоверных различий по давности симптомов, степени иммунной активности, размерам всех камер сердца, частоте нарушений ритма и проводимости (за исключением большей частоты изолированной неустойчивой желудочковой тахикардии в группе 1), частоте внутрисердечного тромбоза. Несколько большая исходная тяжесть больных группы 1 отразилась лишь в достоверно более высокой степени митральной регургитации и легочной гипертензии.

При морфологическом исследовании миокарда у больных группы 1 в 100% случаев выявлен лимфоцитарный миокардит (в двух — с заметной примесью эозинофилов), активный и пограничный согласно Далласской классификации у 22 и 14 больных, соответственно (61/39%). У двух пациентов отмечено преобладание миокардиального васкулита. Предшествующее биопсии неинвазивное обследование указывало на высокую вероятность миокардита, однако не во всех случаях позволяло судить о его активно-

сти. Кроме того, ЭМБ позволила идентифицировать вирусный геном у части больных.

Вирусный геном выявлен в миокарде у 8 больных группы 1 (22,2%): в 6 случаях это была моноинфекция парвовирусом В19, в одном случае (операционная биопсия) — его сочетание с вирусом герпеса 6 типа и еще в одном — моноинфекция ВЭБ. В крови пациентов группы 1 были выявлены геном ВЭБ и вируса гепатита В (в одном случае), в группе 2 — ВЭБ и вирус герпеса 8 типа (в одном случае), достоверных различий по этому показателю не было. Совпадение результатов исследования крови и миокарда отмечено лишь у больного с инфекцией ВЭБ.

Медикаментозное и хирургическое лечение, проводившееся в обеих группах, представлено в таблице 2. Достоверных различий между группами практически не было — лишь частота назначения β-адреноблокаторов в группе 2 оказалась достоверно ниже, что было обусловлено более выраженной гипотонией, а также наличием брадикардии, бронхоспазма.

Основой базисной терапии в обеих группах были кортикоステроиды в средних дозах 20-24 мг/сут.

Таблица 2

Медикаментозное и хирургическое лечение больных миокардитом,
подтвержденным при биопсии (группа 1)
и диагностированным неинвазивными методами (группа 2)

Параметр	Группа 1	Группа 2	Достоверность различий
Количество больных	36	47	-
Стандартная кардиотропная терапия			
Ингибиторы АПФ, %	88,9	83,0	н.д.
β-адреноблокаторы, %	94,4	78,7	p<0,05
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, %	97,2	91,5	н.д.
Петлевые диуретики, %	97,2	89,4	н.д.
Дигоксин, %	5,6	6,3	н.д.
Амиодарон, %	58,3	72,3	н.д.
Непрямые антикоагулянты, %	58,3	57,4	н.д.
Базисная терапия миокардита			
Ацикловир, %	22,2%	31,9%	н.д.
Ганцикловир, %	2,8	4,3	н.д.
Энтекавир/тенофовир	5,6	-	-
в/в иммуноглобулин, %	8,3	0	-
Кортикоステроиды, %	91,7	89,4	н.д.
Средняя доза (метилпреднизолон), мг/сут.	24 [16; 32]	20 [15; 32]	н.д.
Азатиоприн, %	50,0	46,8	н.д.
Средняя дозы азатиоприна, мг/сут.	150 [93,7; 150]	150 [87,5; 150]	н.д.
Микоферолата мофетил 2 г/сут., %	30,6	0	-
Гидроксихлорохин 0,2/сут., %	27,8	23,4	н.д.
Плазмаферез, %	5,6	12,8	н.д.
Хирургическое лечение			
Имплантация ЭКС, %	2,8	-	-
Имплантация ИКД, %	13,9	4,3	-
Имплантация CRTD, %	16,7	6,4	-
Радиочастотная абляция	0	6,4	-
Коронарное стентирование, %	0	4,3	-
Операция обратного ремоделирования, %	13,9	0	-
Трансплантация сердца, %	0	2,1%	-
Всего, %	30,6	17,0	н.д.

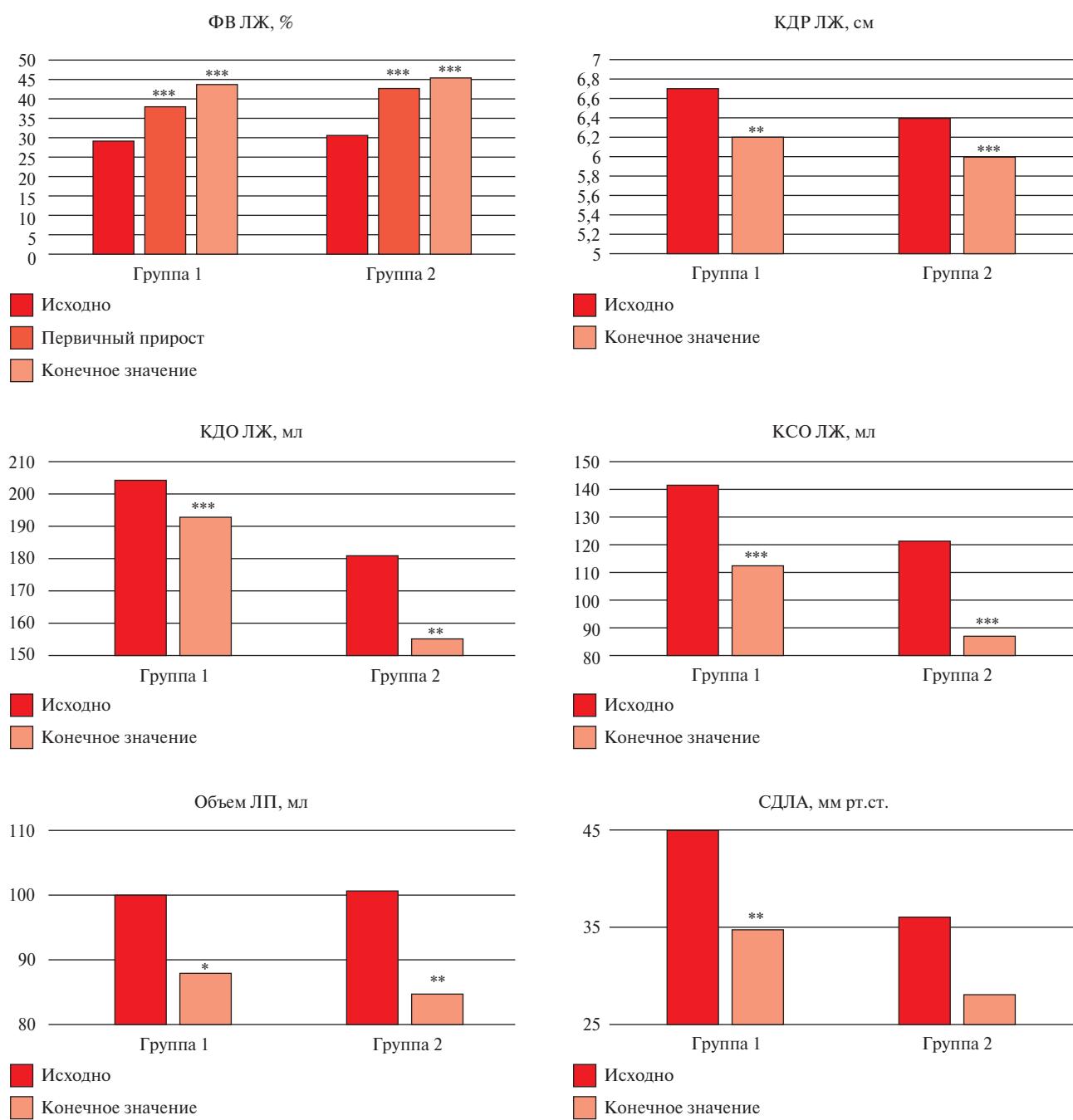
Примечание: в/в — внутривенно, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ЭКС — электрокардиостимулятор, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, CRTD — ресинхронизирующее устройство с функцией дефибриллятора, н.д. — недостоверно.

(в пересчете на метилпреднизолон), в половине случаев к ним присоединяли азатиоприн (отдельные больные получали его в виде монотерапии в связи с наличием противопоказаний к кортикостероидам). Микоферолата мофетил назначался как альтернатива азатиоприну только больным с морфологически подтвержденным миокардитом. Гидроксихлорохин (у ~ четверти больных) чаще служил дополнением к кортикостероидам и лишь в отдельных случаях среднетяжелого миокардита с невысокой иммунной/гистологической активностью назначался в виде монотерапии. При высоких титрах анткардиальных антител дополнительным видом патогенетической терапии был плазмаферез.

Внутривенные вливания иммуноглобулина выполнены трем больным с высокоактивным миокардитом, у которых в миокарде выявлен геном

парвовируса В19 либо (в одном случае) его сочетание с вирусом герпеса 6 типа. Последнему пациенту диагноз миокардита был установлен уже после операции обратного ремоделирования, что потребовало интенсивного лечения (противовирусного, включая ганцикловир, с последующей ИСТ). В остальных случаях парвовируспозитивного миокардита противовирусная терапия не назначалась, лечение ВЭБ проводилось ацикловиром, реже — ганцикловиром. Наконец, двоим пациентам с вирусным гепатитом В назначалась ИСТ в сочетании с энтекавиром и тенофовиром. Одна больная из группы 2 была успешно излечена от вируса гепатита С до включения в исследование.

Все виды хирургических вмешательств, представленные в таблице, чаще выполнялись в группе 1: закономерно, что все больные после операции об-



Rис. 1 Динамика основных ЭхоКГ параметров у больных миокардитом, подтвержденным при биопсии (группа 1) и диагностированным неинвазивными методами (группа 2).

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

ратного ремоделирования попали в эту группу (поскольку она всегда сопровождалась забором биоптатов миокарда). Большая частота имплантаций CRTD (ресинхронизирующее устройство с функцией дефибриллятора) в группе 1 обусловлена большей частотой блокады левой ножки пучка Гиса. Единственная трансплантация сердца выполнена у больного без исходной морфологической верификации диагноза.

Сопоставление результатов комплексного лечения. В первую очередь было сопоставлено влияние комплексного лечения (в т.ч. ИСТ) на динамику

основных структурно-функциональных параметров в обеих группах. После начала ИСТ первая оценка ФВ проводилась в среднем через полгода, дальнейшая оценка ЭхоКГ — каждые полгода, вплоть до окончания срока наблюдения либо до наступления неблагоприятного исхода (в среднем через 27 [12; 54] мес.). В зависимости от динамики ФВ определялся характер ответа на лечение: отличный — при возрастании ФВ на 10% и более, хороший — при возрастании на 5-9% и плохой — при меньшей степени возрастания либо снижении ФВ.

Сопоставимая высоко достоверная ($p<0,001$) положительная динамика по ФВ отмечена в обеих группах как на раннем сроке наблюдения, так и к концу исследования (рисунок 1). Общий прирост ФВ в группе 1 составил 14%, в группе 2 — 15% к концу срока наблюдения. При этом отличный ответ на лечение отмечен, соответственно, у 70,0 и 72,0% больных, хороший — у 26,7 и 15,0%, плохой ответ — у 3,3 и 12,5%. В группе 1 можно думать о вкладе более активного хирургического лечения в практически полное отсутствие плохих результатов к концу срока наблюдения. Однако необходимо отметить, что у рано умерших больных отдаленная динамика не оценивалась.

В обеих группах отмечено также одинаковое достоверное ($p<0,01$) снижение ФК ХСН — в среднем с III (таблица 1) до II [1; 2]. Сходная достоверная положительная динамика получена и в отношении КДР, конечно-диастолического (КДО) и конечно-систолического объемов (КСО) ЛЖ, объема левого предсердия (ЛП), степени митральной и трикуспидальной регургитации, а также систолического давления в легочной артерии (СДЛА) в группе 1, где исходно оно было достоверно выше (рисунок 1).

Исходы миокардита у больных обеих групп. В заключение проведено сопоставление основных исходов (конечных точек) у пациентов с миокардитом, диагностированным на основании биопсии и без нее.

Летальность в группе 1 составила 13,9% ($n=5$), в группе 2 — 12,8% ($n=6$), суммарно с единственным случаем трансплантации в группе 2 — 14,9%. Средний срок наступления летального исхода/трансплантации составил один год (12 [4,5; 21,75] мес.) и варьировал от 1 мес. до 5,5 лет. Основными причинами смерти стали терминальная сердечная недостаточность у 5 больных, фатальная пневмония на фоне тяжелой ХСН ($n=3$), печеночноклеточная недостаточность у больного с ЦМВ-гепатитом, развившимся на фоне лечения, и тромбоэмболия (тромбоз *in situ?*) в коронарную артерию с развитием фатального инфаркта миокарда (несмотря на оптимальную антикоагулянтную терапию); в одном случае развилась внезапная сердечная смерть на фоне интенсивного похудания (электролитные расстройства?). Трансплантация сердца выполнена пациенту с тяжелым миокардитом в плановом порядке, через год после начала ИСТ, приведшей к постепенному возрастанию ФВ до 30%.

Обсуждение

Основным результатом настоящего исследования, имеющим, на наш взгляд, большую практическую значимость, стала полная сопоставимость результатов комплексной (в т.ч. ИСТ) терапии миокардита, диагностированного как с применением

биопсии миокарда, так и без нее. Прямых сопоставлений подобного рода ранее никогда не проводилось. В обеих группах доказан несомненный положительный эффект ИСТ в отношении всех основных структурно-функциональных параметров у больных с тяжелым и среднетяжелым миокардитом (исходная ФВ ~30%): функциональный класс ХСН, ФВ ЛЖ, его размеров, объема ЛП (динамика размеров правых камер также была положительной, но недостоверной), СДЛА, митральной и трикуспидальной регургитации. Оказались полностью сопоставимыми в обеих группах и показатели летальности за 3 года наблюдения.

Эти данные свидетельствуют в первую очередь о том, что предложенный ранее неинвазивный алгоритм может с успехом применяться для диагностики миокардита и во многих случаях позволяет обойтись без биопсии миокарда. Результаты базисного лечения подтвердили правильность поставленного диагноза миокардита, который в большинстве случаев оценивался как высоковероятный. Отметим также, что и в группе биопсии диагноз миокардита в абсолютном большинстве случаев был с высокой вероятностью поставлен еще до выполнения морфологического исследования. Пациенты обеих групп оказались полностью сопоставимы по своим исходным характеристикам, в т.ч. по различным критериям миокардита.

В условиях невозможности широкого и быстрого выполнения ЭМБ в российских рекомендациях необходимо, на наш взгляд, несколько сместить акценты и дать врачам ориентиры не только для диагностики миокардита неинвазивными методами, но и для проведения его базисной терапии. В рекомендациях ESC к наиболее информативным неинвазивным методикам при подозрении на миокардит отнесены магнитно-резонансная томография сердца, а также выделение типичных клинических сценариев, определение уровня тропонина и ряд других исследований [1]. Представленные данные, верифицированные при сопоставлении с биопсией, свидетельствуют о высокой диагностической значимости определения уровня анткардиальных антител, которое в сочетании с комплексом анамнестических, клинических и лабораторно-инструментальных признаков легло в основу разработанного авторами неинвазивного алгоритма диагностики миокардита [3, 4].

Представляется оправданной постановка диагноза миокардита с той или иной степенью вероятности (достоверный или определенный; вероятный; возможный) на основании комплекса диагностических критериев, как это принято у интернистов и кардиологов для многих заболеваний — системных ревматических болезней, инфекционного эндокардита, аритмогенной дисплазии правого желудочка, саркоидоза и пр. Во многих

случаях диагноз миокардита достаточно очевиден и без выполнения биопсии. Второй проблемой является лечение, агрессивность которого должна зависеть от степени достоверности диагноза. По мнению европейских экспертов, выбор лечения в наибольшей степени определяется наличием вирусного генома в миокарде (что и делает незаменимой ЭМБ), однако и это положение подлежит переосмыслению.

Безусловно, считаем целесообразным выполнение ЭМБ перед назначением базисной терапии, отказываясь от нее лишь по особым причинам (отсутствие биотомов, отказ больного, повышенный риск осложнений и пр.). ЭМБ позволяла не только верифицировать сам факт миокардита, но и определить его морфологический вариант (в данном исследовании — лимфоцитарный, в отдельных случаях с примесью эозинофилов), степень активности и наличие вирусного генома. По мнению европейских экспертов, именно возможность верификации вирусов делает ЭМБ незаменимой при определении показаний к ИСТ, поскольку наличие любых вирусов в миокарде на сегодня считается противопоказанием к такому лечению [1].

Действительно, в немногих европейских регистрах и специально спланированных исследованиях последних 10 лет показана безусловная польза ИСТ у вируснегативных больных лимфоцитарным миокардитом [6-8]. В первом из этой серии, единственном рандомизированном исследовании TIMIC (Tailored Immunosuppression in Inflammatory Cardiomyopathy study) установлено также несомненное отрицательное влияние отказа от такой терапии на функциональные показатели и прогноз: в группе плацебо улучшения не было ни у кого (ФВ снизилась с $27,6 \pm 6,6$ до $19,5 \pm 4,8\%$), в контрольных биоптатах сохранялся миокардит. Пациенты наблюдались в течение 10-72 мес.: среди 42 нелеченых больных зафиксировано 2 смерти и 2 трансплантации, в группе ИСТ таких исходов не было [6]. В дальнейшем включение в исследования контрольной группы без ИСТ уже не считалось корректным и необходимым — настолько очевидным было преимущество ИСТ.

Однако и при наличии вирусов доказательных оснований для жесткого отказа от ИСТ совсем немного. Постулат о том, что ИСТ обязательно приведет к активации вирусов в миокарде и “убьет больного”, практически ни разу не был доказан. Положение о бесполезности ИСТ у вируспозитивных больных вытекает из единственного исследования группы Frustaci A., 2003г, в котором наличие вирусного генома в миокарде, включая энtero-, адено-вирусы, ВЭБ, вирус гриппа А, парвовирус B19 (но не вирус гепатита С), стало предиктором плохого ответа на ИСТ. Помимо разнообразного состава вирусов, особенностью группы нереспондеров из

20 больных (ФВ снизилась с $27,2 \pm 4,1$ до $23,4 \pm 4,6\%$, отмечено 5 смертей и 3 трансплантации) стало полное отсутствие антикардиальных антител, что могло свидетельствовать о малой роли иммунного воспаления [9]. Следует отметить также высокие дозы кортикостероидов (1 мг/кг), которые применялись в данном исследовании и могли способствовать агравации вирусной инфекции. Однако непосредственных данных о нарастании активности вирусов в работе не представлено.

В то же время в элегантных работах чешской группы авторов неоднократно показано, что проведение необходимой ИСТ у больных с пересаженными сердцами, исходно инфицированными парвовирусом B19, не приводило ни к нарастанию вирусной нагрузки (напротив, она снижалась), ни к миокардиту, ни к клиническому ухудшению. Назначение ИСТ 8 пациентам с вируспозитивным миокардитом также не привело к нарастанию вирусной нагрузки, как и изолированная стандартная терапия XCH у больных без ИСТ (в 1 случае из 5 отмечена даже полная элиминация парвовируса B19 из миокарда в группе ИСТ), в целом получено достоверное клиническое улучшение [10].

В отношении значения обнаружения парвовируса B19 в миокарде больных миокардитом позиции европейских экспертов активно пересматриваются, в первую очередь благодаря работе мощной группы исследователей из клиники Шарите. В частности, Tschöpe C, et al. неоднократно представлял на европейских конгрессах результаты недавно опубликованного исследования CAPASITY (Cortisone in PArvovirus inflammatory CardIomyopaThY), в котором ИСТ (преднизолон и азатиоприн) проводилась в течение 6 мес. как вируснегативным, так и парвовируспозитивным больным: сопоставимое достоверное уменьшение морфологических признаков воспаления и возрастание ФВ отмечено как при наличии, так и при отсутствии ДНК парвовируса B19, причем независимо от степени вирусной нагрузки [11]. Безусловно, подход к лечению таких больных будет меняться.

В настоящей работе вирусный геном был выявлен у 8 пациентов 1 группы, что не послужило поводом для полного отказа от ИСТ. Основанием для такого решения было преимущественное выявление парвовируса B19 в сочетании с высокой степенью морфологической и иммунологической активности. В этой подгруппе положительный результат ИСТ был столь же очевидным, что и в группе 1 в целом. Исключение составляет пациент с активным миокардитом, который был взят на операцию обратного ремоделирования без диагноза — тяжелое течение послеоперационного периода потребовало комплексного лечения миокардита, позитивного по парвовирусу B19 и вирусу герпеса 6 типа, что позволило стабилизировать состояние больно-

го, но не дало существенного и длительного улучшения (от трансплантации он отказался).

Соответственно, у части больных группы 2, которым биопсия не выполнялась (по крайней мере, до начала лечения), также можно предполагать наличие вирусного генома в миокарде. Однако данные всех регистров по биопсии миокарда при ДКМП/миокардите, включая наш собственный, свидетельствуют о том, что среди вирусов, безусловно, преобладает парвовирус В19 (40-69%), частота выявления герпетических и иных вирусов, которые действительно могут оказывать отрицательное влияние на течение болезни и эффект ИСТ, очень невысока и несопоставима с тем количеством больных (в т.ч. парвовируспозитивных), которым ИСТ реально может помочь. Так, частота выявления генома ВЭБ составляет 2-5%, ЦМВ — 0,5-1%, энтровирусов — 1-5%, вируса герпеса 6 типа — 3-10% [5, 11-13]. Возможна и вторичная активация ЦМВ и ВЭБ на фоне ИСТ, как это наблюдали при аутопсии. В таких случаях выявление вирусного генома имеет принципиальное значение, но эти больные составляют явное меньшинство.

Справедливости ради необходимо отметить, что, безусловно, существуют такие формы миокардита (не только вирусного), при которых выполнение ЭМБ является критически важным для назначения адекватного лечения. Так, если диагноз эозинофильного миокардита, миокардита в рамках системных иммунных болезней, саркоидоза или индуцированного таргетными препаратами, может быть поставлен и без биопсии (и служит безусловным основанием для проведения ИСТ), то при гигантоклеточном миокардите это совершенно невозможно и в лучшем случае приводит к назначению неадекватно мягкой ИСТ. Недавно столкнулись с ситуацией, когда клинический диагноз миокардита послужил основанием для назначения 30 мг преднизолона, что привело к небольшому временному улучшению, однако далее заболевание быстро и неуклонно прогрессировало, и наличие гигантоклеточного миокардита было верифицировано уже при исследовании эксплантированного сердца. Другим примером может служить бактериальный миокардит, с которым встретились однократно. В этих редких случаях отсутствие эффекта от ИСТ должно стать поводом к выполнению биопсии.

Представляется, что результаты представленной работы (количественно подтвердившей значи-

тельный клинический опыт) дают основания для того, чтобы отказаться от поголовно пассивной тактики ведения больных миокардитом, которым по тем или иным причинам не может быть выполнена биопсия миокарда, и не обрекать их на неизбежное ухудшение только из-за отсутствия морфологической и вирусологической верификации диагноза.

Заключение

При отсутствии значимых различий по исходным структурно-функциональным параметрам у больных с миокардитом тяжелого и среднетяжелого течения, диагностированным как на основании биопсии миокарда с вирусологическим исследованием, так и без биопсии на основании предложенного авторами ранее алгоритма неинвазивной диагностики, достигнута достоверная положительная динамика в результате комплексной терапии, в т.ч. иммуносупрессивной. Достоверное и сопоставимое возрастание ФВ, снижение КДР, КДО и КСО ЛЖ, а также объема ЛП, СДЛА и степени митральной и трикуспидальной регургитации при среднем сроке наблюдения 3 года (36 [12; 65] мес.) получено независимо от способа постановки диагноза миокардита. Не выявлено также достоверных различий по летальности и частоте достижения суммарной конечной точки “смерть + трансплантация” — 13,9 и 14,9%, соответственно. Отсутствие информации о наличии вирусного генома в миокарде у больных без морфологической верификации в целом не привело к ухудшению результатов комплексного лечения. При невозможности выполнения биопсии миокарда должна проводиться комплексная неинвазивная диагностика, которая позволяет ставить диагноз миокардита с различной степенью вероятности и проводить эффективную ИСТ, отказ от которой во многих случаях не оправдан. При обоснованном подозрении на тяжелые варианты миокардита (обусловленный герпетическими вирусами, гигантоклеточный и др.), отсутствии эффекта от назначенной эмпирически базисной терапии необходимо направление пациента в центры, владеющие методикой биопсии миокарда.

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

Литература/References

1. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E et al.; European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2013; 34(33):2636-48, 2648a-2648d. doi:10.1093/eurheartj/eht210.
2. Bozkurt B, Colvin M, Cook J et al. Current Diagnostic and Treatment Strategies for Specific Dilated Cardiomyopathies: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2016;134(23):e579-e646. doi:10.1161/CIR.000000000000455.

3. Blagova OV, Osipova YV, Nedostup AV, et al. Clinical, laboratory and instrumental criteria for myocarditis, established in comparison with myocardial biopsy: A non-invasive diagnostic algorithm. *Ter Arkh.* 2017;89(9):30-40. (In Russ) Благова О.В., Осипова Ю.В., Недоступ А.В. и др. Клинические, лабораторные и инструментальные критерии миокардита, установленные в сопоставлении с биопсийным исследованием миокарда (алгоритм неинвазивной диагностики). Терапевтический архив. 2017;89(9):30-40. doi:10.17116/terarkh201789930-40.
4. Blagova O, Osipova Y, Nedostup A, et al. Diagnostic Value of Different Noninvasive Criteria of Latent Myocarditis in Comparison with Myocardial Biopsy. *Cardiology.* 2019;142(3):167-74. doi:10.1159/000499865.
5. Blagova OV, Nedostup AV, Kogan EA. Myocardial and pericardial diseases: from syndromes to diagnosis and treatment. M., "GEOTAR-Media", 2019/ p. 884. (In Russ) Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А. Болезни миокарда и перикарда: от синдромов к диагнозу и лечению. М., "ГЭОТАР-Медиа", 2019. c. 884. ISBN: 978-5-9704-4743-7.
6. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J.* 2009;30(16):1995-2002. doi:10.1093/euroheartj/ehp249.
7. Escher F, Kühl U, Lassner D, et al. Long-term outcome of patients with virus-negative chronic myocarditis or inflammatory cardiomyopathy after immunosuppressive therapy. *Clin Res Cardiol.* 2016; 105(12):1011-20. doi:10.1007/s00392-016-1011-z.
8. Merken J, Hazebroek M, Van Paassen P, et al. Immunosuppressive Therapy Improves Both Short- and Long-Term Prognosis in Patients With Virus-Negative Nonfulminant Inflammatory Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2018;11(2):e004228. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004228.
9. Frustaci A, Chimenti C, Calabrese F, et al. Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus nonresponders. *Circulation.* 2003;107(6):857-63. doi:10.1161/01.cir.000004814715962.31.
10. Mlejnek D, Krejci J, Hude P, et al. Viral genome changes and the impact of viral genome persistence in myocardium of patients with inflammatory cardiomyopathy. *Arch Med Sci.* 2018;14(6):1245-53. doi:10.5114/aoms.2018.79002.
11. Tschöpe C, Elsanhouri A, Schlieker S, et al. Immunosuppression in inflammatory cardiomyopathy and parvovirus B19 persistence. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(11):1468-9. doi:10.1002/ejhf.1560.
12. Kühl U, Pauschinger M, Noutsias M, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with "idiopathic" left ventricular dysfunction. *Circulation.* 2005;111(7):887-93. doi:10.1161/01.CIR.0000155616.07901.35.
13. Verdonschot J, Hazebroek M, Merken J, et al. Relevance of cardiac parvovirus B19 in myocarditis and dilated cardiomyopathy: review of the literature. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(12):1430-41. doi:10.1002/ejhf.665.

Ультраструктурные изменения митрального клапана при инфекционном эндокардите

Мухамадиев Р.А., Кутихин А.Г.

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

Цель. С использованием оригинального метода, основанного на сканирующей электронной микроскопии с детекцией обратно отраженных (обратно рассеянных) электронов (back scattered electrons), изучить структурные особенности створок митральных клапанов при инфекционном эндокардите.

Материал и методы. Исследовано 9 митральных клапанов, извлеченные при хирургических вмешательствах в связи с развитием структурной несостоительности вследствие инфекционного эндокардита (ИЭ). Образцы фиксировали в забуференном параформальдегиде с постфиксацией в тетраокиси оsmия. После обезвоживания в спиртах возрастающей концентрации и ацетоне образцы помещали в эпоксидную смолу. После полимеризации смолы образцы шлифовали, а затем полировали до нужной глубины образца. Для повышения электронного контраста образцы обрабатывали спиртовым раствором уранатацетата в процессе обезвоживания и цитратом свинца по Рейнольду после полировки эпоксидных блоков. Образцы визуализировали посредством сканирующей электронной микроскопии с детекцией обратно рассеянных электронов при ускоряющем напряжении 15 кВ.

Результаты. Структурные нарушения створок, обусловленные развитием ИЭ, имели наибольшую выраженность в центральной части и в основании створок. Зоны некроза представляли собой обширные электронно-плотные образования, находящиеся в центральных слоях створок, либо смещенные в направлении желудочковой поверхности. Электронно-плотный материал в зоне некроза был слабо структурирован и содержал отдельные клетки и бактерии. Бактерии также присутствовали за пределами зоны некроза. Зоны некроза были окружены слоем видоизмененного внеклеточного

матрикса, обычно покрытого слоем фиброна. Среди волокон внеклеточного матрикса отмечали наличие макрофагов, гладких миоцитов и фибробластов. Фибриновый слой, кроме указанных клеток, содержал большое количество кровеносных сосудов и часто был покрыт эндотелием.

Заключение. Инфицирование створок митрального клапана вызывает ответную реакцию, сопровождающуюся одновременным развитием воспалительных реакций и активизацией регенеративных процессов. Без адекватных регулирующих факторов процессы воспаления и образования соединительной ткани приводят к структурной и функциональной несостоительности створок. Конкретными причинами могут явиться разрастание областей некроза и воспаления, отек тканей и нарушение ориентации волокон, разрыв створок.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, макрофаги, воспаление, сканирующая электронная микроскопия, внеклеточный матрикс.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 18/11/2020

Рецензия получена 28/12/2020

Принята к публикации 03/02/2021



Для цитирования: Мухамадиев Р.А., Кутихин А.Г. Ультраструктурные изменения митрального клапана при инфекционном эндокардите. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(3):2742. doi:10.15829/1728-8800-2021-2742

Ultrastructural mitral valve abnormalities in infective endocarditis

Mukhamadiyev R.A., Kutikhin A.G.

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

Aim. Using an original method based on backscattered scanning electron microscopy, to study the structural features of the mitral valve leaflets in infective endocarditis.

Material and methods. We examined 9 mitral valves extracted during surgical interventions due to structural malfunction in patients with infective endocarditis (IE). The samples were fixed in buffered paraformaldehyde with osmium tetroxide postfixation. After dehydration by increasing alcohol concentration and acetone, the samples were placed in epoxy resin. After the resin has polymerized, the samples were ground and then polished to the desired depth. To increase the electronic contrast, the samples were treated with a

uranyl acetate alcohol solution during dehydration and with Reynolds' lead citrate after polishing the epoxy blocks. The samples were visualized by backscattered scanning electron microscopy at an accelerating 15-kV voltage.

Results. Structural leaflet injuries caused by IE were most pronounced in the central part and the base. Necrotic areas were extensive electron-dense formations located in the central leaflet layers, or displaced towards the ventricular surface. The electron-dense material in the necrotic area was poorly structured and contained individual cells and bacteria. Bacteria were also present outside the necrotic area. Necrotic areas were surrounded by a layer

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: rem57@rambler.ru

Тел.: + 7 (923) 610-67-47

[Мухамадиев Р.А.* — к.б.н., с.н.с. лаборатории фундаментальных аспектов атеросклероза, ORCID: 0000-0002-5558-3229, Кутихин А.Г. — к.м.н., зав. лабораторией фундаментальных аспектов атеросклероза, ORCID: 0000-0001-8679-4857].

of a modified extracellular matrix, usually covered with a fibrin layer. Among the extracellular matrix fibers, the macrophages, smooth myocytes and fibroblasts was noted. The fibrin layer, in addition to these cells, contained a large number of blood vessels and was often covered with endothelium.

Conclusion. Infection of the mitral valve leaflets causes a simultaneous inflammatory response and regeneration activation. Without adequate regulatory factors, the processes of inflammation and connective tissue creation lead to structural and functional leaflet failure. Specific causes may be overgrowth of necrotic and inflammatory areas, edema and fiber orientation disorder, as well as leaflet rupture.

Keywords: infective endocarditis, macrophages, inflammation, scanning electron microscopy, extracellular matrix.

Relationships and Activities: none.

ИЭ — инфекционный эндокардит, ТЭМ — трансмиссионная электронная микроскопия, МК — митральный клапан, EMS — Electron Microscopy Sciences.

Инфекционный эндокардит (ИЭ) занимает важную нишу в структуре сердечно-сосудистых заболеваний, что связано с высокой госпитальной и годичной летальностью. К причинам высокого уровня осложнений при ИЭ можно отнести отсутствие высокочувствительной ранней диагностики заболевания, изменение возрастного состава населения, появление широкого спектра бактерий, устойчивых к антибиотикам [1]. Успешность лечения ИЭ, кроме своевременной диагностики заболевания, зависит от координации усилий кардиологов, кардиоторакальных хирургов, специалистов по инфекционным заболеваниям и радиологов [1, 2]. Вместе с тем, несмотря на использование новейших средств диагностики, даже в странах с высокоразвитой экономикой в 38,2% случаев ИЭ обнаруживается только на этапах аутопсии [3, 4]. Сложившаяся ситуация требует принятия эффективных решений, в основе которых должны быть исследования, направленные на создание новых вариантов своевременной диагностики ИЭ и детальное изучение особенностей динамики процессов, протекающих в створках инфицированных клапанов, для выявления клеточных и молекулярных механизмов их развития. Многие исследователи отмечают важность гистологических исследований ИЭ и роль этих данных в усовершенствовании диагностики и терапии заболевания [5-8]. Вместе с тем, анализ современной литературы показывает, что имеется сравнительно немного исследований ИЭ, в основе которых лежит гистопатологический подход. Возможно, это частично связано с ограничениями самих гистологических методов, в которых для детальных исследований одного и того же образца требуется использование различных методов окраски, включающих, кроме рутинных, гистохимические и иммуногистохимические. Данные трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) в этих исследованиях практически отсутствуют, хотя именно они позволяют получить детальную картину процесса.

Mukhamadiyarov R.A.* ORCID: 0000-0002-5558-3229, Kutikhin A.G. ORCID: 0000-0001-8679-4857.

*Corresponding author:
rem57@rambler.ru

Received: 18/11/2020

Revision Received: 28/12/2020

Accepted: 03/02/2021

For citation: Mukhamadiyarov R.A., Kutikhin A.G. Ultrastructural mitral valve abnormalities in infective endocarditis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(3):2742. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2742

В представленной работе применяется оригинальный метод, основанный на использовании сканирующей электронной микроскопии с детекцией обратно отраженных (обратно рассеянных) электронов (back scattered electrons) после специальной обработки и контрастирования образца [9]. Изображения, полученные этим методом, аналогичны полученным при ТЭМ и сопоставимы с электронограммами, приведёнными в электронно-микроскопических атласах биологических тканей. Несмотря на меньшую разрешающую способность метода, он позволяет уверенно идентифицировать клетки и структуры внеклеточного матрикса в составе створок митрального клапана (МК). Важным преимуществом использованного метода перед ТЭМ является возможность изучать всю область перечного сечения створок клапана без приготовления ультратонких срезов и потери материала.

Поскольку для исследования структуры инфицированных клапанов сердца данный метод применяется впервые, на этом этапе было сосредоточено основное внимание на изучении общих морфологических закономерностей деструкции створок МК при ИЭ. Критериями выбора образцов служили: наличие структурных изменений створок с образованием зон некроза, разволокнение внеклеточного матрикса, изменение клеточного состава, наличие бактерий. Кроме того, были исключены образцы, структурные изменения которых могли быть обусловлены возможной видовой спецификой патогенной микрофлоры [5].

Цель: с использованием оригинального метода, основанного на сканирующей электронной микроскопии с детекцией обратно рассеянных электронов, изучить структурные особенности створок МК при ИЭ.

Материал и методы

Исследовано 9 МК, извлеченных при хирургических вмешательствах в связи с развитием структурной несо-

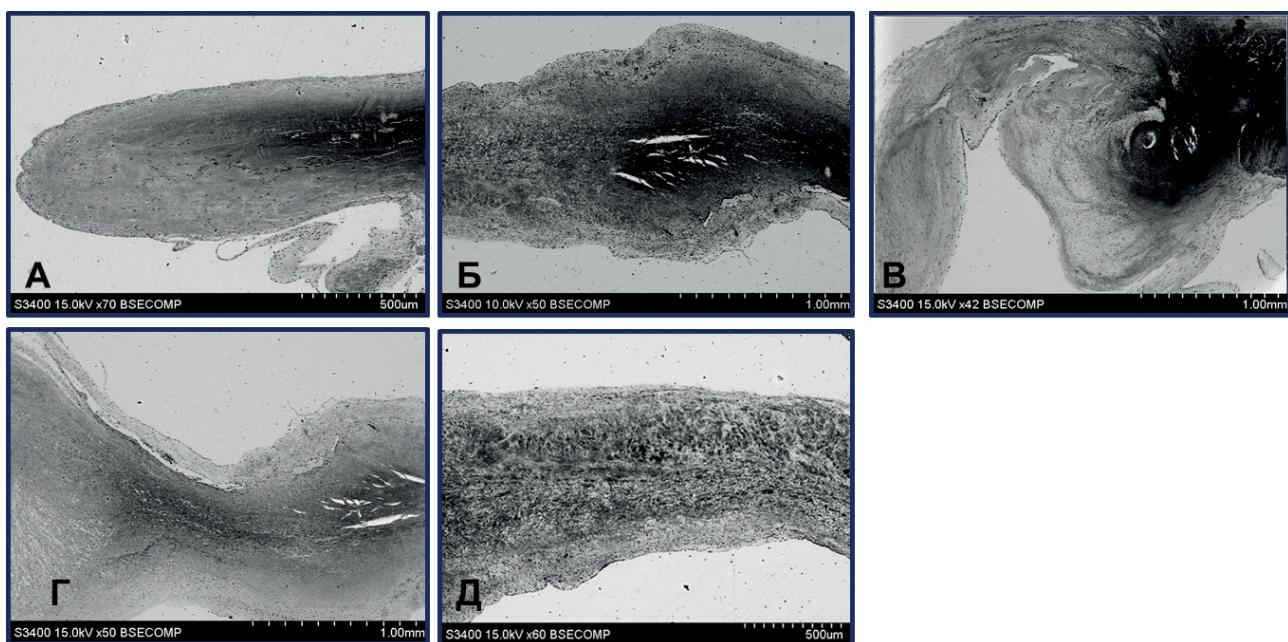


Рис. 1 Варианты локализации массивных зон эндокардита: *А-В* — массивный сплошной эндокардит во внутренней зоне створки (*А* — без разрастания, *Б-В* — с разрастанием створки); *Г* — поверхностная локализация зоны некроза, *Д* — диссеминированный некроз во внутренней части створки.

стоятельности вследствие ИЭ. Когорту пациентов составили 5 женщин и 4 мужчины. Средний возраст пациентов на момент выполнения операций составил $51,4 \pm 8,9$ год.

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией о правах человека. Все больные подписали добровольное информированное согласие.

Критериями диагноза ИЭ были клинические проявления инфекционно-токсического синдрома до хирургических вмешательств, а также выявление микробных вегетаций при предоперационной эхокардиографии клапанов сердца. Результаты гемокультур в большинстве случаев были отрицательными, что являлось следствием предшествующего использования антимикробных препаратов широкого спектра действия. Для исключения случаев аутоиммунного поражения створок дополнитель но выполняли ревизию образцов, в исследования брали только образцы, имеющие поверхностные вегетации. Предварительно выполняли рутинную макроскопическую оценку всех эксплантированных клапанов на содержание соединений кальция. При обнаружении крупных минеральных отложений, вызывающих деструкцию соединительно-тканых структур и значительно нарушающих послойное строение створок, образцы исключались из последующего анализа. Единичные мелкокристаллические включения не являлись препятствием для проведения исследования.

После извлечения фрагменты створок помещали в забуференный (рН 7,4) 10% водный раствор формалина (В06-003, БиоВитрум). После суточной фиксации (2 смены раствора формалина по 12 ч каждая) фрагменты створок постфиксировали 1% тетраоксидом осмия (OsO_4 , 19110, Electron Microscopy Sciences, EMS) в 0,1М фосфатном буфере в течение 12 ч, затем окрашивали 2% тетраоксидом осмия в течение 48 ч. Далее образцы обезвоживали в серии спиртов возрастающей концентрации,

окрашивали 2% уранилацетатом (22400-2, EMS) в 95% этианоле (10 ч), обезвоживали 99,7% изопропанолом (06-002, БиоВитрум) в течение 5 ч и ацетоном (150495, ЛенРеактив) в течение 1 ч, пропитывали смесью ацетона с эпоксидной смолой Epon (Epon (14120, EMS) в соотношении 1:1 (10 ч), после чего переносили в свежую порцию эпоксидной смолы (на 24 ч) и далее проводили ее полимеризацию в емкостях FixiForm (Struers, США) в свежей порции смолы при 60° С. После этого образцы в эпоксидных блоках подвергали шлифовке и полировке на установке TegraPol-11 (Struers, США). Шлифы контрастировали цитратом свинца (17810, EMS) в течение 7 мин путем нанесения раствора на поверхность шлифованного образца с последующей его отмыкой бидистиллированной водой. Далее проводили напыление поверхности эпоксидных блоков углеродом (толщина покрытия 10–15 нм) с помощью вакуумного напылительного поста (EM ACE200, Leica). Образцы просматривали с использованием сканирующего электронного микроскопа Hitachi-S-3400N (Hitachi, Япония) в режиме визуализации BSECOMP при ускоряющем напряжении 15 кВ.

На цифровых микрофотографиях исследовали общую структуру инфицированных митральных клапанов, нарушение структуры внеклеточного матрикса, идентифицировали различные клеточные популяции, определяли их локализацию и взаимодействие между собой и с другими элементами тканей.

Результаты

Как правило, проявления ИЭ имели наибольшую выраженность в центральной части и в основании створок. Чаще всего зоны некроза представляли собой обширные электронно-плотные образования в центральных слоях створок (рисунок 1 А, Б), либо были смешены в направлении желудоч-

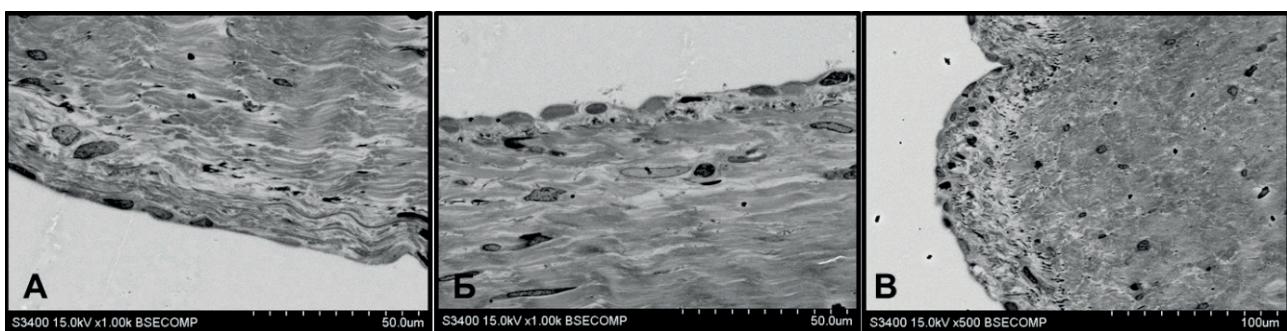


Рис. 2 Строение эндотелиального слоя на желудочковой (А), предсердной (Б) и концевой (С) поверхностях створок относительно сохранного участка створки МК, приведенного на рисунке 1 А.

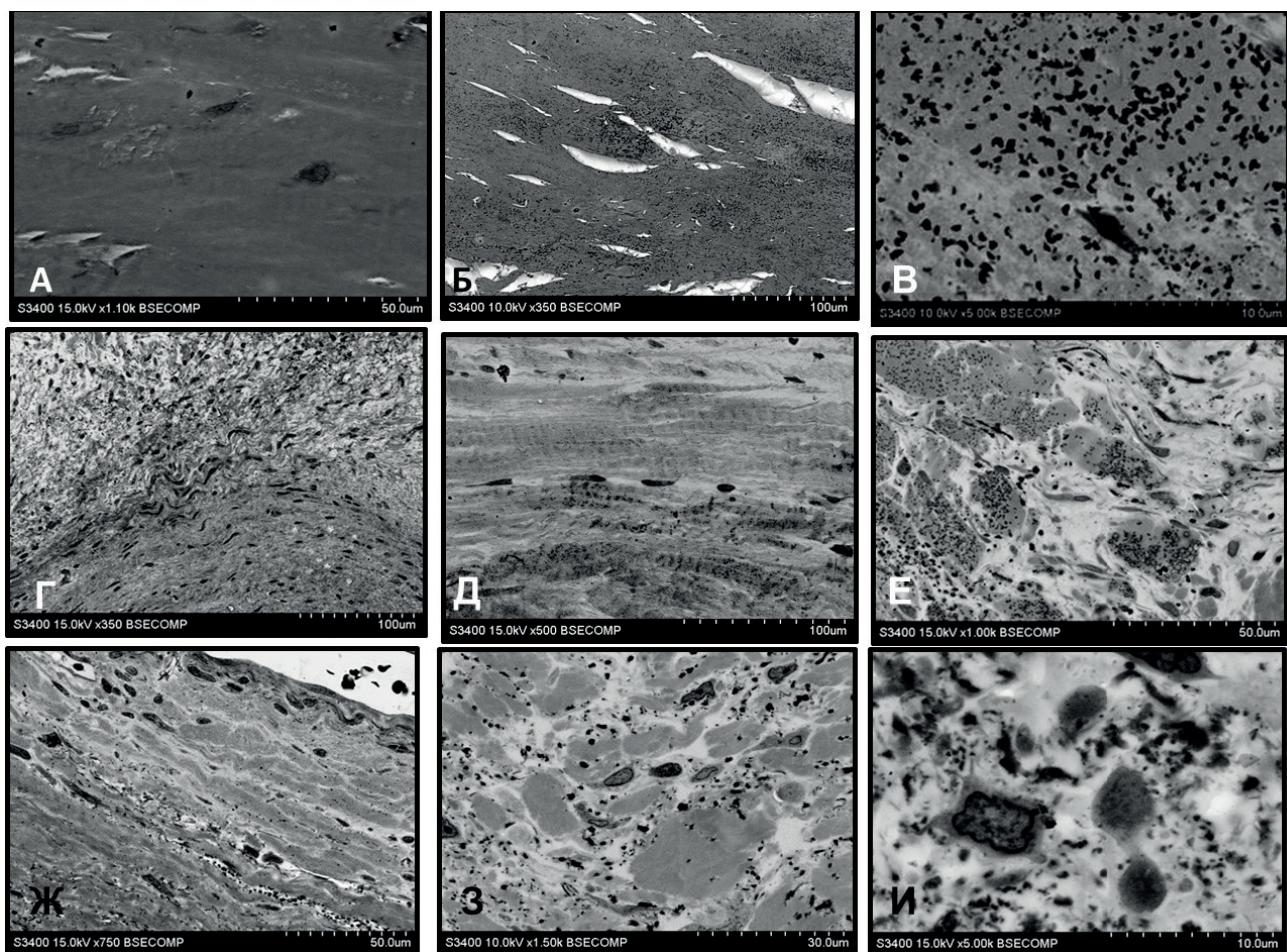


Рис. 3 Структура створок в областях с деструктивными изменениями внутренней части створок МК: А, Б — зона некроза с отдельными клетками или их остатками; В — зона некроза с большим количеством бактерий; Г — разволокнение коллагеновых волокон на границе с зоной некроза; Д, Е — локализация бактерий внутри волокон внеклеточного матрикса створок; Ж, З — локализация бактерий внутри волокон и свободном пространстве между ними; И — макрофаги в окружении бактерий.

ковой поверхности (рисунок 1 В, Г) и могли иметь массивные разрастания (рисунок 1 В). Часто вблизи областей со сплошным обширным некрозом наблюдали некрозы в виде небольших прерывистых участков (рисунок 1 Д). С обеих поверхностей зоны некроза были окружены внеклеточным матриксом и слоем структурированного фибринна, имеющего в своем составе клетки.

На участках с минимальными структурными повреждениями, например, в краевой зоне створки, показанной на рисунке 1 А, обе поверхности были покрыты эндотелием, имеющим высокую сохранность (рисунок 2). С предсердной стороны створок эндотелий образовывал плоскую поверхность, слой цитоплазмы в клетках тонкий, ядра уплощенные и погружены в субэндотелиальный

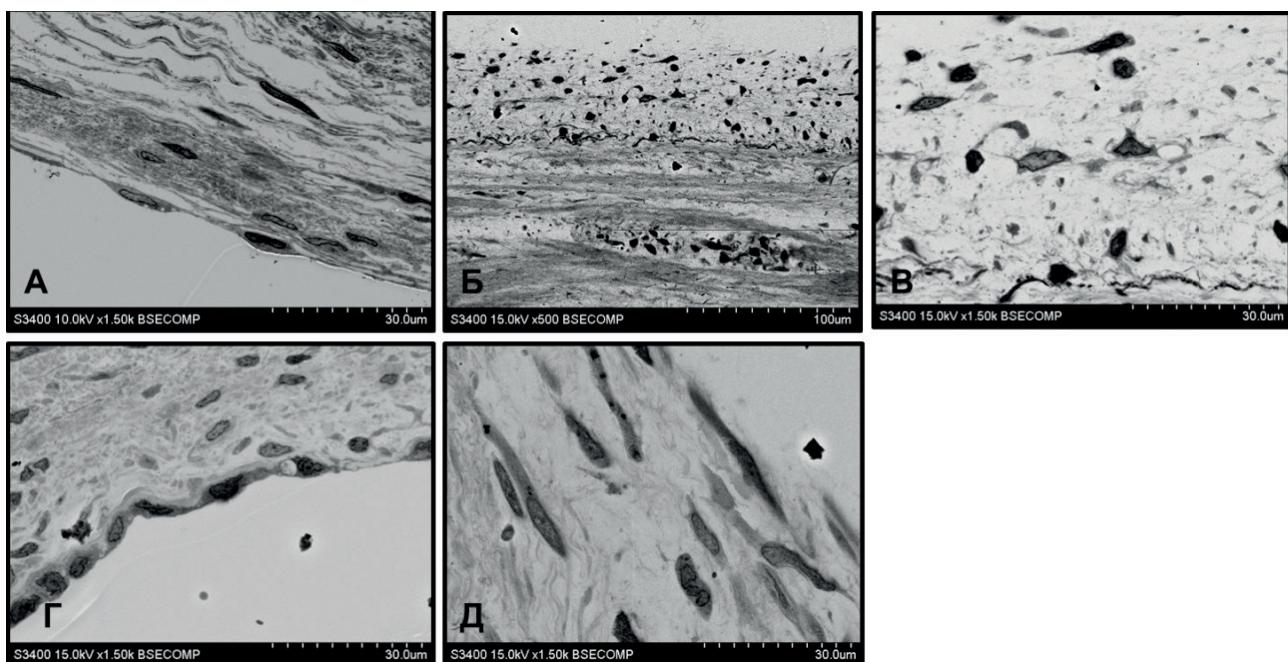


Рис. 4 Структура поверхностного слоя створок: *А* — эндотелий в зоне сохраненного внеклеточного матрикса; *Б* — фибриновый слой на поверхности створки, без клеточного покрытия; *В* — клетки в составе неэндотелизированного фибринового слоя; *Г* — эндотелий на поверхности фибрина; *Д* — гладкие миоциты на поверхности и во внутренней структуре фибринового слоя.

слой (рисунок 2 А). Этот слой был представлен коллагеновыми волокнами, за которым находилась рыхлая соединительная ткань, содержащая макрофаги. Глубже лежали слои относительно сохранного внеклеточного матрикса. С противоположной, желудочковой поверхности, эндотелиальный слой имел более рыхлую структуру, ядра эндотелиоцитов немного выступали над поверхностью (рисунок 2 Б). Под эндотелием находился слой плотного внеклеточного матрикса. Область створки на границе между желудочковой и предсердной поверхностями также была покрыта эндотелием, близким по строению к лежащему на предсердной поверхности створок (рисунок 2 В).

Зона некроза состояла из темного слабо структурированного материала с редко расположеными клетками, имеющими морфологическое сходство с гладкими миоцитами и макрофагами (рисунок 3 А). Часто отмечали присутствие бактерий (рисунок 3 Б, В), которые также встречались и за пределами зоны некроза. Между электронно-плотной зоной некроза и более светлой тканью резкой границы не было. В пограничной зоне наблюдали разрывление коллагеновых волокон с нарушением их параллельной ориентации. В результате направление волокон было не параллельным, а перпендикулярным поверхности (рисунок 3 Г). В области условной границы между зоной некроза и соседним участком створки часто отмечали наличие гладко-мышечных клеток (рисунок 3 Г, Д), окружающих зону некроза. В участках разрывления коллагеновых волокон также присутствовали гладкие миоци-

ты, которые ориентировались вдоль фибрилл матрикса (рисунок 3 Е).

За пределами зоны некроза в участках, содержащих коллагеновые волокна, бактерии находились либо во внутренней структуре волокон (рисунок 3 Д, Е), либо внутри и снаружи волокон (рисунок 3 Ж, З). В участках с разрыхленными волокнами внеклеточного матрикса и наличием бактерий часто наблюдали присутствие макрофагов (рисунок 3 З, И).

Наружная поверхность створок, находящаяся над зонами с выраженной деструкцией, имела несколько вариантов организации. В первом варианте на поверхности находился слой эндотелия, лежащий на субэндотелиальном слое с относительно сохранными волокнами внеклеточного матрикса с фиброцитами и гладкими миоцитами (рисунок 4 А). Еще глубже присутствовал слой разрыхленных коллагеновых волокон с фиброцитами. Во втором варианте поверхность материала створки была покрыта структурированным слоем фибрлина (рисунок 4 Б-Д). Поверхность фибринового слоя могла быть покрыта эндотелием либо оставалась свободной. Иногда на поверхности фибрина находился слой клеток, состоящий из гладких миоцитов, не образующих плотного, сплошного покрытия поверхности (рисунок 4 Д).

В случае отсутствия эндотелия на поверхности фибрина, он имел низкую электронную плотность и содержал большое количество диффузно расположенных клеток, среди которых преобладали гладкие миоциты, макрофаги и фибробласты

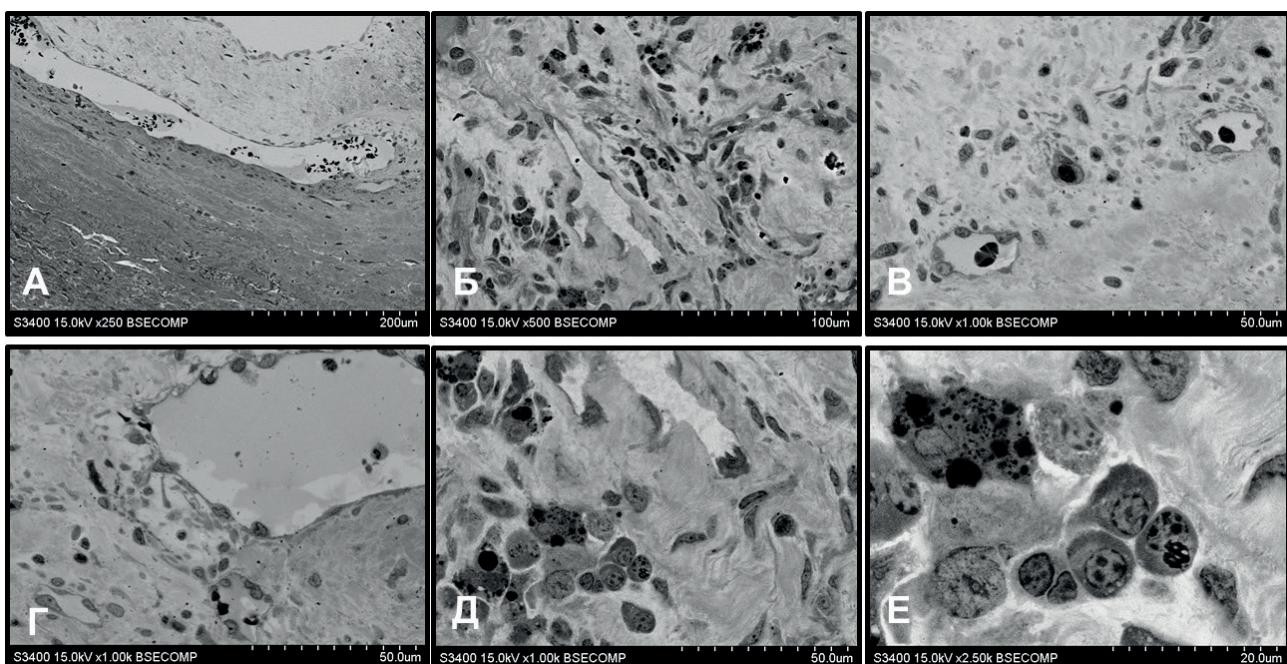


Рис. 5 Кровеносные сосуды и их клеточное окружение внутри фибринового слоя на поверхности створок МК при ИЭ: А — крупный сосуд на границе фибринового слоя и внеклеточного матрикса створки; Б, В — диффузное расположение клеток вблизи сосудов; Г, Д — полярная локализация клеток вблизи сосудов; Е — структура клеток, окружающих сосуды.

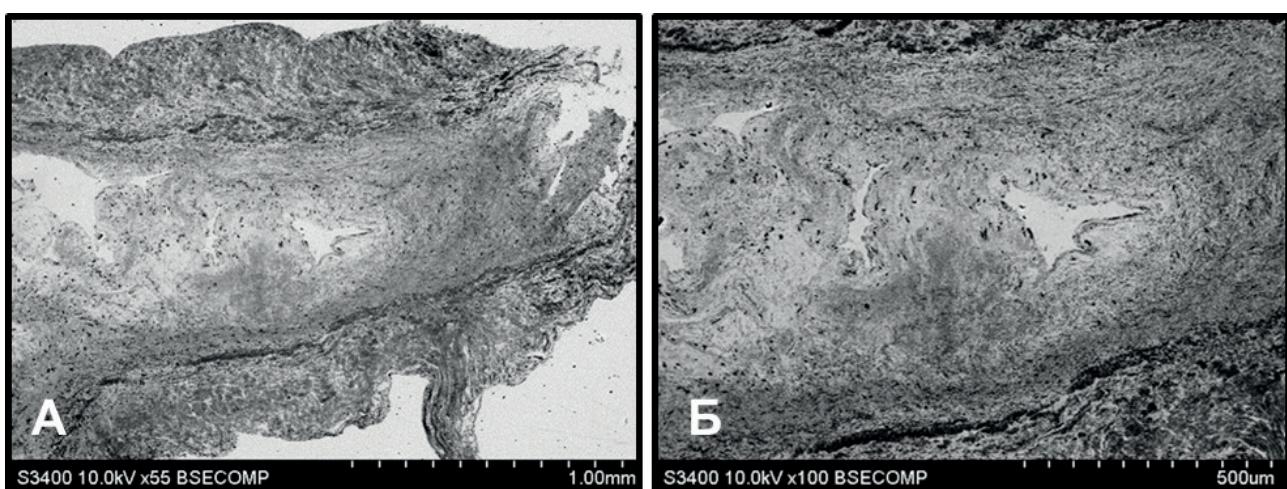


Рис. 6 Створка клапана с фибрином во внутренней части створки с большим количеством кровеносных сосудов: А — общий вид участка створки, Б — внутренний фибриновый слой створки с большим количеством кровеносных сосудов.

(рисунок 4 Б, В). При наличии эндотелиального слоя клетки, лежащие под ним, были представлены гладкими миоцитами и фибробластами (рисунок 4 Г). В варианте, когда внешняя поверхность фибрина была покрыта гладкими миоцитами, под ними также находились плотно расположенные гладкомышечные клетки (рисунок 4 Д).

На границе между фибриновым слоем и тканью створки наблюдали наличие различных типов клеток (рисунок 5), среди которых чаще всего встречались гладкие миоциты и макрофаги, находящиеся вблизи друг друга (рисунок 5 А). В участках с присутствующими бактериями и разреженным

расположением коллагеновых волокон часто находились макрофаги (рисунок 5 Б). В этих же областях отмечали наличие фибробластов, активно продуцирующих компоненты внеклеточного матрикса (рисунок 5 В). Кроме того, в этой области отмечали присутствие единичных пенистых клеток (рисунок 5 Г).

Еще одной особенностью фибринового слоя было наличие большого количества мелких кровеносных сосудов (рисунок 6). Чаще всего они находились в его толще, либо на границе с зоной некроза (рисунок 5 А-Д). Сосуды имели различную структурную организацию, но обычно структура

стенки сосудов была редуцирована, и они состояли только из слоя эндотелия, без субэндотелиального слоя. Диаметр сосудов был различным, но преобладали сосуды малого диаметра. Вблизи сосудов отмечали наличие клеток, преимущественно гранулоцитов и моноцитов. Локализация клеток вблизи сосудов указывает на массивный выход лейкоцитов через стенки капилляров в окружающее пространство. Лейкоциты располагались либо диффузно вокруг сосуда (рисунок 5 А, Б), либо их распределение имело полярный характер, и наибольшее их количество находилось со стороны, обращенной в направлении зоны некроза (рисунок 5 В-Д). Среди гранулоцитов преобладали нейтрофилы и базофилы, реже встречались эозинофилы (рисунок 5 Д-Е).

Иногда встречались участки створок, в которых фибрин находился в центральной зоне (рисунок 6). В таких участках в фибриновом слое наблюдали разнонаправленно расположенные фибриновые волокна и большое количество кровеносных сосудов.

Обсуждение

Полученные результаты подтвердили, что инфицирование створок МК вызывает ответную реакцию, конечным результатом которой является развитии структурной несостоимости клапана. Если принять, что процесс деструкции створок при ИЭ происходит постепенно и распространяется от зоны инфекции вдоль волокон внеклеточного матрикса, то морфологические отличия структуры створок в разных участках логично принять за различные стадии протекания этого процесса. При таком допущении зоны максимальной сохранности структуры можно принимать за начальные стадии процесса, а зоны максимальной деструкции за максимальное проявление ИЭ.

Отметим, что локализация бактерий в структуре створки имеет характерные особенности. В частности, максимальное их количество находится не в зоне некроза, а за ее пределами. В обоих случаях бактерии образуют скопления, локализующиеся параллельно ориентации волокон. Такое расположение может объясняться тем, что по мере размножения бактерий, распространение инфекции идет вдоль волокон створок. Локализация зон некроза преимущественно во внутренней части створок указывает, с одной стороны, на латеральную миграцию бактерий, с другой — на наличие эффективных способов элиминации бактерий в областях, близких к поверхности створок, за счет миграции лейкоцитов и проникновением антибиотиков. Дополнительное влияние могут оказывать и гладкие миоциты, локализующиеся вдоль сохранных волокон матрикса и создающие своеобразный барьер между зоной некроза и относительно сохранными

областями створок, препятствующий миграции бактерий. По мере продвижения бактерий из зоны воспаления вдоль волокон внеклеточного матрикса структура поверхностных слоев створок меняется.

Известно, что бактериальное обсеменение створок клапанов сердца вызывает ответную реакцию организма, индуцируемую эксекрецией в среду воспалительных факторов, запускающих иммунные реакции. Одним из следствий может быть миграция лейкоцитов внутрь створки [6, 10]. Развитие микроциркуляторного русла также может рассматриваться в качестве адаптивной реакции на воспаление, вызванное инфекционным процессом. Прежде всего, новые капилляры участвуют в транспорте иммунокомпетентных клеток внутрь створки, а также в санации и дезактивации очагов поражения. Появление гладких миоцитов в фибриновом слое может рассматриваться в качестве еще одного элемента адаптивной реакции. Кроме изоляции зон некроза они, возможно, берут на себя выполнение механической функции взамен разрушенного внеклеточного матрикса [11]. Обращает на себя внимание высокая жизнестойкость этих клеток в экстремальных условиях. В частности, в инфицированных створках часто встречались участки, в которых единственным типом жизнеспособных клеток были гладкие миоциты. Кроме того, в составе структурированного фибринового слоя наблюдали присутствие фибробластов, активно продуцирующих компоненты внеклеточного матрикса. Таким образом, на определенных этапах ИЭ, фибриновый слой служит местом, где регенеративные процессы имеют максимальное проявление.

Вероятно, структурные особенности створок клапанов сердца не позволяют в полной мере реализовать иммунный потенциал организма, в первую очередь из-за слабо развитого микроциркуляторного русла и особенностей расположения волокон внеклеточного матрикса, затрудняющего поперечную миграцию иммунокомпетентных клеток и провоспалительных агентов. Кроме того, инфекционное воспаление протекает на фоне функционирования створок, что вносит дополнительные сложности в процессы регенерации поврежденных структур. Наиболее эффективно процессы ремоделирования створок протекают в поверхностных слоях. На это указывает отсутствие в них бактерий, слабо выраженные процессы воспаления. Возможен вариант, при котором процесс ремоделирования достигает такой стадии, при которой створки с обеих поверхностей практически полностью замещаются фибрином и только в центре между фибриновыми слоями имеется тонкий слой исходной ткани створки [12]. Теоретически можно допустить развитие позитивного сценария ремоделирования створок, но в нашем распоряжении имелись только удаленные створки с драмати-

ческими повреждениями. Как вариант, не исключается возможность полного замещения зон некроза фибрином, с последующим его структурированием, заселением клетками соединительной ткани, но доказательств возможной успешности этого процесса у нас нет. В одном из образцов наблюдали участок створки, в котором фибрин замещал внутренний слой створки и содержал большое количество кровеносных сосудов, но нет данных, указывающих на возможность успешного завершения такого пути ремоделирования. Скорее всего, в условиях функционирующей створки и недостатка химических стимулов, как воспалительные, так и восстановительные процессы приводят к дегенерации створок либо по пути их деструкции, либо за счет неконтролируемого разрастания ткани [13].

Отдельного внимания заслуживает рассмотрение роли эндотелия в этом процессе. Целостный эндотелий полностью защищает створки от вторжения инфекционных агентов в толщу створки, за исключением варианта миграции из миокарда через основание створки. Повреждение эндотелия приводит к образованию микротромбов, которые могут служить своеобразными воротами для проникновения инфекции [6, 10, 14]. Этому способствует тот факт, что, находясь в слое фибрина, бактерии становятся менее уязвимыми по отношению

к клеткам моноцитарного ряда. Затем бактерии мигрируют в толщу створки, вызывая развитие ИЭ. Для предотвращения негативного сценария требуется максимальная сохранность эндотелиального слоя и быстрая регенерация поврежденных участков. Если после эффективной антибактериальной терапии слой эндотелия не будет восстановлен, существует высокая вероятность развития вторичной бактериальной инфильтрации [15].

Заключение

Тканевая деструкция створок МК при ИЭ представляет собой мозаичную картину и характеризуется массивной миграцией лейкоцитов (в первую очередь нейтрофилов), формированием богатого кровеносными сосудами и заселенного иммунокомпетентными, гладкомышечными и соединительнотканными клетками фибринового слоя, ограничением зон некроза слоями патологического внеклеточного матрикса. Нарушение целостности эндотелия сопутствовало высокой выраженности патологических процессов в пораженных ИЭ створках клапанов.

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

Литература/References

1. Yang E, Frazee BW. Infective Endocarditis. *Emerg Med Clin N Am.* 2018;36(4):645-63. doi:10.1016/j.emc.2018.06.002.
2. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet.* 2016;387(10021):882-93. doi:10.1016/S0140-6736(15)00067-7.
3. Guerrero MLF, Álvarez B, Manzarbeitia F, et al. Infective endocarditis at autopsy: a review of pathologic manifestations and clinical correlates. *Medicine (Baltimore).* 2012;91(3):152-64. doi:10.1097/MD.0b013e31825631ea.
4. Sun BJ, Choi SW, Park KH, et al. Infective endocarditis involving apparently structurally normal valves in patients without previously recognized predisposing heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(3):307-9. doi:10.1016/j.jacc.2014.10.046.
5. Liesman RM, Pritt BS, Maleszewski JJ, et al. Laboratory diagnosis of infective endocarditis. *J Clin Microbiol.* 2017;55:2599-608. doi:10.1128/JCM.00635-17.
6. lung B, Duval X. Infective endocarditis: innovations in the management of an old disease. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16(10):623-35. doi:10.1038/s41569-019-0215-0.
7. Lamas CC, Fournier PE, Zappa M, et al. Diagnosis of blood culture-negative endocarditis and clinical comparison between blood culture-negative and blood culture-positive cases. *Infection.* 2016;44(4):459-66. doi:10.1007/s15010-015-0863-x.
8. Lepidi H, Durack DT, Raoult D. Diagnostic methods current best practices and guidelines for histologic evaluation in infective endocarditis. *Infect Dis Clin N Am.* 2002;16(2):339-61. doi:10.1016/s0891-5520(02)00005-3.
9. Mukhamadiyarov RA, Kutikhin AG. Backscattered scanning electron microscopy approach for assessment of microvessels under conditions of normal microanatomy and pathological neovascularization. *Bull Exp Biol Med.* 2020;169;(4):525-30. doi:10.1007/s10517-020-04927-1.
10. Holland TL, Baddour LM, Bayer AS, et al. Infective endocarditis. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16059. doi:10.1038/nrdp.2016.59.
11. Mukhamadiyarov RA, Rutkivskaya NV, Mil'to IV, et al. The cellular composition of bioprosthetic heart valves explanted from patients with infective endocarditis. *Archive of Pathology = Arkhiv Patologii.* 2019;81(6):16-23. (In Russ.) Мухамадияров Р. А., Рутковская Н. В., Мильто И. В. и др. Клеточный состав эксплантированных биопротезов клапанов сердца при инфекционном эндокардите. Архив патологии. 2019;81(6):16-23. doi:10.17116/patol20198106116.
12. Collins J, Zhang Y, Burke A. Pathologic findings in native infective endocarditis. *Pathol Res Pract.* 2014;210(12):997-1004. doi:10.1016/j.prp.2014.04.024.
13. Skowasch D, Steinmetz M, Nickenig G, et al. Is the degeneration of aortic valve bioprostheses similar to that of native aortic valves? Insights into valvular pathology. *Expert Rev Med Devices.* 2006;3(4):453-62. doi:10.1586/17434440.3.4.453.
14. Al'-Ganadi AA, Grichenko VV, Zueva EE, et al. The value of the study of endothelial function in the diagnosis and assessment of the effectiveness of treatment of infective endocarditis. *Vestnik hirurgii.* 2008;167(4):21-5. (In Russ.) Аль-Ганади А. А., Гриценко В. В., Зуева Е. Е. и др. Значение исследования функции эндотелия в диагностике и оценке эффективности лечения инфекционного эндокардита. Вестник хирургии. 2008;167(4):21-5.
15. Oberbach A, Friedrich M, Lehmann S, et al. Bacterial infiltration in structural heart valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;159(1):116-24.e4. doi:10.1016/j.jtcvs.2019.02.019.

Факторы сердечно-сосудистого риска и реакция артериального давления на нагрузку у спортсменов-ветеранов с различным видом физической активности

Шмойлова А. С., Вялова М. О., Шварц Ю. Г.

ФГБОУ ВО “Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского” Минздрава России. Саратов, Россия

Цель. Изучить некоторые основные факторы сердечно-сосудистого риска (CCP) и оценить особенности изменений артериального давления (АД) на тренировочную нагрузку у спортсменов-ветеранов с различным видом физической активности.

Материал и методы. Было проведено анкетирование с целью выявления факторов CCP, а также измерение АД до разминки и непосредственно после тренировки среди 234 конкурентно-способных спортсменов и 29 лиц, занимающихся фитнесом. Также учитывался установленный ранее диагноз “артериальная гипертония” (АГ).

Результаты. Среди обследованных АГ была диагностирована у 48,5% спортсменов, ожирение у 21%, курили 22,9%, а отягощенную наследственность по ишемической болезни сердца имели 15,5%. Сочетание двух и более изучаемых факторов риска отмечалось у 35,7% обследуемых. Частота изучаемых факторов CCP в группе обследованных значимо зависела от вида физической активности. Наиболее неблагоприятные характеристики в этом отношении отмечались у хоккеистов. Наиболее высокие показатели диастолического АД до нагрузки зарегистрированы в группе футболистов ($p<0,05$), а после физической нагрузки среди хоккеистов и футболистов. У лиц с ожирением и АГ показатели систолического и диастолического АД до и после нагрузки, как и значения двойного произведения, были значимо ($p<0,05$) выше, чем среди лиц, не страдающих АГ и ожирением.

Заключение. Спортсмены-ветераны практически не отличаются от общей популяции по частоте АГ, курения, ожирения. Повы-

шенные значения АД ($>139/89$ мм рт.ст.) как перед тренировкой, так и сразу после у спортсменов-ветеранов имеют место в >40% случаев. Наиболее высокие цифры АД были выявлены среди занимающихся волейболом и футболом. Факторами, предрасполагающими к такому повышению АД до и после тренировки у спортсменов-ветеранов, являются ожирение, диагностированная АГ, отягощенный семейный анамнез по ишемической болезни сердца. Есть основания считать АД $>139/89$ мм рт.ст. в ранний восстановительный период неблагоприятным показателем.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сердечно-сосудистый риск, физическая нагрузка, спортсмены-ветераны.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 06/05/2020

Рецензия получена 22/06/2020

Принята к публикации 27/01/2021



Для цитирования: Шмойлова А. С., Вялова М. О., Шварц Ю. Г. Факторы сердечно-сосудистого риска и реакция артериального давления на нагрузку у спортсменов-ветеранов с различным видом физической активности. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(3):2575. doi:10.15829/1728-8800-2021-2575

Cardiovascular risk factors and blood pressure response to various types of exercise in veteran athletes

Shmoylova A. S., Vyalova M. O., Shwarts Yu. G.

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

Aim. To study the main cardiovascular risk (CVR) factors and assess the blood pressure (BP) response to various types of exercise in veteran athletes.

Material and methods. In order to identify the main CVR factors, 234 competitive athletes and 29 persons practicing physical training were interviewed. We also measured their pre- and post-exercise BP. The previously diagnosed hypertension (HTN) was also taken into account.

Results. Among the participants, HTN was diagnosed in 48,5% of athletes, obesity — in 21%, smoking — in 22,9%, while 15,5% had a positive family history of coronary artery disease. The combination of two or more studied risk factors was observed in 35,7% of the subjects. The prevalence of the studied risk factors in participants significantly

depended on the type of physical activity. The most unfavorable situation was obtained among hockey players. The highest pre-exercise diastolic BP values were registered in football players ($p<0,05$), while after exercise, in hockey and football players. In persons with obesity and HTN, the pre- and post-exercise systolic and diastolic BP, as well as the double product, were significantly ($p<0,05$) higher than in those without HTN and obesity.

Conclusion. Veteran athletes practically do not differ from the general population in prevalence of HTN, smoking, and obesity. Elevated pre- and post-exercise BP values ($>139/89$ mm Hg) was recorded in >40% of veteran athletes. The highest BP levels were found among volleyball and football players. The factors predisposing to such an increase in pre- and post-exercise BP in veteran athletes are obesity, diagnosed

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: anitasun.sar@mail.ru

Тел.: +7 (919) 824-53-30

[Шмойлова А. С.* — ассистент кафедры факультетской терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-7600-5655, Вялова М. О. — к.м.н., ассистент кафедры, ORCID: 0000-0003-1396-0433, Шварц Ю. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой, ORCID: 0000-0002-5205-7311].

HTN, and a positive family history of coronary artery disease. There is reason to consider BP >139/89 mm Hg in the early recovery period as an unfavorable indicator.

Keywords: hypertension, cardiovascular risk, physical activity, veteran athletes.

Relationships and Activities: none.

Shmoilova A. S.* ORCID: 0000-0002-7600-5655, Vyalova M. O. ORCID: 0000-0003-1396-0433, Shvarts Yu. G. ORCID: 0000-0002-5205-7311.

*Corresponding author: anitasun.sar@mail.ru

Received: 06/05/2020

Revision Received: 22/06/2020

Accepted: 27/01/2021

For citation: Shmoilova A. S., Vyalova M. O., Shvarts Yu. G. Cardiovascular risk factors and blood pressure response to various types of exercise in veteran athletes. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(3):2575. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2575

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, САД — систолическое артериальное давление, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФН — физическая нагрузка, ФР — факторы риска, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации, ЕАПС — European association of preventive cardiology/Европейская ассоциация профилактической кардиологии.

Введение

Практически во всех современных руководствах по ведению пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в качестве одного из эффективных вмешательств предлагаются физические тренировки [1, 2]. Наряду с этим, низкий уровень физической активности является одной из ведущих проблем XXI века. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, каждый пятый взрослый человек в мире физически недостаточно активен [3]. В свете актуализации данной проблемы, Всемирная организация здравоохранения разработала “Глобальные рекомендации по физической активности для здоровья”, в которых отмечается ключевое значение регулярной физической активности для профилактики и лечения неинфекционных заболеваний: болезней сердца, инсульта, сахарного диабета, рака [4].

Между активностью тренировок и профилактическим эффектом выявлена прямая зависимость [5], однако не стоит забывать, что высокointensивная физическая нагрузка (ФН) может оказать не столько благоприятный эффект, сколько навредить здоровью и повлечь за собой нежелательные события. Ряд авторов указывает на сохраняющийся ощутимый вклад внезапной коронарной смерти среди спортсменов в общую статистику смертности [6]. Очевидно, что первоочередного внимания заслуживают лица мужского пола, т.к. известно, что сердечно-сосудистые катастрофы при занятиях спортом происходят у них гораздо чаще, чем у женщин [7]. Особой, весьма многочисленной [3] и малоисследованной группой являются немолодые спортсмены, тренирующиеся для достижения результата и регулярно участвующие в соревнованиях. Следует отметить, что риск развития сердечно-сосудистых катастроф значительно разнится при занятиях разными видами спорта [3]. В связи с этим очевидна необходимость своевременного выявления и анализа факторов сердечно-сосудистого риска (ССР) с учетом вида двигательной активности. Представляется важным также целенаправленное обследование возрастных спортсменов в процессе тренировок.

Целью представленного исследования было изучить некоторые из основных факторов ССР, и оценить особенности реакции артериального давления (АД) на тренировочную нагрузку у спортсменов-ветеранов с различным видом физической активности.

Материал и методы

В исследовании принимали участие 234 “конкурентоспособных” спортсмена и 29 лиц, занимающихся фитнесом в клубах (“физкультурников”), мужского пола, в возрасте 40-72 лет (средний возраст — 56 лет), общий спортивный стаж исследуемых не <20 лет, в ветеранском спорте не <3 лет. Обследуемые проживали в Саратове, Москве и Санкт-Петербурге. Лица, занимающиеся фитнесом, тренирующиеся преимущественно для увеличения мышечной массы, а также на выносливость, в исследование не включались. Для исследования были выбраны наиболее распространенные среди ветеранов виды спорта: волейбол — 35 человек (15%), хоккей — 57 (24,3%), настольный теннис — 39 (16,7%), футбол — 41 (17,5%), фехтование — 62 (26,5%). Таким образом, большинство обследуемых занималось видами спорта с ФН “умеренной и высокой интенсивности” [8]. С учетом особенностей ветеранского спорта, нивелирующего различия между этими категориями, группу спортсменов можно считать вполне однородной. В основном все они тренировались 3-4 раза/нед. Также к критериям включения и “конкурентоспособности” относилось регулярное участие в соревнованиях областного, всероссийского или международного уровней. У спортсменов, занимающихся индивидуальными видами, учитывался их рейтинг в соответствующей категории всероссийской квалификации, доступной на сайте федерации. Вместе с рейтингом учитывалось также участие в соревнованиях в составе сборной России. На основании этого была выделена подгруппа спортсменов-ветеранов с высокими спортивными результатами.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Таблица 1

Частота выявления факторов ССР среди спортсменов-ветеранов, занимающихся различными видами физической активности

Вид спорта	Частота ФР				
	АГ, %	Курят, %	Курили, но бросили, %	Ожирение, %	Наследственность по ИБС, %
Фехтование	42,37	27,12	32,20	23,73	13,60
Волейбол	57,14	8,60	17,14	17,14	14,30
Хоккей	66,70	28,10	32,10	28,10	14,54
Настольный теннис	32,43	21,62	27,03	22,22	16,22
Футбол	29,30	22,00	14,63	14,63	9,80
Фитнес	62,10	24,14	6,90	13,80	24,14
Среди всех	48,50	22,90	24,42	21,01	15,50
Значимость различий	p=0,00054	p=0,00305	p=0,00305	p=0,50576	p=0,03353

Примечание: представленные выше результаты получены на основании ответов спортсменов на вопросы опросника Говарда; также указана значимость различий полученных данных среди различных видов спорта. АГ — артериальная гипертония, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ФР — факторы риска.

Для выявления основных факторов сердечно-сосудистого риска использовался дополненный авторами опросник Говарда [9]. К опроснику, где фиксировались такие факторы риска (ФР), как пол и возраст, отягощенная наследственность по ишемической болезни сердца (ИБС) (развитию инфаркта миокарда у родителя в возрасте до 60 лет) и т.д., был добавлен вопрос, касающийся наличия у обследуемого диагноза “Артериальная гипертония” (АГ). В данной работе учитывался установленный ранее врачом диагноз АГ, исходя из “традиционных” критериев [1]. Лица, у которых такого диагноза не было установлено, как правило, неоднократно измеряли в повседневной жизни свое домашнее АД, и не отмечали его повышения >135/85 мм рт.ст. В соответствии с общепринятыми критериями они были отнесены в нормотензивную группу [1]. Наличие ожирения определяли исходя из индекса массы тела >30 кг/м². Были включены вопросы, характеризующие наличие у исследуемых симптомов ИБС и сердечной недостаточности, — для исключения спортсменов с явной патологией из исследования.

Обследование проводилось в условиях тренировки. Тренировка фехтовальщиков, продолжительностью 2-2,5 ч, включала в себя разминку, тренировку без соперника и боевую практику, которая занимала >75% времени. Тренировки волейболистов и хоккеистов, продолжительностью 2 ч, включали разминку, самостоятельную отработку навыков и технических приемов и учебные игры. Тренировка футболистов длительностью 1-1,5 ч, состояла из разминки и основной части (игры). Тренировка физкультурников, продолжительностью 1-1,5 ч, проходила в спортивных залах фитнес-клубов по программе, составленной тренером, включала разминку, основную часть и “заминку”.

Проводилось измерение АД в положении стоя в по-кое до начала разминки и непосредственно после ФН — в течение 2-3 мин после 5-6 боев для фехтовальщиков, 2-3 игр для волейболистов и теннисистов, одной игры у футболистов и хоккеистов, а также сразу после завершения основной части тренировки лиц, занимающихся физической культурой. Условно границами нормы считались значения АД 139/89 мм рт.ст. АД измеряли с помощью автоматического тонометра OMRON R1 осциллометрическим методом с местом наложения манжеты на

запястье в соответствии с инструкцией к прибору. Выбор такого тонометра и времени измерения обусловлен невозможностью использования классической манжеты в связи с наличием спортивной экипировки. Пределы допускаемой абсолютной погрешности для такого прибора при измерении давления воздуха в компрессионной манжете составили ±3 мм рт.ст.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы Statistica 8.0 с использованием параметрических (MANOVA) и непараметрических методов. В качестве характеристики групп использовались средние значения (M) и стандартное отклонение (SD), либо частота признака в процентах. Динамику показателей оценивали при помощи критерия Краскела-Уоллиса, сравнение частотных признаков — при помощи критерия χ² с поправкой Йейтса и теста Фишера.

Результаты

Среди обследованных АГ была диагностирована у 48,5% спортсменов, ожирение у 21%, курение было выявлено в 22,9% случаев, а отягощенную наследственность по ИБС имели 15,5% спортсменов. Сочетание ≥2 изучаемых ФР отмечалось у 35,7% обследуемых.

Зависимость частоты ФР от вида физической активности отражена в таблице 1. Оказалось, что частота изучаемых факторов ССР значимо зависела от вида физической активности. Наиболее неблагоприятные характеристики в этом отношении отмечались у хоккеистов. Так, чаще всего АГ была диагностирована среди хоккеистов-ветеранов, а реже всего среди футболистов. Более 1/3 хоккеистов на момент опроса курили, однако и лиц, бросивших курить, больше выявилось именно в этой группе. Наименьшее число курильщиков было выявлено среди волейболистов. Ожирением и избыточной массой тела чаще других групп спортсменов страдали хоккеисты, в то время как в группе фитнеса данный показатель был наименьшим (таблица 1).

Факторы риска

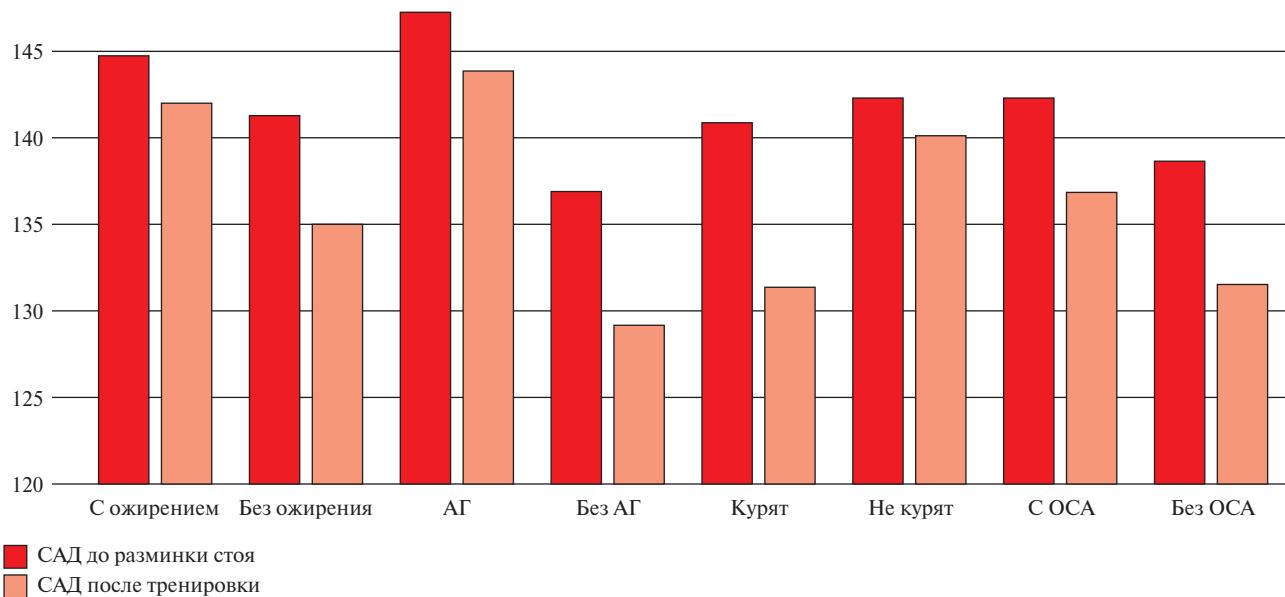
Таблица 2

Взаимосвязи между видом физической активности и уровнями САД и ДАД до и после тренировки ($M \pm SD$ и %)

Вид спорта	САД до тренировки, мм рт.ст.	САД до тренировки, >139, %	САД после тренировки, мм рт.ст.	САД после тренировки, >139, %	ДАД до тренировки, мм рт.ст.	ДАД до тренировки, >89, %	ДАД после тренировки, мм рт.ст.	ДАД после тренировки, >89, %
Фехтование	138,5±20,96	45,00	131,15±26,37	40,00	83,60±13,11	35,00	78,23±14,99	27,50
Волейбол	141,96±19,55	60,00	139,05±20,58	65,71	85,55±11,32	42,90	84,95±10,87	54,30
Хоккей	140,43±19,31	48,21	132,09±19,85	30,20	90,79±13,55	60,71	83,68±14,23	36,62
Настольный теннис	140,12±19,39	50,00	131,89±20,29	29,41	85,24±11,99	29,03	80,94±11,35	20,60
Футбол	141,92±19,75	55,26	130,61±32,93	43,33	90,61±11,3	54,10	86,03±14,7	46,70
Фитнес	131,62±16,88	31,03	135,91±24,66	48,28	79,65±9,20	27,60	83,73±12,69	34,50
Среди всех	139,08±19,49	48,70	134,21±23,77	41,63	85,74±12,32	43,90	83,03±13,16	37,10
Значимость различий	p=0,051781	p=0,26698	p=0,346545	p=0,01583	p=0,000007	p=0,00869	p=0,056469	p=0,04040

Примечание: приведены данные гемодинамических показателей у спортсменов до ФН и изменение данных показателей непосредственно после нее, с указанием уровня значимости их влияния. ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

мм рт.ст.
150



Rис. 1 Уровни САД до и после ФН во взаимосвязи с ФР.

Примечание: АГ — артериальная гипертония, ОСА — отягощенный семейный анамнез по ишемической болезни сердца, САД — систолическое артериальное давление.

Отягощенный анамнез по ИБС чаще наблюдался в группе лиц, занимающихся фитнесом, и намного реже, чем во всех остальных группах, он выявлялся по данным опроса в группе футболистов (таблица 1).

Сочетание ≥ 2 изучаемых ФР несколько чаще ($p=0,1$) было у теннисистов: почти у половины.

Особенности изменений АД в зависимости от вида спорта представлены в таблице 2. Наиболее высокие цифры систолического АД (САД) до ФН были выявлены среди волейболистов, среди которых было максимальное число лиц с САД >139 мм рт.ст. (60%). При попарном сравнении этого пока-

зателя с данными фехтовальщиков и физкультурников установлены значимые различия ($p<0,05$), у последних повышенные цифры отмечались в 45 и 31% случаев, соответственно. Склонность к повышенным цифрам САД среди волейболистов отмечается и после ФН.

Наименьшие значения САД до ФН выявляются в группе лиц, занимающихся фитнесом, а после тренировки — среди футболистов (таблица 2).

Зависимость изменений диастолического АД (ДАД) от вида спорта несколько отличалась от тенденций в изменении САД. Наиболее высокие показатели ДАД до ФН зарегистрированы в группе

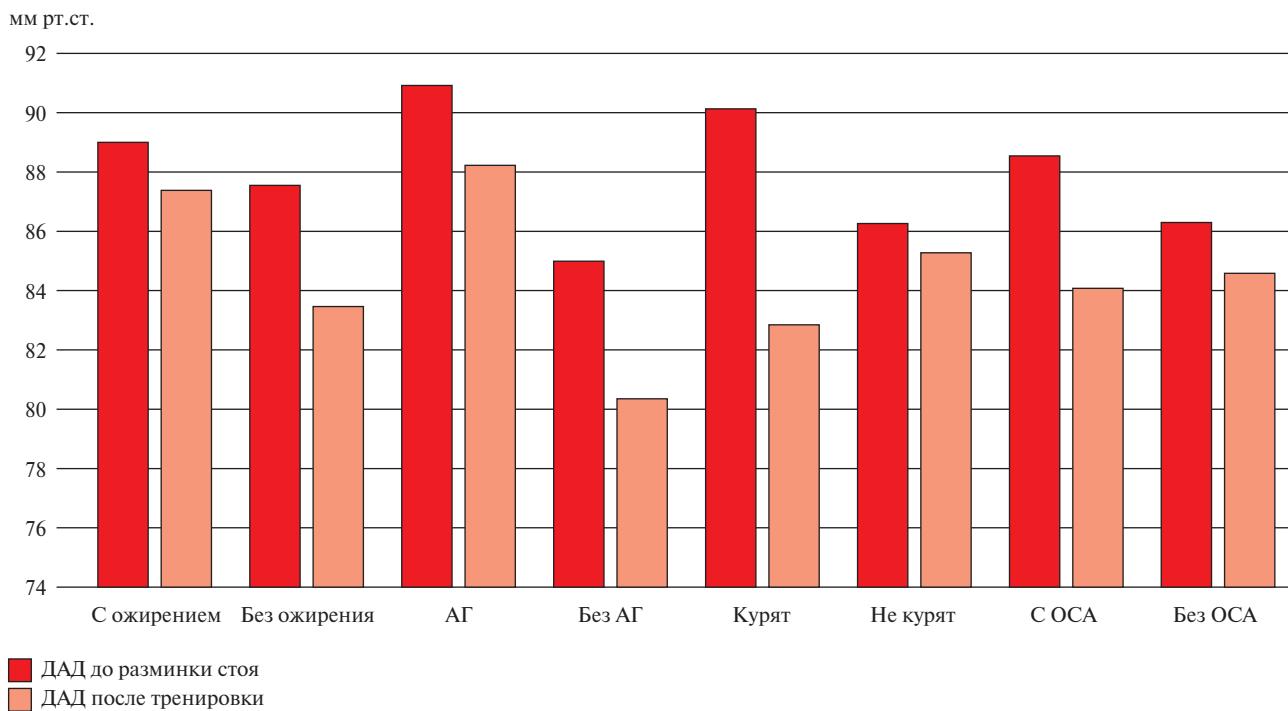


Рис. 2 Уровни ДАД до и после ФН во взаимосвязи с ФР.

Примечание: АГ — артериальная гипертония, ДАД — диастолическое артериальное давление, ОСА — отягощенный семейный анамнез по ишемической болезни сердца.

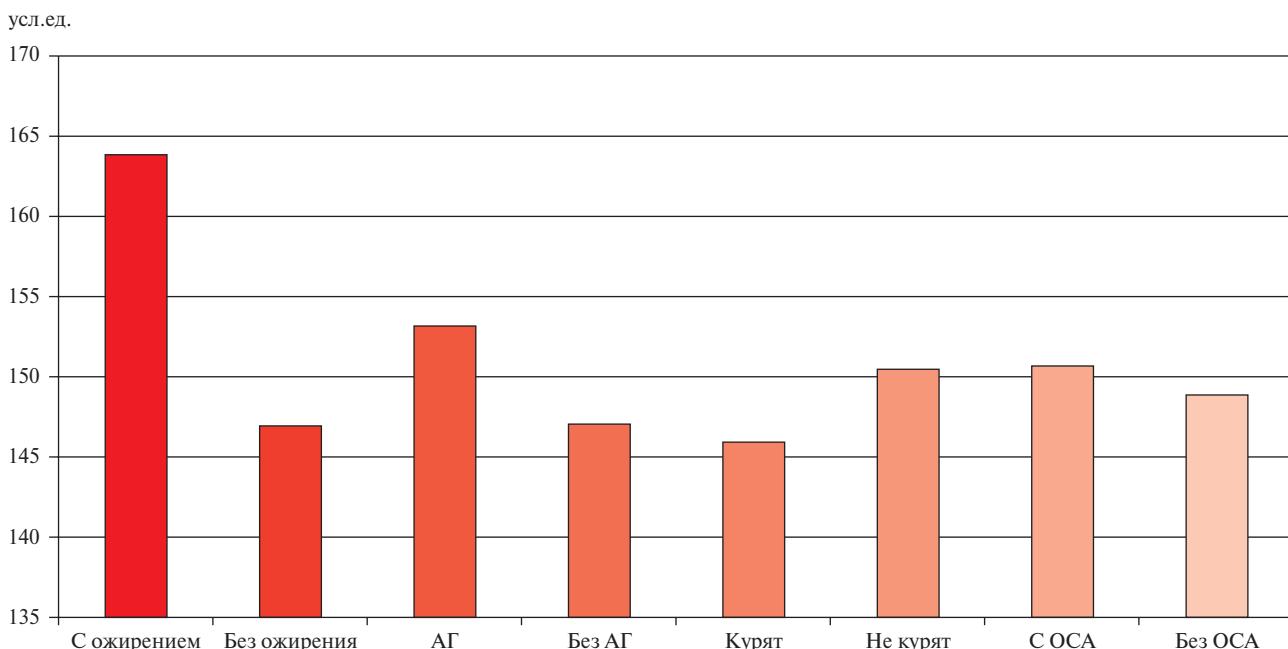


Рис. 3 Двойное произведение после тренировки в зависимости от наличия/отсутствия ФР среди спортсменов-ветеранов.

Примечание: АГ — артериальная гипертония, ОСА — отягощенный семейный анамнез по ишемической болезни сердца.

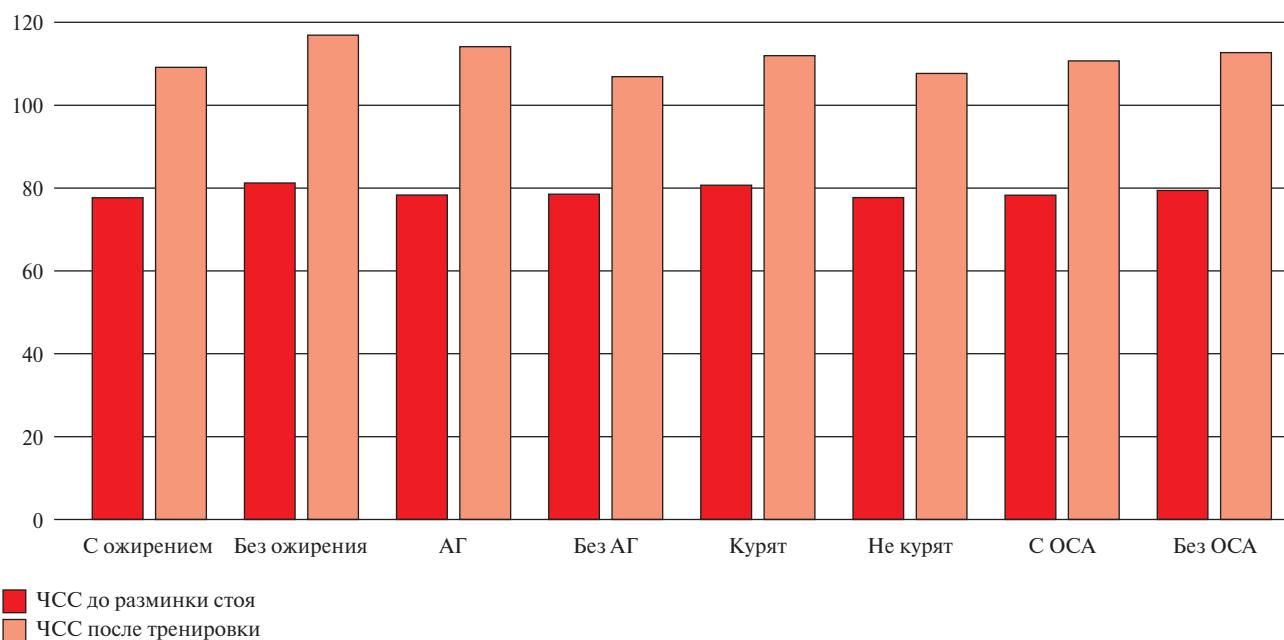
футболистов ($p<0,05$), а после ФН среди хоккеистов и футболистов. Самые низкие значения ДАД до ФН определялись в группе лиц, занимающихся фитнесом, а после ФН были выявлены в группах фехтовальщиков (таблица 2).

Следующим этапом исследования был анализ взаимосвязи между наличием факторов ССР и изу-

чаемыми показателями гемодинамики до и после ФН среди обследуемых спортсменов-ветеранов (рисунки 1-3). Были отмечены следующие особенности: у лиц с ожирением и АГ показатели САД, ДАД до и после ФН, как и значения двойного произведения, были значимо ($p<0,05$) выше, чем среди лиц, не страдающих АГ и ожирением, и, напро-

уд./мин

140



Rис. 4 Показатели ЧСС до и после ФН во взаимосвязи с ФР.

Примечание: АГ — артериальная гипертония, ОСА — отягощенный семейный анамнез по ишемической болезни сердца.

тив — у курильщиков все вышеперечисленные показатели были низкими относительно некурящих.

Следует отметить и влияние количества ФР на показатели частоты сердечных сокращений (ЧСС): спортсмены с ≥ 2 ФР имели более высокие значения ЧСС как до ($79,3 \pm 13,7$ уд./мин), так и после ФН ($104,9 \pm 22,8$ уд./мин), в сравнении со спортсменами, не имеющими ФР ($75,3 \pm 12,8$ и $95,7 \pm 18,7$ уд./мин — до и после ФН, соответственно) (рисунок 4).

Обсуждение

АГ является наиболее значимым модифицируемым ФР сердечно-сосудистых заболеваний во всем мире, а также одним из наиболее часто выявляемых ФР, определяемых в ходе клинической оценки состояния спортсменов [10]. В отношении спортсменов-ветеранов сведения в этом плане весьма разрознены, при этом немолодые спортсмены и лица, занимающиеся фитнесом, имеющие повышенные цифры АД могут оказаться весьма уязвимой группой в отношении ССР. Это же можно сказать и в отношении спортсменов с такими ФР, как курение, избыточная масса тела и отягощенная наследственность по ИБС.

Полученные в ходе представленного исследования данные по частоте ФР во многом совпадают с показателями, полученными в российской популяции. Среди обследованных спортсменов-ветеранов АГ имела место практически у половины —

48,5%. Согласно широко опубликованным данным в РФ АГ страдают 43% взрослых, причем частота АГ возросла среди лиц трудоспособного возраста в большей степени в последние годы за счет мужской части населения — 47,8% [11]. Таким образом, по данной характеристике отмечается почти полное совпадение.

Среди обследованных спортсменов частота других ФР была представлена следующим образом: ожирение — 21,01%; курение — 22,9%; отягощенный анамнез по ИБС — 15,5%. По представленным выше показателям спортсмены весьма незначительно отличались от российской популяции. Так, частота ожирения среди мужчин за последние 15 лет увеличилась с 12 до 27% [11, 12]. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и в различных регионах Российской Федерации) частота выявления курильщиков среди мужчин составила 39% [12]. Несмотря на несколько более благоприятные показатели у спортсменов-ветеранов, частоту этих модифицируемых ФР можно считать достаточно высокой. Подобные данные о значительной распространенности ФР ранее были получены в отношении более молодых категорий спортсменов [13, 14], однако в отношении исследуемых возрастных категорий до настоящего времени сведений не было. Так, в результате обследования спортсменов в возрасте от 18 до 32 лет АГ встречалась у 5,6% обследованных, при чем подавляющее

большинство относилось к группам спорта со статичными нагрузками [15].

В целом можно считать, что “ожидаемой” существенной коррекции модифицируемых ФР под воздействием регулярных занятий спортом не наблюдалось. Стоит также отметить, что дизайн исследования не позволяет корректно судить о влиянии спорта и дает возможность лишь констатировать, что указанные ФР нередко встречаются у спортсменов-ветеранов.

Лица, занимающиеся фитнесом, отличались от обследуемых спортсменов лишь частотой ожирения (индекс массы тела $>30 \text{ кг}/\text{м}^2$) (таблица 1).

Что касается отягощенного семейного анамнеза по ИБС, то сопоставление с эпидемиологическими данными и четкий учет этого ФР оказался по ряду причин затруднен. в т.ч. из-за особенностей опрашиваемого контингента. Данные показатели были получены в ходе расспроса самих занимающихся, поэтому нельзя абсолютизировать эти значения; кроме того, в группе футболистов этот фактор имел место практически в 2 раза реже, чем у остальных опрошенных, что, очевидно, может свидетельствовать о малой осведомленности данной категории спортсменов в отношении своих родственников (таблица 2).

Значения АД $>139/89 \text{ мм рт.ст.}$ как перед тренировкой, так и сразу после нее у спортсменов-ветеранов имеют место в $>40\%$ случаев. Ранее было показано, что такие значения бывают и у лиц без АГ. Среди спортсменов-ветеранов с АГ значения АД на тренировке не зависят от регулярности антигипертензивного лечения, но, как оказалось, значимо отличаются в разных спортивных группах.

В отношении исходного АД, которое, очевидно, отражает реакцию на предстартовый стресс, наиболее неблагоприятными подгруппами можно считать волейболистов, у которых САД $>139 \text{ мм рт.ст.}$ выявляется как до ФН, так и после нее, а также футболистов, у которых наряду с повышенными значениями САД до и после тренировки были выявлены относительно высокие цифры ДАД перед игрой.

Можно полагать, что реакция АД на спортивную тренировку в большей мере связана с состоянием сердечно-сосудистой системы в целом и особенностями ее регуляции. В этом плане кроме волейболистов неблагоприятный профиль АД имели спортсмены в группе хоккея, т.к. после ФН у них в значимой мере повышается ДАД ($>90 \text{ мм рт.ст.}$).

Если учитывать результаты измерения АД, то можно предположить, что наиболее благоприятные показатели имеют лица, занимающиеся фехтованием (САД и ДАД до и после оставались в нормотензивном диапазоне).

В литературных источниках имеются данные о более частых повышенных цифрах САД среди спортсменов-ветеранов на фоне соревновательной

физической нагрузки, чем при тренировочной. Полученные сведения говорят о более высоком риске развития сердечно-сосудистых событий у данной группы спортсменов, что требует более детального исследования [16].

Выявленные в ходе работы различия между группами спортсменов-ветеранов могут быть обусловлены следующими факторами: во-первых, различными нагрузками в разных видах спорта; во-вторых, социальными и психологическими особенностями представителей обследуемых групп спортсменов, в т.ч. различным отношением к здоровью и здоровому образу жизни, а также другими неучтенными факторами. Конечно, нельзя исключить влияния элементов изначального отбора в разные виды спорта.

Зависимость реакции на спортивную тренировку от факторов ССР оказалась частично предсказуемой. Так, тенденция к гипертензивной реакции у лиц с АГ и ожирением вполне объяснима и подчеркивает необходимость учета данных факторов при регламентации двигательного режима, а также необходимость их коррекции. В некоторых литературных источниках особенно отмечается взаимосвязь между повышенными цифрами САД и ожирением [17].

Вряд ли стоит считать, что спортсмены с АГ должны полностью исключать занятия спортом для достижения спортивного результата. Очевидно, что корректно подобранная антигипертензивная терапия сможет снизить вероятность чрезмерного повышения АД при спортивных нагрузках.

Необходимо отметить, что изучаемые виды физической активности (футбол, хоккей, волейбол, фехтование, теннис) по воздействию на сердечно-сосудистую систему относятся в рекомендациях ЕАРС (European Association of Preventive Cardiology/ Рекомендации Европейской ассоциации по профилактической кардиологии) к одному классу [10]. Однако полученные результаты свидетельствуют о разной реакции спортсменов на эти виды нагрузок (колебания САД, ДАД, ЧСС). Кроме того, сердечно-сосудистые катастрофы у представителей этих видов спорта возникают с различной частотой [1]. Все это может указывать на проблемы с использованием данной классификации в реальной практике среди спортсменов-ветеранов.

Необходимо отметить, что диагностiku АГ по значениям АД $>139/89 \text{ мм рт.ст.}$, полученным непосредственно до тренировки, можно использовать крайне условно. Никаких четких рекомендаций в отношении спортсменов-ветеранов по этому поводу нет. Возможно, косвенным подтверждением негативного значения АД $>139/89$ (нормальности этих показателей) является установленная в настоящей работе связь с другими ФР, а также лучшие спортивные достижения спортсменов с нормотензивными показателями.

нической реакцией на тренировку, что, вероятно, объясняется лучшими адаптационными механизмами, благодаря оптимальной и менее энергоемкой работе сердечно-сосудистой системы.

Кроме того, как было ранее показано, повышенное АД после тренировки ассоциируется с гипертрофией левого желудочка и диастолической дисфункцией [18, 19], при этом достаточно точную границу “нормы” для АД на основании этой работы и других исследований пока установить не представляется возможным. Таким образом, не подвергая сомнению профилактическое значение спортивных нагрузок, можно отметить, что спортсмены-ветераны достаточно часто имеют ФР, в т.ч. некорригированную АГ, и активно тренируются на фоне чрезмерного повышения АД. В этой ситуации позитивное действие спорта существенно снижается. Рекомендации ЕАРС нуждаются в скорейшем внедрении в практику и некоторой адаптации по отношению к спортсменам-ветеранам и видам спорта.

Заключение

Среди спортсменов-ветеранов основные факторы ССР выявляются практически также часто,

как и в российской популяции: у половины встречается АГ, диагностированная врачом, у >20% — ожирение, у такого же количества — курение, отягощенный по ИБС анамнез отмечен у 15,5% обследованных. Частота факторов ССР значительно различается в отдельных группах спортсменов, причем самый неблагоприятный “профиль” в этом отношении отмечается у хоккеистов.

Повышенные значения АД (>139/89 мм рт.ст.) перед тренировкой и сразу после нее у спортсменов-ветеранов наблюдаются в >40% случаев, наиболее высокие цифры АД были выявлены среди занимающихся волейболом и футболом.

Факторами, ассоциированными с повышением АД до и после тренировки у спортсменов-ветеранов, являются ожирение, диагностированная АГ и отягощенный семейный анамнез по ИБС. Есть основания считать АД >139/89 мм рт.ст. в ранний восстановительный период неблагоприятным показателем.

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

Литература/References

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension [published correction appears in Eur Heart J. 2019;40(5):475]. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/euroheartj/ehy339.
2. Hegde SM, Solomon SD. Influence of Physical Activity on Hypertension and Cardiac Structure and Function. Curr Hypertens Rep. 2015;17(10):77. doi:10.1007/s11906-015-0588-3.
3. WHO Global action plan on physical activity and health 2018-2030: More active people for a healthier world. 4 June 2018 News Release Lisbon, Portugal. <https://www.who.int/news-room/detail/04-06-2018-who-launches-global-action-plan-on-physical-activity>.
4. WHO Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. What is Moderate-intensity and Vigorous-intensity Physical Activity. https://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_adults/en/.
5. Laukkanen JA, Khan H, Kurl S, et al. Left ventricular mass and the risk of sudden cardiac death: a population-based study. J Am Heart Assoc. 2014;5;3(6):e001285. doi:10.1161/JAHA.114.001285.
6. Lippi G, Favoloro EJ, Sanchis-Gomar F. Sudden Cardiac and Noncardiac Death in Sports: Epidemiology, Causes, Pathogenesis, and Prevention. Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 2018;44(8):780-6. doi:10.1055/s-0038-1661334.
7. Black HR, Sica D, Ferdinand K, White WB; American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee of Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Disease in Young, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Functional Genomics and Translational Biology, and American College of Cardiology. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 6: Hypertension: A Scientific Statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology. Circulation. 2015; 1;132(22):e298-302. doi:10.1161/CIR.0000000000000242.
8. Mitchell JH, Haskell W, Snell P, Van Camp SP. Task Force 8: classification of sports. J Am Coll Cardiol. 2005;45(8):1364-7. doi:10.1016/j.jacc.2005.02.015.
9. De Marco M, de Simone G, Roman MJ, et al. Cardiovascular and Metabolic Predictors of Progression of Prehypertension into Hypertension: The Strong Heart Study. Hypertension. 2009;54(5):974-80. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.129031.
10. Niebauer J, Börjesson M, Carre F, et al. Recommendations for participation in competitive sports of athletes with arterial hypertension: a position statement from the sports cardiology section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). Eur Heart J. 2018;39(40):3664-71. doi:10.1093/euroheartj/ehy511.
11. Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Hypertension among people aged 25-64 years prevalence, awareness, treatment and control. Based on the essay study. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(4):4-14. (In Russ.) Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет, распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4-14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
12. Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. Prevalence of risk factors for noncommunicable diseases in the Russian population in 2012-2013. The results of the study ESSE-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):4-11. (In Russ.) Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
13. Rodriguez CJ, Sacco RL, Sciacca RR, et al. Physical activity attenuates the effect of increased left ventricular mass on the

- risk of ischemic stroke: The Northern Manhattan Stroke Study. *J Am Coll Cardiol.* 2002;1;39(9):1482-8. doi:10.1016/S0735-1097(02)01799-0.
14. Laukkonen JA, Jennings JR, Kauhanen J, et al. Relation of systemic blood pressure to sudden cardiac death. *Am J Cardiol.* 2012;1;110(3):378-82. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.03.035.
15. Smolenskiy AV, Mikhailova AV, Belichenko OI, et al. Arterial hypertension in athletes. Questions for diagnosis and approaches to treatment. *J Therapist.* 2016;5:28-37. (In Russ.) Смоленский А. В., Михайлова А. В., Беличенко О. И. и др. Артериальная гипертония у спортсменов. Вопросы к диагностике и подходы к лечению. Журнал Терапевт. 2016; 5:28-37.
16. Vyalova MO, Shvarts YuG. Arterial hypertension during sports and fitness in middle-aged and elderly people. *Psychosomatic and integrative research.* 2020;6:0104. (In Russ.) Вялова М. О., Шварц Ю. Г. Артериальная гипертония при занятиях спортом и фитнесом у лиц среднего и пожилого возраста. Психосоматические и интегративные исследования. 2020;6:0104.
17. Vyalova MO, Schwartz YuG. Arterial hypertension and cardiovascular risk indicators in middle-aged and elderly people involved in sports. *Cardiology: News. Opinions. Teaching,* 2019;2(21):36-44. (In Russ.) Вялова М. О., Шварц Ю. Г. Артериальная гипертензия и показатели кардиоваскулярного риска у лиц среднего и пожилого возраста, занимающихся спортом. Кардиология: Новости. Мнения. Обучение. 2019;2 (21):36-44. doi:10.24411/2309-1908-2019-12004.
18. Lovic D, Narayan P, Pittaras A, et al. Left ventricular hypertrophy in athletes and hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2017;19(4):413-7. doi:10.1111/jch.12977.
19. Caselli S, Vaquer Sequi A, Lemme E, et al. Prevalence and Management of Systemic Hypertension in Athletes. *Am J Cardiol.* 2017;119(10):1616-22. doi:10.1016/j.amjcard.2017.02.011.

Предикторы безуспешной эндоваскулярной реканализации хронических окклюзий коронарного русла

Васильев Д.К., Руденко Б.А., Шаноян А.С., Шукuroв Ф.Б., Фещенко Д.А.

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России.
Москва, Россия

Объем эндоваскулярных вмешательств при хронических окклюзиях коронарных артерий (ХОКА) остается небольшим во всем мире. Основными причинами низкой частоты интервенций служит сложность процедуры и риск интраоперационных осложнений. В связи с этим особую роль играет поиск предикторов безуспешного эндоваскулярного вмешательства при ХОКА. Это позволит производить тщательный отбор пациентов, у которых можно наблюдать максимальный эффект от операции.

Цель. Выявить предикторы безуспешной эндоваскулярной реканализации ХОКА.

Материал и методы. Настоящая работа представляет собой ретроспективное исследование, в которое были включены в период с ноября 2017 по июнь 2019гг пациенты (n=180) с хронической формой ишемической болезни сердца, у которых имелось многососудистое поражение в сочетании с ХОКА. У всех пациентов предпринималась попытка достижения полной реваскуляризации миокарда. В зависимости от успеха вмешательства пациенты были разделены на две группы: полной реваскуляризации (восстановление перфузии) миокарда и неполной реваскуляризации миокарда. Период наблюдения составил 12 мес.

Результаты. Все исходные характеристики пациентов в сравниваемых группах были схожими. Частота успешной реканализации (восстановление тока крови по коронарной артерии) окклюзии составила 79,5%. Многофакторный регрессионный анализ показал, что кальциноз ХОКА ($p<0,001$), исходный SYNTAX Score (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery) >32 баллов ($p=0,006$), длина ХОКА >30 мм

($p=0,046$) и локализация ХОКА в огибающей артерии ($p<0,01$) являются статистически значимыми предикторами безуспешной эндоваскулярной реканализации ХОКА. Для оценки прогностической значимости модели проведен ROC-анализ, и рассчитана площадь под кривой AUC (Area Under Curve), значение которой составило 0,87, что говорит о высоком предиктивном качестве модели. Чувствительность и специфичность модели составили 78 и 81%, соответственно.

Заключение. Исследование показало, что значимыми предикторами безуспешной реканализации ХОКА служат наличие кальциноса ХОКА, SYNTAX Score >32 баллов, длина ХОКА >30 мм и локализация ХОКА в огибающей артерии.

Ключевые слова: чрескожное коронарное вмешательство, хроническая окклюзия коронарной артерии, ишемическая болезнь сердца, аортокоронарное шунтирование.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 03/11/2020

Рецензия получена 26/02/2021

Принята к публикации 24/03/2021



Для цитирования: Васильев Д. К., Руденко Б. А., Шаноян А. С., Шукров Ф. Б., Фещенко Д. А. Предикторы безуспешной эндоваскулярной реканализации хронических окклюзий коронарного русла. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(3):2725. doi:10.15829/1728-8800-2021-2725

Predictors of unsuccessful endovascular recanalization of coronary chronic total occlusion

Vasiliev D. K., Rudenko B. A., Shanoyan A. S., Shukurov F. B., Feshchenko D. A.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

The prevalence of endovascular interventions for coronary chronic total occlusion (CTO) remains small worldwide. This is due to the complexity of procedure and the risk of intraoperative complications. In this regard, the search for predictors of unsuccessful endovascular intervention in CTO plays a special role. This will allow for a careful selection of patients with the most favorable expectation effect of the operation.

Aim. To identify predictors of unsuccessful endovascular recanalization of CTO.

Material and methods. This retrospective study included 180 patients with chronic coronary artery disease (CAD) in the period from November 2017 to June 2019, who had multivessel lesion in combination with CTO. In all patients, an attempt was made to achieve complete myocardial revascularization. Depending on the success of procedure, the patients were divided into two groups: complete and incomplete myocardial revascularization. The follow-up period was 12 months.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: vasilyevdk@gmail.com

Тел.: +7 (916) 684-39-12

[Васильев Д. К.* — м.н.с. отдела инновационных методов профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний, врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-2602-5006, Руденко Б. А. — д.м.н., врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, руководитель отдела инновационных методов профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-0346-9069, Шаноян А. С. — к.м.н., зав. отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-3119-6758, Шукров Ф. Б. — врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-7307-1502, Фещенко Д. А. — врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, заведующая операционным блоком, ORCID: 0000-0003-3851-4544].

Results. All baseline characteristics of patients in the compared groups were similar. The successful recanalization rate of occlusion was 79,5%. Multivariate regression analysis showed that calcified CTO ($p<0,001$), baseline SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery) score >32 ($p=0,006$), CTO length >30 mm ($p=0,046$) and CTO of circumflex artery ($p<0,01$) are significant predictors of unsuccessful endovascular recanalization of CTO. To assess the predictive value of the model, a ROC analysis was carried out, and the area under the curve (AUC) was calculated. The AUC was 0,87, which indicates a high predictive quality of the model. The sensitivity and specificity of the model were 78 and 81%, respectively.

Conclusion. The study showed that the presence of calcified CTO, SYNTAX score >32 points, CTO length >30 mm, and CTO of circumflex artery are significant predictors of unsuccessful CTO recanalization.

Keywords: percutaneous coronary intervention, coronary chronic total occlusion, coronary artery disease, coronary artery bypass grafting.

Relationships and Activities: none.

Vasiliev D. K.* ORCID: 0000-0003-2602-5006, Rudenko B. A. ORCID: 0000-0003-0346-9069, Shanoyan A. S. ORCID: 0000-0003-3119-6758, Shukurov F. B. ORCID: 0000-0001-7307-1502, Feshchenko D. A. ORCID: 0000-0003-3851-4544.

*Corresponding author: vasilyevdk@gmail.com

Received: 03/11/2020

Revision Received: 26/02/2021

Accepted: 24/03/2021

For citation: Vasiliev D. K., Rudenko B. A., Shanoyan A. S., Shukurov F. B., Feshchenko D. A. Predictors of unsuccessful endovascular recanalization of coronary chronic total occlusion. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(3):2725. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2725

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронарная ангиография, КШ — коронарное шунтирование, ЛМР — логистическая многофакторная регрессия, ОА — огибающая артерия, ОШ — отношение шансов, ПКА — правая коронарная артерия, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, ХОКА — хроническая окклюзия коронарной артерии, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, AUC — Area Under Curve, площадь под кривой (для оценки прогностической значимости статистической модели), SYNTAX Score — Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery score, TIMI — Thrombolysis in Myocardial Infarction, шкала для оценки коронарного кровотока.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной смерти, как в Российской Федерации, так и во всем мире [1-3]. Хронические окклюзии коронарных артерий (ХОКА) встречаются в 18-52% случаев при коронарной ангиографии (КАГ) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [4, 5]. При ХОКА происходит медленный рост атеросклеротической бляшки с последующей полной обструкцией просвета коронарной артерии. Благодаря этому запускается компенсаторный механизм развития коллатералей из смежных сосудистых бассейнов. Формирование коллатерального кровотока обеспечивает сохранение большого объема жизнеспособного миокарда. Тем не менее, наличие ХОКА ассоциировано с развитием неблагоприятных коронарных событий, несмотря на наличие выраженной коллатеральной сети и отсутствие рубцовых поражений миокарда [6]. Согласно данным двух рандомизированных клинических исследований, эндоваскулярная реканализация при ХОКА не улучшает отдаленные клинические исходы [7, 8]. Отражением этого факта служит низкий класс рекомендаций (класс рекомендации IIa; уровень В) чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) при ХОКА [9]. Ранее в нескольких исследованиях было показано, что успешная эндоваскулярная реканализация ХОКА уменьшает симптомы стенокардии, улучшает функцию левого желудочка и выживаемость пациентов в сравнении с безуспешной реканализацией ХОКА [10, 11]. По данным метаанализа Wang N, et al. [12], частота успешной реканализации ХОКА составляет 77%. Однако эндоваскулярное вмешательство при ХОКА выполняется лишь в 4% случаев. Такой низкий уровень

вызван высокой сложностью ЧКВ ХОКА и риском интраоперационных осложнений.

В связи с этим особую роль играет поиск предикторов успешного и безуспешного эндоваскулярного вмешательства при ХОКА. Это позволит стратифицировать риск безуспешного ЧКВ при ХОКА и осуществлять тщательный отбор пациентов для вмешательства.

Цель — выявить предикторы безуспешной эндоваскулярной реканализации ХОКА.

Материал и методы

На базе НМИЦ ТПМ проведено ретроспективное исследование, в которое было включено 180 пациентов в период с ноября 2017 по июнь 2019гг. В исследование включены больные хронической формой ИБС, у которых по данным КАГ имелось многососудистое поражение в сочетании с ХОКА. Общая характеристика пациентов приведена в таблице 1. Средний возраст в группе полной реваскуляризации миокарда составил $63,8 \pm 8,3$ лет, а в группе неполной реваскуляризации миокарда — $63,6 \pm 8,78$ лет; 74% пациентов в исследовании были мужчины. Всем пациентам проводили эндоваскулярное лечение многососудистого поражения коронарного русла в сочетании с попыткой реканализации ХОКА. В зависимости от успешности реканализации ХОКА больные были разделены на группу полной реваскуляризации ($n=143$) и группу неполной реваскуляризации ($n=37$) (рисунок 1). ХОКА определялась как отсутствие антеградного кровотока по шкале TIMI 0 (Thrombolysis in Myocardial Infarction) и давностью >3 мес. [13]. Давность ХОКА оценивалась на основе клинической картины или времени инфаркта миокарда (ИМ) в зоне ХОКА. Тяжесть поражения коронарного русла оценивалась по шкале SYNTAX Score (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery score) (<https://rnoik.ru/syntax/syntaxscore/frameset.htm>) с присвоением степени: легкая (≤ 22 балла), промежу-

Таблица 1

Клинико-демографические показатели в группах полной и неполной реваскуляризации миокарда

Параметр	Группа полной реваскуляризации миокарда, n=143	Группа неполной реваскуляризации миокарда, n=37	p-значение
Возраст, лет	63,8±8,3	63,6±8,8	0,765
Мужской пол, % (n)	74,8 (107)	86,5 (32)	0,186
Курение, % (n)	18,8 (27)	18,9 (7)	0,343
Отягощенная наследственность по ССЗ, % (n)	35 (50)	35,1 (13)	1
ФК стенокардии			
I ФК, % (n)	0,7 (1)	0 (0)	
II ФК, % (n)	49,6 (71)	43,2 (16)	
III ФК, % (n)	49,6 (71)	56,76 (21)	0,666
XCH:			
Наличие XCH, % (n)	49,6 (71)	48,6 (18)	
Отсутствие XCH, % (n)	50,3 (72)	51,3 (19)	1
ФК XCH по NYHA:			
I ФК, % (n)	4,2 (6)	8,1 (3)	
II ФК, % (n)	27,2 (39)	32,4 (12)	
III ФК, % (n)	18,2 (26)	8,1 (3)	0,257
Фибрилляция предсердий, % (n)	22,4 (32)	18,9 (7)	0,799
Нарушения проводимости сердца, % (n)	41,4 (59)	27 (10)	0,191
Онкология, % (n)	5,1 (7)	2,7 (1)	1
ХОБЛ/БА, % (n)	3,5 (5)	2,7 (1)	1
АГ, % (n)	100 (143)	100 (37)	
ПИКС, % (n)	76,9 (110)	75,7 (28)	0,831
Мультифокальный атеросклероз (поражение ≥2 сосудистых бассейнов), % (n)	74,1 (106)	75,7 (28)	1
СД, % (n)	25,9 (37)	27 (10)	1
ХБП, % (n)	13 (18)	10,8 (4)	1
ФВ ЛЖ по Симпсону (%)	46,8	50,3	0,207
КДР ЛЖ (см)	5,5±0,8	5,5±0,7	0,862
КСР ЛЖ (см)	3,9±0,9	3,8±0,9	0,589
КДО ЛЖ (мл)	149,7±46,3	145,6±40,7	0,776
КСО ЛЖ (мл)	70,4±41,3	68,2±35,1	0,922
Ударный объем ЛЖ (мл)	74±17	73,4±15,9	0,756

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, БА — бронхиальная астма, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем ЛЖ, КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер ЛЖ, КСО ЛЖ — конечно-систолический объем ЛЖ, КСР ЛЖ — конечно-систолический размер ЛЖ, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NYHA — New York Heart Association. Значение p рассчитывалось с помощью t-теста Стьюдента для непрерывных параметров и с помощью критерия Фишера для дискретных параметров.

точная (23–32 балла) и тяжелая (≥ 33 баллов) [14]. Ультразвуковые исследования выполняли на стационарном ультразвуковом аппарате iE-33, (Philips, Нидерланды). Эндоваскулярные вмешательства проводили на ангиографических установках “GE Innova 3100” (General Electric, США) и “Philips Allura” (Philips, Нидерланды). Стентирование выполняли стентами с лекарственным покрытием: Resolute Integrity (Medtronic, США), Promus Premier (Boston Scientific, США), Promus Element (Boston Scientific, США) и Xience Xpedition (Abbott, США).

Выбор стратегии реваскуляризации ХОКА с помощью антеградного или ретроградного подходов, выбор проводников, микрокатетеров и другого оборудования оставались на усмотрение оператора. Успешным вмешательством расценивалась реканализация ХОКА с достижением кровотока TIMI 3 и остаточным стенозом имплантированного стента <20%. Безуспешной реканализацией ХОКА считалась невозможность заведения проводника через окклюзированный сегмент. Интраопе-



Рис. 1 Схема дизайна исследования.

Таблица 2

Характеристика пораженного коронарного русла

Параметр	Группа полной реваскуляризации миокарда, n=143	Группа неполной реваскуляризации миокарда, n=37	p-значение
Локализация ХОКА			
ПМЖА, % (n)	44,8 (64)	51,3 (19)	
ОА, % (n)	18,2 (26)	21,6 (8)	
ПКА, % (n)	37 (53)	27 (10)	0,510
Длина ХОКА (мм)	30,24±4	30,59±4,6	0,977
Мостовые коллатериали, % (n)	18,8 (27)	18,9 (7)	1
Кальциноз, % (n)	5,6 (8)	64,8 (24)	<0,0001
Диаметр ХОКА (мм)	3±0,2	3±0,3	0,595

Примечание: значение p рассчитывалось с помощью t-теста Стьюдента для непрерывных параметров и с помощью критерия Фишера для дискретных параметров.

Таблица 3

Характеристика эндоваскулярного вмешательства на ХОКА

Параметр	Группа полной реваскуляризации миокарда, n=143	Группа неполной реваскуляризации миокарда, n=37	p-значение
Тип техники реканализации:			
Антеградный, % (n)	90,2 (129)	83,8 (31)	
Петроградный, % (n)	9,8 (14)	16,2 (6)	0,263
Среднее значение балла SYNTAX Score до ЧКВ	26,7	25,5	0,068
Резидуальный SYNTAX Score	6,2	9,7	<0,0001

Примечание: значение p рассчитывалось с помощью t-теста Стьюдента для непрерывных параметров и с помощью критерия Фишера для дискретных параметров.

рационными осложнениями считались ИМ, тампонада сердца, тромбоз стента и перфорация коронарных артерий. Летальный исход, экстренное коронарное шунтирование (КШ), экстренное ЧКВ, кровотечение, контраст-индуцированная нефропатия и инсульт регистрировались как госпитальные осложнения.

Критерии включения в исследование:

- Возраст >18 лет.
- Наличие высокого хирургического риска — STS Score (Society of Thoracic Surgeons, шкала для оценки хирургического риска при аортокоронарном шунтировании; <http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/calculate>) ≥8 баллов, и противопоказания к проведению КШ.
- Пациенты со стабильной формой ИБС.
- Тяжелый уровень поражения коронарного русла (SYNTAX Score >22 баллов), включая наличие ХОКА.
- Наличие клинических показаний (верифицированная ишемия миокарда по данным функциональных тестов) для эндоваскулярной реваскуляризации ХОКА.
- Наличие жизнеспособного миокарда в зоне ХОКА (отсутствие акинеза в бассейне кровоснабжаемого сосуда).

Критерии невключения в исследование:

- Острые воспалительные заболевания.
- Гематологические заболевания.
- Психические заболевания.
- Отказ пациента от операции.
- Невозможность проведения двойной антиагрегантной терапии.
- Непереносимость контрастного вещества.

Статистический анализ. При сравнении категориальных характеристик групп использовался точный тест Фишера. Распределение непрерывных переменных оценивалось на предмет нормальности с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для выравнивания исходной

разницы параметров в группах использовался метод непрямой стандартизации по полу и возрасту. Для сравнения непрерывных величин использовались следующие методы: для нормально распределенных величин — t-тест Стьюдента (в случае равных дисперсий) и Welch's t-тест (в случае неравных дисперсий), для лог-нормальных величин применяется логарифмическое преобразование, после которого величины становятся нормально распределенными, для величин с неизвестным распределением и одинаковой дисперсией — U-критерий Манна-Уитни, для частотных данных использовался χ^2 (хи-квадрат) с поправкой Йейтса. При анализе динамики до и через год после вмешательства использовался парный t-тест Стьюдента для самих величин или для лог-преобразований от них. Статистически значимыми различиями при сравнении данных считали уровень $p < 0,05$. Для поиска клинических, морфологических и демографических предикторов неблагоприятного клинического исхода эндоваскулярного лечения у больных ИБС с наличием ХОКА в качестве статистических методов выбраны однофакторный анализ и модель логистической многофакторной регрессии. Рассматривается модель логистической регрессии вида:

$$f(Y) = 1/(1+exp(-Y)),$$

где $Y=b_0+b_1X_1+b_2X_2+\dots+b_mX_m$, которая показывает вероятность наступления некоторого события при наборе предикторов X_1, X_2, \dots, X_m . Для отнесения пациента к группе риска неудачной попытки реканализации ХОКА логит-функция $f(Y)$ должна превосходить решающее значение 0,436, полученное максимизацией Youden's index. Анализ данных проводился с помощью среды статистического анализа данных R 3.6.1 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Для оценки прогностической значимости модели проводился ROC-анализ.

Таблица 4

Интраоперационные и госпитальные осложнения в группах успешной и безуспешной ЧКВ

Клинические исходы	Все	Группа полной реваскуляризации миокарда	Группа неполной реваскуляризации миокарда
Смерть в течение госпитализации	0	0	0
Кровотечение	7	5	2
ИМ	0	0	0
Перфорация и тампонада сердца	2	0	2
Тромбоз стента	0	0	0
Экстренное КШ	0	0	0
Экстренное ЧКВ	0	0	0
КИН	3	1	2
Инсульт	0	0	0

Примечание: КИН — контраст-индуцированная нефропатия.

Таблица 5

Предикторы безуспешного чрескожного коронарного вмешательства при эндоваскулярной реканализации ХОКА

Клинические и морфологические характеристики	ОШ	95% ДИ		р-значение
		Нижний	Верхний	
Возраст	1	0,94	1,07	0,974
Пол (Ж)	0,26	0,03	1,26	0,139
SYNTAX Score >32 баллов	1,61	1,13	4,27	0,006
Кальциноз ХОКА	31,15	12,18	88,15	<0,001
Длина ХОКА >30 мм	1,17	1,03	3,89	0,046
Локализация ХОКА в ОА	3,06	1,96	9,58	0,01

Примечание: значение р рассчитывалось с помощью t-теста Стьюдента для непрерывных параметров и с помощью критерия Фишера для дискретных параметров.

Результаты

Характеристики пораженного коронарного русла и ЧКВ ХОКА представлены в таблице 2. ХОКА чаще встречалась в передней межжелудочковой артерии (ПМЖА), реже в правой коронарной артерии (ПКА) и в огибающей артерии (ОА). Характеристика интраоперационных данных приведена в таблице 3. Частота успеха реканализации ХОКА составила 79,5%. В таблице 4 представлены интраоперационные и госпитальные осложнения в сравниваемых группах. Всего осложнения возникли у 12 пациентов. Чаще всего применялся антеградный тип реканализации ХОКА. В группе полной реваскуляризации антеградный метод использовался в 90,2% случаев; в группе неполной реваскуляризации — в 83,8% случаев. Ретроградный тип реканализации выполнялся в группах полной и неполной реваскуляризации в 9,8 и 16,2% случаев, соответственно. После ЧКВ резидуальный SYNTAX Score был значимо выше в группе неполной реваскуляризации и составлял 9,7 баллов; в группе полной реваскуляризации он составил 6,2 баллов ($p<0,0001$). Средняя продолжительность госпитализации составила $5,1\pm3$ койко-день.

В качестве статистического метода для поиска предикторов безуспешного ЧКВ ХОКА выбрана модель логистической многофакторной регрессии.

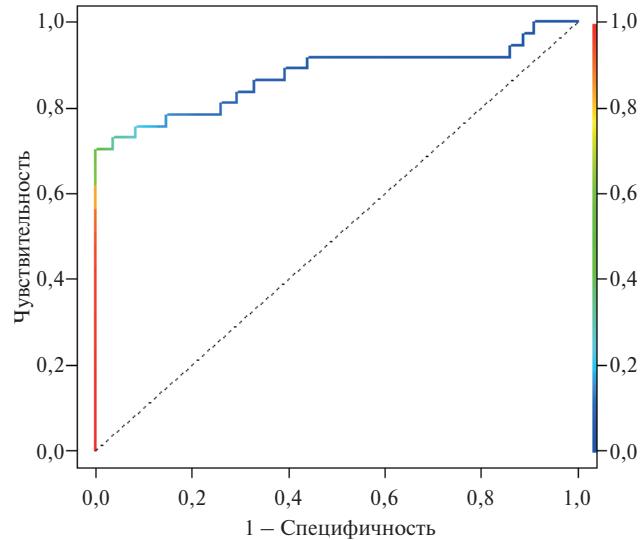


Рис. 2 ROC-анализ предикторов безуспешной эндоваскулярной реканализации ХОКА.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

В модель включались факторы, приводящие к наибольшему значению площади под кривой — AUC (Area Under Curve). Переменными факторами были пол, возраст (непрерывный показатель), длина ХОКА >30 мм, SYNTAX Score >32 баллов, наличие

кальциноза ХОКА и локализации ХОКА (группа ПМЖА+ПКА и группа ОА). Проведенный анализ показал, что кальциноз ХОКА (отношение шансов (ОШ) =31,15, 95% доверительный интервал (ДИ): 12,18-88,15, $p<0,001$), исходный SYNTAX Score >32 баллов (ОШ =1,61, 95% ДИ: 1,13-4,27, $p=0,006$), длина ХОКА >30 мм (ОШ =1,17, 95% ДИ: 1,03-3,89, $p=0,046$) и локализация ХОКА в ОА (ОШ =3,06, 95% ДИ: 1,96-9,58, $p<0,01$) являются статистически значимыми предикторами безуспешной эндоваскулярной реканализации ХОКА (таблица 5). Была рассчитана площадь под кривой AUC, значение которой составило 0,87, что говорит о высоком предиктивном качестве модели (рисунок 2). Чувствительность и специфичность модели составили 78 и 81%, соответственно.

Обсуждение

Ранее выполненные исследования убедительно показали, что успешная реканализация ХОКА приводит к облегчению симптомов стенокардии, улучшению фракции выброса левого желудочка и увеличивает продолжительность жизни [15-19]. Принимая во внимание отсутствие в настоящее время единого подхода к лечению ХОКА и крайне изменчивые показатели успешной ЧКВ ХОКА (от 60 до 90%), важно, чтобы у клиницистов было средство для стратификации риска успешного вмешательства [20-22].

Отдельные исследования были посвящены выявлению демографических и ангиографических предикторов безуспешной реканализации ХОКА. В регистре “J-CTO Score” (Japan-Chronic Total Occlusion score, шкала для прогнозирования эндоваскулярной реканализации) при анализе неудачных попыток реканализации ХОКА были определены следующие предикторы безуспешной реканализации: “тупая культа” ХОКА, изгиб окклюзированного сосуда, выраженная кальцификация и длина ХОКА [23]. Регистр “Progress CTO” выявил дополнительные негативные предикторы: отсутствие четкой проксимальной покрышки и ХОКА ОА [24]. Парижский институт сердца обнаружил следующие независимые предикторы плохого исхода операции: перенесённый ИМ, перенесенное КШ, ХОКА с локализацией не в ПМЖА, “слепая культа” ХОКА, извитость окклюзированного сосуда и длина ХОКА >20 мм [25].

Согласно исследованию, проведенному в НМИЦ ТПМ, демографические данные пациентов значимо не влияли на исход вмешательства при ЧКВ ХОКА. В то же время было показано, что наличие выраженной кальцификации ХОКА, тяжелое многососудистое поражение (SYNTAX Score >32 баллов), длина ХОКА >30 мм и локализация ХОКА в ОА являются предикторами безуспешной реканализации ХОКА.

Наличие кальцификации сосудов и тяжелое многососудистое поражение практически всегда

вызывают технические сложности при эндоваскулярных вмешательствах [26]. Это связано со сложностью проведения инструментария и адекватной дилатации сосуда во время предилатации, стентировании и постдилатации. Выраженная кальцификация ХОКА также вызывает сложности вмешательства. Чем более плотная и кальцинированная ХОКА, тем сложнее провести коронарный проводник через нее. В таких случаях применяется специализированная линейка проводников для реканализации ХОКА. У этих проводников более жесткий кончик, который позволяет легче проходить через окклюзированный сегмент.

Если говорить о локализации ХОКА, то в большинстве исследований, в т.ч. и в рассматриваемом, показано, что локализация ХОКА в ОА является предиктором безуспешного вмешательства [27-29]. Этому факту есть анатомические объяснение. Основной ствол левой коронарной артерии делится на ПМЖА и ОА. При этом ПМЖА является естественным продолжением основного ствола левой коронарной артерии, а ОА отходит под прямым углом. Этим можно объяснить сложности при реканализации ХОКА ОА. Необходимо проводником преодолеть угол в 90° и выполнить реканализацию ХОКА. Наличие дополнительных изгибов перед ХОКА приводит к снижению проникающей силы кончика коронарного проводника и, как результат, к снижению частоты успешной реканализации ХОКА ОА.

Длина ХОКА также оказывает влияние на частоту успешной реканализации ХОКА. Чем длиннее поражение, тем ниже частота успеха. Представленные данные согласуются с результатами других авторов и показывают, что длина ХОКА >30 мм служит предиктором безуспешного ЧКВ ХОКА [30, 31]. В случае длинных ХОКА чаще приходится прибегать к ретроградной реканализации через систему коллатеральных ветвей. Для успешной реканализации также необходимо использовать микрокатетер, который позволяет без потери достигнутого результата заменить коронарные проводники и успешно реканализировать ХОКА.

Заключение

По данным выполненного исследования, значимыми предикторами безуспешной реканализации ХОКА служат кальциноз ХОКА, исходное значение шкалы SYNTAX Score >32 баллов, длина ХОКА >30 мм и локализация ХОКА в ОА. Таким образом, точная оценка предикторов успешной реканализации ХОКА позволит оптимизировать отбор пациентов на эндоваскулярное лечение ХОКА.

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

Литература/References

1. World Health Organization Mortality Database/WHO MD. 2016. WHO. URL: http://www.who.int/healthinfo/mortality_data/en/ (accessed: 20.09.2016).
2. Bokeriya LA, Alekyan BG, Kolombo A, et al. Interventional treatments for coronary artery disease. M., 2002. Izdatel'stvo FGBU NMIC SSKH im. A. N. Bakuleva Minzdrava Rossii. p. 417 (In Russ.) Бокерия Л. А., Алексян Б. Г., Коломбо А. и др. Интервенционные методы лечения ишемической болезни сердца. М., 2002. Издательство ФГБУ НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева Минздрава России. с. 417 ISBN: 5-7982-0084-1.
3. Vishnevskij AG, Andreev EM, Timonin SA. Mortality from cardiovascular diseases and life expectancy in Russia. Demograficheskoe obozrenie. 2016;3(1):6-34. (In Russ.) Вишневский А. Г., Андреев Е. М., Тимонин С. А. Смертность от болезней системы кровообращения и продолжительность жизни в России. Демографическое обозрение. 2016;3(1):6-34. doi:10.17323/demreview.v3i1.1761.
4. Christofferson RD, Lehmann KG, Martin GV, et al. Effect of chronic total coronary occlusion on treatment strategy. Am J Cardiol. 2005;95:1088-91. doi:10.1016/j.amjcard.2004.12.065.
5. Fefer P, Knudtson ML, Cheema AN, et al. Current perspectives on coronary chronic total occlusions: The Canadian Multicenter chronic total Occlusions registry. J Am Coll Cardiol. 2012;59:991-7. doi:10.1016/j.jacc.2011.12.007.
6. Farooq V, Serruys PW, Bourantas C V, et al. Quantification of incomplete revascularization and its association with five-year mortality in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery (SYNTAX) trial validation of the residual SYNTAX score. Circulation. 2013;128:141-51. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001803.
7. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, et al.; Occluded Artery Trial Investigators. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. N Engl J Med. 2006;355(23):2395-407. doi:10.1056/NEJMoa066139.
8. Lee SW, Lee PH, Ahn JM, et al. Randomized Trial Evaluating Percutaneous Coronary Intervention for the Treatment of Chronic Total Occlusion. The DECISION-CTO Trial. Circulation. 2019;139:1674-83. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.031313.
9. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019;40(2):87-165. doi:10.1093/euroheartj/ehy394.
10. Jeroudi OM, Alomar ME, Michael TT, et al. Prevalence and management of coronary chronic total occlusions in a tertiary Veterans affairs hospital. Catheter Cardiovasc Interv. 2014; 84:637-43. doi:10.1002/ccd.25264.
11. Werner GS, Gitt AK, Zeymer U, et al. Chronic total coronary occlusions in patients with stable angina pectoris: impact on therapy and outcome in present day clinical practice. Clin Res Cardiol. 2009; 98:435-41. doi:10.1007/s00392-009-0013-5.
12. Wang N, Fulcher J, Nishan Abeysuriya, et al. Predictors of successful chronic total occlusion percutaneous coronary interventions: a systematic review and meta-analysis. Heart. 2018;104:517-24. doi:10.1136/heartjnl-2017-311986.
13. Mehta AB, Mehta N, Chhabria R, et al. Predictors of success in percutaneous Coronary intervention for chronic total occlusion. Indian Heart J. 2018;70(Suppl 3):S269-74. doi:10.1016/j.ihj.2018.03.010.
14. Chen Y, Lu B, Hou Z, et al. Predicting successful percutaneous coronary intervention in patients with chronic total occlusion: the incremental value of a novel morphological parameter assessed by computed tomography. Int J Cardiovasc Imaging. 2015;31(6):1263-9. doi:10.1007/s10554-015-0679-x.
15. Grantham JA, Jones PG, Cannon L, et al. Quantifying the early health status benefits of successful chronic total occlusion recanalization: results from the Flowcardia's approach to chronic total Occlusion recanalization (FACTOR) trial. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2010;3:284-90. doi:10.1161/circoutcomes.108.825760.
16. Teramoto T, Tsuchikane E, Yamamoto M, et al. Successful revascularization improves long-term clinical outcome in patients with chronic coronary total occlusion. Int J Cardiol Heart Vasc. 2017;14:28-32. doi:10.1016/j.ijcha.2016.11.001.
17. Jones DA, Weerakkody R, Rathod K, et al. Successful recanalization of chronic total occlusions is associated with improved long-term survival. JACC Cardiovasc Interv. 2012;5:380-8. doi:10.1016/j.jcin.2012.01.012.
18. Suero JA, Marso SP, Jones PG, et al. Procedural outcomes and long-term survival among patients undergoing percutaneous coronary intervention of a chronic total occlusion in native coronary arteries: a 20-year experience. J Am Coll Cardiol. 2001;38:409-14. doi:10.1016/s0735-1097(01)01349-3.
19. Krestyaninov OV, Khelimskii DA, Badoian AG, et al. Impact of successful recanalisation of chronically occluded coronary arteries on clinical outcomes in patients with coronary artery disease. Patologiya krovoobrashcheniya i kardiohirurgiya. 2020;24(3S):56-67. Крестьянинов О. В., Хелимский Д. А., Бадоян А. Г. и др. Влияние успешной реканализации хронических окклюзий коронарных артерий на клинические исходы у пациентов с ишемической болезнью сердца. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2020;24(3S):56-67. doi:10.21688/1681-3472-2020-3S-56-67.
20. Brilakis ES, Banerjee S, Karmaliotis D, et al. Procedural outcomes of chronic total occlusion percutaneous coronary intervention: a report from the NCDR (National Cardiovascular Data Registry). JACC Cardiovasc Interv. 2015;8:245-53. doi:10.1016/j.jcin.2014.08.014.
21. Galassi AR, Boukhris M, Azzarelli S, et al. Percutaneous coronary revascularization for chronic total occlusions: a novel predictive score of technical failure using advanced technologies. JACC Cardiovasc Interv. 2016;9:911-22. doi:10.1016/j.jcin.2016.01.036.
22. Morino Y, Kimura T, Hayashi Y, et al. In-hospital outcomes of contemporary percutaneous coronary intervention in patients with chronic total occlusion insights from the J-CTO registry (Multicenter CTO registry in Japan). JACC Cardiovasc Interv. 2010;3:143-51. doi:10.1016/j.jcin.2009.10.029.
23. Sapontis J, Christopoulos G, Grantham JA, et al. Procedural failure of chronic total occlusion percutaneous coronary intervention: insights from a multicenter US registry. Catheter Cardiovasc Interv. 2015;85:1115-22. doi:10.1002/ccd.25807.
24. Christopoulos G, Kandzari DE, Yeh RW, et al. Development and validation of a novel scoring system for predicting technical success of chronic total occlusion percutaneous coronary interventions: the PROGRESS CTO (Prospective global registry for the study of chronic total Occlusion intervention) score. JACC Cardiovasc Interv. 2016;9:1-9. doi:10.1016/j.jcin.2015.09.022.
25. Alessandrino G, Chevalier B, Lefèvre T, et al. A clinical and angiographic scoring system to predict the probability of successful first-attempt percutaneous coronary intervention in patients with total chronic coronary occlusion. JACC Cardiovasc Interv. 2015;8:1540-8. doi:10.1016/j.jcin.2015.07.009.

26. Khelimskii DA, Krestyaninov OV, Badoyan AG, et al. Predictive score for choosing strategy for chronically occluded coronary artery recanalization. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyh zabolеваниj.* 2018;7(4):51-61. (In Russ.) Хелимский Д.А., Крестьянинов О.В., Бадоян А.Г. и др. Прогностическая модель для выбора методики реканализации хронических окклюзий коронарных артерий. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018;7(4):51-61. doi:10.17802/2306-1278-2018-7-4-51-61.
27. Ahn JH, Yang JH, Song YB, et al. Impact of Chronic Total Coronary Occlusion Location on Long-term Survival After Percutaneous Coronary Intervention. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2019;72(9):717-23. doi:10.1016/j.rec.2018.07.011.
28. Bryniarski L, Klima Ł, Surowiec S, et al. Does the effectiveness of recanalization of chronic occlusion depend on the location of the obstruction? *Adv Interv Cardiol.* 2018;14,3(53):258-62. doi:10.5114/aic.2018.78328.
29. Stelmashok VI, Mrochek AG, Polonetsky OL. Predicting repeat target lesion revascularization after successful recanalization of coronary arteries chronic total occlusions. *Lechebnoe delo.* 2020;71(1):23-32. (In Russ.) Стельмашок В.И., Мрочек А.Г., Полонецкий О.Л. Прогнозирование возникновения необходимости в проведении повторной реваскуляризации целевого поражения после успешной реканализации хронических окклюзий коронарных артерий. Лечебное дело. 2020;71(1):23-32.
30. Kim GS, Kim BK, Shin DH, Kim JS,, et al. Predictors of poor clinical outcomes after successful chronic total occlusion intervention with drug-eluting stents. *Coron Artery Dis.* 2017;28(5):381-386. doi:10.1097/MCA.0000000000000498.
31. Veselova TN, Aznaurova NK, Ternovoy SK. Determination of predictors of successful recanalization of the chronic occlusions of coronary arteries by means of CT-coronarography method. *Terapevticheskij arhiv.* 2018;90(9):133-7. (In Russ.) Веселова Т.Н., Азнаурова Н.К., Терновой С.К. Определение предикторов успешной реканализации хронических окклюзий коронарных артерий методом компьютерной коронарографии. Терапевтический архив. 2018;90(9):133-7. doi:10.26442/terarkh2018909133-137.

Роль ультразвуковой оценки мышечной массы в диагностике саркопении у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Ерохина А.С., Голованова Е.Д., Милосердов М.А.

ФГБОУ ВО Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России. Смоленск, Россия

Цель. Изучить преимущества оценки мышечной массы с помощью ультразвукового метода в сравнении с антропометрическим для ранней диагностики саркопении у пациентов >45 лет.

Материал и методы. В исследование включено 79 пациентов в возрасте 45-89 лет с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертонией, сахарным диабетом 2 типа, хронической сердечной недостаточностью, ожирением 1-3 ст. Диагностика артериальной гипертонии проводилась по рекомендациям Европейского (2018) и Российского (2019) кардиологических обществ; ишемическая болезнь сердца — по клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества (2020). Диагностика саркопении проводилась по критериям EWGSOP (European Working Group on Sarcopenia in Older People) 2010, и рекомендациям EWGSOP2 2018. Мышечная масса (ММ) определялась двумя способами: 1 — измерением толщины прямой мышцы живота (ТПМЖ) с помощью ультразвукового метода; и 2 — с помощью измерения мышечной окружности плеча (МОП) и окружности голени (ОГ). Мышечная сила определялась методом кистевой динамометрии. Мышечная функция определялась с помощью теста “скорости ходьбы на 4 м”.

Результаты. Исследование показало, что у пациентов >45 лет, госпитализированных в отделение неотложной кардиологии, индекс массы тела превышал значение 25 kg/m^2 в 88,6% случаев. Частота выявления саркопении различной степени тяжести составила 55,7% (44 случая из 79). Различия в ТПМЖ, МОП и ОГ между группами пациентов без саркопении и с саркопенией были статистически значимы ($p<0,001$), но были меньше пороговых только для показателя ТПМЖ. Значения ТПМЖ прогрессивно снижались с нарастанием тяжести саркопении; статистически достоверно отличались при всех

стадиях от показателя ТПМЖ у пациентов без саркопении ($p<0,001$) вне зависимости от индекса массы тела. Уменьшение ОГ ниже пороговых значений, определяющих снижение ММ, наблюдалось только при тяжелой саркопении, а МОП — и у мужчин, и у женщин только при тяжелой стадии саркопении. Статистически достоверных отличий для МОП и ОГ в зависимости от стадий саркопении у пациентов с избыточной массой тела и ожирением не выявлено.

Заключение. Определение ММ путем измерения ТПМЖ с помощью ультразвукового метода в сравнении с антропометрическим позволяет диагностировать саркопению у пациентов >45 лет с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ожирением на более ранних стадиях и своевременно рекомендовать профилактические мероприятия.

Ключевые слова: саркопения, антропометрия, ультразвуковая оценка мышечной массы, толщина прямой мышцы живота.

Отношения и деятельность. Работа выполняется в рамках государственного задания Минздрава России № AAAA-A-19-119012190133-7 от 9.01.2019.

Поступила 13/10/2020

Рецензия получена 02/12/2020

Принята к публикации 31/01/2021



Для цитирования: Ерохина А. С., Голованова Е. Д., Милосердов М. А. Роль ультразвуковой оценки мышечной массы в диагностике саркопении у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(3):2699. doi:10.15829/1728-8800-2021-2699

Ultrasound assessment of muscle mass in the diagnosis of sarcopenia in cardiovascular patients

Ерохина А.С., Голованова Е.Д., Милосердов М.А.
Smolensk State Medical University. Smolensk, Russia

Aim. To study the advantages of ultrasound versus anthropometric assessment of muscle mass for early diagnosis of sarcopenia in patients >45 years of age.

Material and methods. The study included 79 patients aged 45-89 years with coronary artery disease (CAD), hypertension, type 2 diabetes, heart failure, class 1-3 obesity. Diagnosis of hypertension was carried out according to the European (2018) and Russian (2019) guidelines; CAD — according to Russian Society of Cardiology (2020)

guidelines. Sarcopenia was diagnosed according to 2010 European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) criteria and 2018 EWGSOP2 guidelines. Muscle mass (MM) was determined by two methods: 1 — by measuring the rectus abdominis muscle (RAM) thickness using the ultrasound; 2 — by measuring the arm and lower leg circumference. Muscle strength was determined by wrist dynamometer. Muscle function was assessed using the 4-m gait speed test.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: erochina_85@mail.ru

Тел.: +7 (960) 579-14-37

[Ерохина А.С.* — ассистент кафедры общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии ФДПО, ORCID: 0000-0002-4155-9332, Голованова Е.Д. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии ФДПО, ORCID: 0000-0003-1853-3844, Милосердов М.А. — к.м.н., ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии, ORCID: 0000-0003-0016-0357].

Results. The study showed that in patients aged >45 years admitted to the emergency cardiology department, the body mass index exceeded 25 kg/m² in 88.6% of cases. The incidence of sarcopenia of varying severity was 55.7% (n=44). The differences in RAM thickness, arm and lower leg circumference between the groups of patients with/without sarcopenia were significant ($p<0.001$), but were less than the threshold only for RAM thickness. RAM thickness levels progressively decreased with increasing severity of sarcopenia and significantly differed at all stages compared to patients without sarcopenia ($p<0.001$), regardless of body mass index. A decrease in lower leg circumference below the threshold values determining a MM decrease was observed only in severe sarcopenia, and arm circumference — in both men and women only in severe sarcopenia. There were no significant differences for arm and lower leg circumference depending on sarcopenia stages in overweight and obese patients.

Conclusion. MM assessment by measuring RAM thickness with ultrasound in comparison with the anthropometric method makes it possible to diagnose sarcopenia in patients >45 years of age with cardiovascular diseases and obesity at earlier stages and to promptly recommend preventive measures.

АГ — артериальная гипертония, БИА — биомпедансный анализ, ДРА — двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ММ — мышечная масса, МОП — мышечная окружность плеча, МС — мышечная сила, МФ — мышечная функция, ОГ — окружность голени, ОП — окружность плеча, ст. — степень, ТПМЖ — толщина прямой мышцы живота, УЗМ — ультразвуковой метод, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, EWGSOP 2 — European Working Group on Sarcopenia in Older People 2.

Введение

Связанные со старением инволютивные процессы постепенной утраты мышечной массы (ММ) (“саркопения”), формально являясь физиологическими, могут существенно отягощать состояние больного. Европейская группа по саркопении у пациентов старшего возраста EWGSOP, 2010 (European Working Group on Sarcopenia in Older People, 2010), определила её как “синдром, характеризующийся прогрессирующей и генерализованной утратой ММ и силы с увеличением риска неблагоприятных событий, таких как инвалидизация, ухудшение качества жизни и смерть” и рекомендовала для диагностики саркопении и определения ее степени тяжести (пресаркопения, саркопения, тяжелая саркопения) использовать 3 параметра, или критерия: 1 — определение ММ, 2 — мышечной силы (МС) и 3 — мышечной функции (МФ), причем 1 критерий является обязательным для верификации саркопении любой стадии [1, 2].

Международные эксперты прогнозируют, что саркопения к 2045г станет общемировой проблемой [3] в связи с резким увеличением числа лиц пожилого и старческого возрастов. По прогнозам к 2025г рост доли лиц старших возрастных групп составит 1,2 млрд, к 2050г >2 млрд [4]. В России в настоящее время >20% населения имеют возраст >60 лет, к 2030г по прогнозам лица >65 лет составят четверть населения РФ [5]. Термин “саркопения” в сентябре 2016г был официально включен в 10-ю международную классификацию болезней (МКБ-10) под кодом M 62.84 [6], а в 2018г в обновленном консенсусе EWGSOP2 (European Working Group on Sarcopenia in Older People 2) саркопению реко-

Keywords: sarcopenia, anthropometry, muscle mass ultrasound assessment, rectus abdominis muscle thickness.

Relationships and Activities. The work was carried out within the state assignment of the Ministry of Health of Russia № АAAA-А-19-119012190133-7 dated January 9, 2019.

Erokhina A. S.* ORCID: 0000-0002-4155-9332, Golovanova E. D. ORCID: 0000-0003-1853-3844, Miloserdov M. A. ORCID: 0000-0003-0016-0357.

*Corresponding author: erochina_85@mail.ru

Received: 13/10/2020

Revision Received: 02/12/2020

Accepted: 31/01/2021

For citation: Erokhina A. S., Golovanova E. D., Miloserdov M. A. Ultrasound assessment of muscle mass in the diagnosis of sarcopenia in cardiovascular patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(3):2699. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2699

мендовано рассматривать как “прогрессирующее и генерализованное заболевание скелетных мышц, которое связано с повышенной вероятностью неблагоприятных исходов, включая падения, переломы, физическую инвалидность и смерть” [7]. В EWGSOP2 (2018) для “вероятной саркопении” рекомендовано использовать критерий снижения МС, но, тем не менее, для подтверждения диагноза саркопении необходимо документировать снижение ММ, а для тяжелой саркопении — снижение всех 3 показателей: МС, ММ, МФ (или физической работоспособности).

В рутинной клинической практике не всегда возможно определение ММ с использованием дорогостоящих и не всегда доступных врачам первичного звена методик: индекса аппендикулярной скелетной мускулатуры по данным двухфотонной рентгеновской абсорбциометрии (ДРА), магнитно-резонансной или компьютерной томографии и др., т.к. они требуют значительных финансовых и временных затрат, ограничены при проведении скрининговых исследований из-за лучевой нагрузки на пациента [8]. Существующий метод биомпедансного анализа (БИА), основанный на пропускании переменного тока определенной частоты через массив тканей с измерением их сопротивления, являясь альтернативой ДРА, тем не менее, имеет некоторые ограничения: наличие отеков у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), заболеваниями почек, может влиять на результаты измерения, он противопоказан пациентам с кардиостимуляторами [8]. Данные методики имеют и свои ограничения у тяжелых пациентов с ограниченной транспортабельностью.

В амбулаторной практике чаще используют антропометрические методы измерения ММ с оценкой таких показателей, как окружность голени (ОГ), окружность средней трети плеча (ОП) и толщина его кожно-мышечной складки, индекс массы тела (ИМТ). При проведении комплексного гериатрического осмотра, являющегося в настоящее время основным “инструментом и методическим пособием” для гериатра, терапевта, врача общей практики, в соответствии с “Клиническими рекомендациями для диагностики старческой астении” [9], предложен целый ряд шкал и тестов: определение МС с помощью кистевой динамометрии, МФ с помощью SPPB-тестов и ММ с помощью антропометрических методов (измерение ОГ или ОП). Потеря эластичности кожи и перераспределение жировой ткани с возрастом приводят к неправильной интерпретации данных, полученных при измерении окружностей конечностей или толщины складки кожи у людей >60 лет [2]. У пациентов старших возрастных групп, как с нормальным ИМТ, так и избыточной массой тела или ожирением, ОП и ОГ долго остаются в пределах пороговых значений для данного показателя, поэтому потеря ММ проходит незаметно и ранняя стадия саркопении, как правило, не диагностируется. И только когда у пациента снижается МС и МФ, что фиксируется изменением скорости походки и силы “сжатия кисти” пациент попадает в “поле зрения” гериатра или терапевта, т.е. уже на стадии саркопении или тяжелой саркопении, и, соответственно, начинает получать терапию. Таким образом, в настоящий момент в рутинной клинической практике диагностика ранних степеней саркопении, а именно пресаркопении, является проблематичной из-за сложности трактовки антропометрических данных для определения ММ, особенно у пациентов с ожирением, распространность которого увеличивается с возрастом. Соответственно, ранняя профилактика этого заболевания часто не проводится, если нет возможности определения ММ с помощью БИА, ДРА или других высокотехнологичных методов [9].

Современные исследования продемонстрировали возможности использования ультразвуковых методов (УЗМ) для определения ММ путем измерения толщины прямой мышцы живота (ТПМЖ) [10, 11]. Эксперты EWGSOP2 2018 пришли к заключению, что ультразвуковая оценка ММ — надежный и достоверный метод у пожилых людей с сопутствующей патологией [12]. Данный метод обладает большей точностью по сравнению с антропометрическими методами, большей доступностью, чем ДРА и БИА, т.к. может проводиться практически “всем” пациентам без ограничений. Поэтому дальнейшие исследования по разработке нормативных значений для различных стадий саркопении и ее

ранней диагностике с помощью неинвазивного, удобного в амбулаторной практике метода являются перспективным направлением, т.к. позволят проводить раннюю профилактику этого заболевания у пациентов различных возрастных групп. Авторами настоящего исследования был разработан и запатентован способ диагностики саркопении у лиц пожилого и старческого возраста (RU 2713905 С1) для верификации стадии процесса и решения задач профилактики.

Цель — изучить преимущества оценки ММ с помощью УЗМ в сравнении с антропометрическим для ранней диагностики саркопении у пациентов >45 лет.

Материал и методы

Исследование было проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования одобрен независимым Этическим комитетом ФГБОУ ВО “Смоленский государственный медицинский университет” Минздрава России (Протокол № 1 от 20.05.2020г). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

В исследование включены 79 пациентов в возрасте 45-89 лет (средний возраст $60,2 \pm 4,3$ лет), находившихся на стационарном лечении в отделении неотложной кардиологии Клинической больницы скорой медицинской помощи (г. Смоленск) с 01.10.2019 по 01.10.2020г: в зрелом возрасте (45-59 лет) — 23 чел. (29,1%); пожилом (60-74 лет) — 33 чел. (41,8%); старческом (75-89 лет) — 23 чел. (29,1%); 39 мужчин (49,4%) и 40 женщин (50,6%) с ишемической болезнью сердца (ИБС) (стенокардией напряжения 1-4 функционального класса, постинфарктным кардиосклерозом), артериальной гипертонией (АГ) 2-3 ст., сахарным диабетом 2 типа в стадии компенсации, ХСН I-IIА стадии, ожирением 1-3 ст. Диагностика АГ проводилась по рекомендациям Европейского (2018) и Российского (РКО) (2019) кардиологических обществ; ИБС и ХСН — по клиническим рекомендациям РКО 2020. Критерии исключения: инфаркт миокарда и нарушение мозгового кровотока в предшествующие 6 мес., печеночная и почечная недостаточность, неопластические процессы, тяжелые заболевания центральной и периферической нервной системы.

У всех пациентов проанализирована медицинская документация (истории болезни, амбулаторные карты); проведено антропометрическое исследование (рост, вес, ИМТ, ОП, ОГ, мышечная окружность плеча — МОП).

Определение ММ первым способом проводилось путем измерения ТПМЖ на ультразвуковом сканере Philips HD11XE линейным датчиком L9-3. Ультразвуковое сканирование проводили линейным датчиком (частота от 5 до 10 МГц), расположенным перпендикулярно поверхности верхней трети живота по срединной линии (от мечевидного отростка до пупка) на расстоянии 2-3 см справа от пупка. На экране в В-режиме визуализировалась поверхность кожи, подкожная жировая клетчатка, граница раздела между жировой тканью и прямой мыш-



Рис. 1 Ультразвуковое сканирование ТПМЖ.

цей живота, прямая мышца живота, граница между прямой мышцей живота и брюшной полостью. Измерения проводились непосредственно с экрана монитора с помощью электронных штангенциркулей; определялось расстояние (в мм) от границы между жировой тканью и прямой мышцей живота до границы между прямой мышцей живота и брюшной полостью (рисунок 1). Рекомендованными значениями ТПМЖ были: у мужчин — 11,1 мм, у женщин — 8,3 мм [10].

Измерение ММ вторым способом проводилось с использованием показателей МОП (MAMC — mid-arm muscle circumference), и ОГ (CC — calf circumference). МОП определялась в средней трети плеча (середина между плечевым суставом и локтевым сгибом) путем измерения ОП и толщины кожно-мышечной складки трицепса. Расчет производился по формуле: МОП, см = ОП -3,14 × толщину кожно-мышечной складки трицепса [13]. ОГ измерялась в точке ее наибольшей окружности в положении пациента сидя с согнутыми коленными и голеностопными суставами под углом 90°. Для выявления саркопении при антропометрии использовались значения: ОГ <31 см, для МОП <21,1 см у мужчин, <19,9 см у женщин), согласно критериям EWGSOP 2 [7].

МС определялась методом кистевой динамометрии с помощью динамометра (ДК-100-Э). Снижение МС фиксировалось при значениях: у мужчин <27 кг, у женщин <16 кг [7, 14]. Использовались три попытки на доминантной руке, за результат принималось среднее значение. МФ определялась с помощью теста “скорости ходьбы на 4 м” (скорость походки <0,8 м/с расценивалась как сниженная) [7]. После определения ММ, МС и МФ саркопения различной степени тяжести была выявлена у 44 (55,7%) пациентов, у 35 (44,3%) обследованных саркопения не обнаружена.

Диагностика стадий саркопении проводилась по критериям EWGSOP 2010: пресаркопения — снижение ММ при нормальных значениях МС и МФ, саркопения — при снижении ММ и МС или МФ; тяжелая саркопения — при снижении ММ, МС, МФ.

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием программы STATISTICA-10.0. Описательная статистика для количественных данных приведена в виде медианы, 25-го и 75-го квартилей (Me [Q25; Q75]), для качественных данных — в виде абсолютных значений и относительных частот (n, %). Сравнение количественных показателей

между двумя группами проводилось с использованием критерия Манна-Уитни, для множественных сравнений применялся критерий Краскела-Уоллиса. Сравнение групп по качественным показателям проводилось с использованием двустороннего точного критерия Фишера, корреляционный анализ — с использованием коэффициента Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В таблице 1 представлена сравнительная характеристика коморбидной патологии в зависимости от отсутствия (1 группа) или наличия саркопении (2 группа) у обследованных пациентов. Группы были сопоставимы по полу и ИМТ. Пациенты с саркопенией были старше, что связано с увеличением частоты саркопении у лиц старшего возраста. Так, например, в ряде эпидемиологических исследований было показано, что частота саркопении может увеличиваться до 50% к 80 годам, а в возрасте до 60 лет достигать 11-13% [15]. Анализ коморбидной патологии показал, что у пациентов с саркопенией достоверно чаще выявлялись: ИБС, АГ и ХСН. Наличие более тяжелой кардиоваскулярной патологии у пациентов с саркопенией, соответственно будет влиять на смертность и инвалидизацию: риск смерти от всех причин у лиц с саркопенией составляет 2,32 в сравнении с пациентами без саркопении ($p < 0,05$) [16]. Среди обследованных пациентов обеих групп нормальный ИМТ имели только 9 (11,4%) чел., 40 (50,6%) чел. имели избыточную массу тела (ИМТ 25-29,9 кг/м²), а 30 (38,0%) чел. — ожирение 1-3 ст. (ИМТ >30 кг/м²). Таким образом, 88,6% обследованных пациентов имели ИМТ >25 кг/м² и только у 11,4% не выявлено ожирения или избыточной массы тела. ИМТ >25 кг/м² у пациентов с саркопенией был достоверно выше, чем у пациентов без саркопенией. Ожирение и избыточная масса тела являются фактором риска кардиоваскулярных осложнений и часто выявляются у пациентов, госпитализируемых в кардиологические стационары с АГ и ИБС.

Проведено сравнение медианы значений показателей ММ у пациентов исследуемых групп, полученных с помощью УЗМ и антропометрического метода (таблица 2).

Несмотря на то, что разница в средних значениях между группами без саркопении и с саркопенией была статистически значима, по всем показателям, определяющим ММ, только для ТПМЖ у пациентов с саркопенией значения были ниже пороговых, необходимых для верификации дефицита ММ. МОП и ОГ были достоверно снижены у пациентов с саркопенией в сравнении с пациентами без саркопенией. Однако их медианы не достигали порогового уровня, необходимого для подтверждения снижения ММ.

Таблица 1

Сравнительная характеристика коморбидной патологии у исследуемых пациентов в зависимости от отсутствия (1 группа) или наличия (2 группа) саркопении (n, %, Me [Q25; Q75])

Показатель	1 группа (n=35)	2 группа (n=44)	Уровень статистической значимости p
Возраст (лет)	48,0 [44,0; 52,0]	67,0 [61,0; 70,0]	0,05
Пол муж/жен, %	48,6/51,4	50,0/50,0	0,94
ИМТ, кг/м ²	28,0 [26,0; 31,0]	29,0 [28,0; 33,0]	0,84
ИМТ <25 кг/м ² (%)	17,1	6,8	0,32
ИМТ >25 кг/м ² (%)	78,8	95,9	0,005
ИБС, СН 1-4 ФК (%)	33,2	78,8	0,05
ИБС, ПИКС (%)	11,3	25,3	0,04
АГ 2-3 ст. (%)	53,2	78,4	0,017
СД 2 типа (%)	36,0	64,0	0,31
ХСН I-IIА (%)	16,7	83,3	0,003

Примечание: АГ — артериальная гипертония, ИМТ — индекс массы тела, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД — сахарный диабет, СН — стенокардия напряжения, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2

Значения ТПМЖ, МОП и ОГ у пациентов с отсутствием (1 гр.) или наличием (2 гр.) саркопении (Me [Q25; Q75])

Показатель	Пациенты без саркопении, 1 группа (n=35)	Пациенты с саркопенией, 2 группа (n=44)	Уровень статистической значимости p
ТПМЖ, мм	9,2 [8,4; 10,0]	6,0 [5,3; 7,0]	0,0002
МОП, см	27,0 [26,1; 31,0]	21,0 [19,0; 26,0]	0,001
ОГ, см	39,0 [36,2; 42,0]	36,0 [31,0; 40,0]	0,047

Примечание: МОП — мышечная окружность плеча, ОГ — окружность голени, ТПМЖ — толщина прямой мышцы живота.

При исследовании саркопении различной степени тяжести с использованием определения ММ с помощью УЗМ оказалось, что выше референсных значений ТПМЖ (у мужчин — 11,1 мм, у женщин — 8,3 мм) [10] выявлена у 35 (44,3%) из 79 чел., снижение ТПМЖ — у 44 (55,7%), из которых: у 12 (27,3%) диагностирована пресаркопения, у 11 (25,0%) — саркопения (у 5 — снижение ММ + МС; у 6 — снижение ММ + МФ), у 21 (47,7%) — тяжелая саркопения. Статистически значимых различий между пресаркопенией, саркопенией, тяжелой саркопенией в зависимости от пола выявлено не было ($p \geq 0,05$).

На рисунке 2 представлены данные исследования зависимости значений ТПМЖ от стадии саркопении.

Различия в ТПМЖ у пациентов с различной степенью тяжести саркопении оказались статистически значимы ($p < 0,001$). У пациентов без саркопении ТПМЖ составила 9,2 [8,4; 10,0] мм; в группе пресаркопении — 7,0 [6,6; 8,0] мм; в группе саркопении — 6,2 [5,2; 7,1] мм; в группе тяжелой саркопении — 5,6 [5,2; 5,9] мм. Таким образом, значения ТПМЖ прогрессивно снижались с нарастанием тяжести саркопении.

Проведено множественное сравнение показателей, определяющих диагностику саркопении (ТПМЖ, МОП, ОГ, МС, МФ) в зависимости от

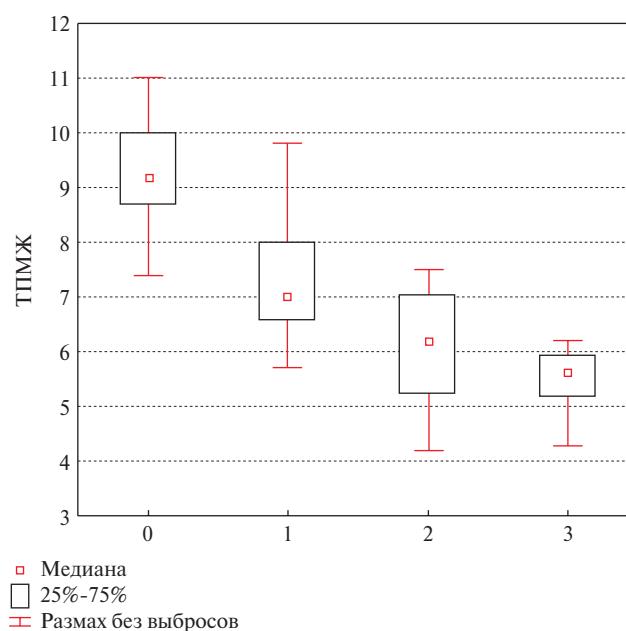


Рис. 2 ТПМЖ (мм) в зависимости от стадии саркопении: 0 — без саркопении, 1 — пресаркопения, 2 — саркопения, 3 — тяжелая саркопения.

степени тяжести, в сравнении с пациентами без саркопении, с учетом ИМТ. Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3

Показатели ММ, МС и МФ у пациентов без саркопении, с пресаркопенией, саркопенией, тяжелой саркопенией (Ме [Q25; Q75])

Показатель	Без саркопении (n=35)	Пресаркопения (n=12)	Саркопения (n=11)	Тяжелая саркопения (n=21)	Уровень статистической значимости (p)
ТПМЖ, мм	9,2 [8,4; 10,0]	7,0 [6,6; 8,0]	6,2 [5,2; 7,1]	5,6 [5,2; 5,9]	0,001
ТПМЖ, мм при ИМТ >25 кг/м ²	9,2 [8,7; 10,1]	6,8 [6,0; 8,0]	6,9 [5,5; 7,3]	5,3 [5,0; 6,0]	0,001
ОГ, см	39,0 [36,0; 42,0]	40,0 [36,0; 42,0]	37,0 [35,2; 39,0]	31,0 [30,0; 38,1]	0,006
ОГ, см при ИМТ >25 кг/м ²	40,0 [39,0; 42,0]	42,0 [39,0; 46,0]	39,0 [36,0; 40,0]	40,0 [39,0; 42,1]	0,346
МОП у мужчин, см	30,4 [27,6; 33,0]	26,6 [22,2; 28,1]	21,1 [20,6; 27,0]	20,4 [19,3; 21,0]	0,02
МОП у женщин, см	26,4 [23,5; 27,6]	25,3 [19,3; 28,7]	24,3 [22,5; 29,8]	19,6 [18,4; 20,0]	0,019
МОП, см при ИМТ >25 кг/м ²	31,6 [27,7; 35,3]	28,5 [22,4; 34,3]	26,4 [22,6; 29,8]	22,5 [20,0; 24,6]	0,345
Кистевая динамометрия у мужчин, кг	42,0 [38,0; 52,0]	34,0 [32,0; 37,0]	33 [26,0; 43,0]	22,5 [21,0; 25,5]	0,001
Кистевая динамометрия у женщин, кг	27 [21,5; 30,5]	23,5 [22,1; 24,0]	15,0 [14,0; 19,0]	12 [9,0; 15,1]	0,001
Тест скорости ходьбы на 4 м, м/с	1,15 [1,0; 1,3]	1,0 [0,95; 1,0]	0,85 [0,6; 1,0]	0,6 [0,4; 0,7]	0,001

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, МОП — мышечная окружность плеча, ОГ — окружность голени, ТПМЖ — толщина прямой мышцы живота.

Анализ множественных сравнений продемонстрировал, что снижение ТПМЖ происходило у всех пациентов с саркопенией и не зависело от наличия ожирения или избыточной массы тела. Степень снижения была наибольшей у пациентов с тяжелой саркопенией, в меньшей степени она снижалась у лиц с пресаркопенией, однако вне зависимости от степени тяжести ТПМЖ была меньше пороговых значений, необходимых для верификации снижения ММ — 1 критерия в диагностике саркопении, согласно критериям 2010. ОГ снижена была только при тяжелой степени саркопении, в целом по группе. У пациентов с избыточной массой тела и ожирением разница по степени тяжести была недостоверна, и все значения превышали 31 см. Аналогичным образом, значения МОП были снижены и у женщин (<19,9 см), и у мужчин (<21,1 см) с тяжелой саркопенией.

У мужчин обнаружена статистически значимая умеренная прямая корреляционная взаимосвязь между ОП (абс.) и ТПМЖ ($R=0,39$; $p=0,03$). У женщин такой связи не выявлено ($R=0,07$; $p=0,71$), что объясняется, по-видимому, более развитой ММ у мужчин.

Обсуждение

Известно, что МС и ММ начинают постепенно уменьшаться уже после 30 лет, а после 60 лет этот процесс ускоряется, что приводит к изменениям композиционного состава тела в сторону преобладания жировой массы, т.е. саркопения — это, в первую очередь, возраст-зависимый процесс. Однако ее ассоциация с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ожирением и др. состояниями увеличивает риск госпитализации и стоимость лечения, а также риск падений и переломов (EWGSOP2, 2018). Еще в 1998г Richard Baumgartner описал саркопению

как “синдром, ассоциированный с повышенным риском падений, снижением минеральной плотности костной ткани, ухудшением качества жизни, функциональных способностей и, соответственно, ростом летальности пациентов”. Наличие саркопении влияет на показатели смертности от всех причин, особенно с увеличением возраста [15]. Ранняя диагностика саркопении в рутинной клинической практике подразумевает использование определенных критериев, которые должны быть доступны для практического врача, воспроизводимы и достоверно отражать динамику процесса. В 2010г рекомендации EWGSOP в диагностике саркопении на 1 месте определяли критерий ММ, в 2018г в обновленном консенсусе EWGSOP2 (2018) для “вероятной” саркопении рекомендовано использовать критерий снижения МС, или “силы захвата кисти”; тем не менее, для подтверждения диагноза саркопении необходимо документально зафиксировать снижение ММ, для верификации тяжелой саркопении необходимо иметь снижение всех 3-х показателей — МС, ММ, МФ (или физической работоспособности). УЗМ является точным, надежным, доступным методом измерения ММ, сравнимым по достоверности с ДРА, магнитно-резонансной и компьютерной томографией, причем он позволяет оценить как качество, так и количество мышц. В рекомендациях 2018г предлагается проводить дополнительные обследования у пациентов с различным функциональным статусом и состоянием здоровья. Опросник SARC-F (Strength, Assistance with walking, Rising from chair, Climbing stairs and Falls), рекомендованный для скрининга саркопении, в основном позволяет выявлять тяжелые случаи [7].

В последнее время появился ряд работ по изучению использования УЗМ в диагностике саркопении: измерение толщины мышц, площади по-

перечного сечения, длины пучка, угла перистости и эхогенности [7]. Существуют единичные работы по оценке с помощью УЗМ мышц и толщины подкожной жировой клетчатки в области передней брюшной стенки. В В-режиме определяли ТПМЖ (в мм) в верхней трети живота по срединной линии (от мечевидного отростка до пупка) на расстоянии 2-3 см справа от пупка. Авторами была проведена количественная оценка ММ у лиц обоего пола в возрасте от 20 до 40 лет и получены референсные значения ТПМЖ: у мужчин — 11,1 мм, у женщин — 8,3 мм [10]. Наши данные, полученные у пациентов без саркопении — 9,2 [8,4; 10,0] мм, сопоставимы с литературными, однако следует учесть тот факт, что средний возраст пациентов в наших исследованиях был выше — обследованы пациенты не только зрелого, но и пожилого возраста.

В организме человека различные группы мышц испытывают различную нагрузку. Мышцы голени и кисти тренируются “постоянно, в течение всей активной жизни”, а мышцы брюшного пресса — только при занятии определенными видами спорта или специальной гимнастикой. С позиций обще-биологических закономерностей процессы деградации должны начинаться в первую очередь в тех органах или частях органа, которые в наименьшей степени подвержены нагрузке, т.е. детренированы. Саркопения — это многофакторный синдром, связанный с алиментарными факторами, изменениями гормонального фона, снижением способности мышечной ткани к регенерации и др. [15]. В молодом и среднем возрасте под влиянием физических нагрузок на мышечную ткань происходит формирование микротравмы, в эту область мигрируют стволовые клетки, которые приходят в активное состояние и начинают продуцировать разнообразные миогенные факторы, что приводит к слиянию мышечных волокон и стволовых клеток с формированием нового, увеличенного в объёме и обладающего большей силой мышечного волокна. В пожилом возрасте ввиду уменьшения физической активности способность мышечной ткани к гиперпластическим процессам снижается, происходит нарушение процессов гиперплазии, т.е. нарушается формирование нового мышечного волокна. Старение мышечной ткани у человека тесно связано с ги-

подинамией и детренированностью мышц. Зрелые мышечные волокна (продукт конечной дифференцировки), состоят из многоядерных клеток, которые не делятся, вследствие чего рост и регенерация осуществляется за счет пролиферации миогенных стволовых клеток — спутников, или сателлитов [17]. Количество этих клеток уменьшается при саркопении, а также наблюдается их жировое перерождение и как следствие, жировая инфильтрация мышц. Возникает порочный круг — дисбаланс жировой и мышечной ткани затрудняет физическую активность и усиливает гиподинамию. Поэтому, когда клинически у пациента наблюдается снижение скорости походки, снижение силы “сжатия кисти”, можно констатировать, что процессы деградации мышечной ткани зашли достаточно далеко, что еще раз подчеркивает необходимость как можно более раннего начала профилактики, а именно на стадии пресаркопении, когда весь комплекс профилактических мероприятий (физические нагрузки, прием витамина D и др.) будет наиболее эффективным, т.к. истощение пула сателлитов, их способности к регенерации еще будут не так катастрофичны, как при тяжелой саркопении, когда возможности регенерации исчерпаны.

Заключение

У лиц >45 лет в исследуемой выборке с избыточной массой тела и ожирением показатели МОП и ОГ ниже значений, необходимых для верификации снижения ММ только у пациентов с тяжелой степенью саркопении.

Измерение ТПМЖ с помощью УЗМ продемонстрировало снижение показателя у всех пациентов с саркопенией вне зависимости от массы тела и прогрессивное снижение с увеличением стадии саркопении.

Верификация снижения ММ, подтвержденная с помощью динамики ТПМЖ, может способствовать диагностике саркопении на начальных стадиях и, соответственно, раннему назначению профилактической терапии.

Отношения и деятельность. Работа выполняется в рамках государственного задания Минздрава России № АААА-А-19-119012190133-7 от 9.01.2019.

Литература/References

1. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age Ageing, 2010;39:412-23. doi:10.1093/ageing/afq034.
2. Zotkin EG, Safonova YA, Shkireeva SY. Age-associated sarcopenia: definition, diagnostics and prevention approaches. Farmateka. 2013;2:33-8. (In Russ.) Зоткин Е.Г., Сафонова Ю.А., Шкиреева С.Ю. Возраст-ассоциированная саркопения: определение, диагностика и подходы к профилактике. Фарматека. 2013;2:33-8.
3. Davuzov RR, Sabirov IS, Choi LG, et al. Sarcopenic syndrome — modern look of the problem (Review). Vestnik KRSU. 2018;18(2):104-8. (In Russ.) Давузов Р.Р., Сабиров И.С., Цой Л.Г. и др. Саркопенический синдром: современный взгляд на проблему (Обзор литературы). Вестник КРСУ. 2018;18(2):104-8.
4. Beard JR, Officer AM, Cassells AK, et al. The world report on ageing and health. The Gerontologist. 2016;56(2):163-6. doi:10.1093/geront/gnw037.

5. Drozdzov AV. People over 60 will make up more than a quarter of Russia's population by 2030. TASS Electronic resource. (13 Dec 2018). (In Russ.) Дроздов А. В. Люди старше 60 лет составят более четверти населения России к 2030 году. ТАСС Электронный ресурс. <https://tass.ru/obschestvo/5907395> (13 дек 2018).
6. Anker SD, Morley JE, von Haehling, et al. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. Cachexia, sarcopenia and muscle. 2016;7(5):512-4. doi:10.1002/jcsm.12147.
7. Alfonso JCJ, Gülistan B, Juergen MB, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2019;48(1):16-31. doi:10.1093/ageing/afy169.
8. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2019;48(1):16-31. doi:10.1093/ageing/afy169.
9. Tkacheva ON, Kotovskaya YV, Runikhina NK, et al. Clinical recommendations "Senile asthenia". Russian journal of geriatric medicine. 2020;1:11-46. (In Russ.) Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Руничина Н. К. и др. Клинические рекомендации "Старческая астения". Российский журнал гериатрической медицины. 2020;1:11-46. doi:10.37586/2686-8636-1-2020-11-46.
10. Ido A, Nakayama Y, Ishii K, et al. Ultrasound-derived abdominal muscle thickness better detects metabolic syndrome risk in obese patients than skeletal muscle index measured by dual-energy X-ray absorptiometry. PLoS One. 2015;10(12):0143858. doi:10.1371/journal.pone.0143858.
11. Sanada K, Kuchiki T, Miyachi M, et al. Effects of age on ventilator threshold and peak oxygen uptake normalized for regional skeletal muscle mass in Japanese men and women aged 20-80 years. Eur J Appl Physiol. 2007;99(5):475-83. doi:10.1056/NEJM2001737.
12. Nijholt W, Scafoglieri A, Jager-Wittenbergh H, et al. The reliability and validity of ultrasound to quantify muscles in older adults: a systematic review. J Cachexia Sarkopenia Muscle. 2017;8(5):702-12. doi:10.1002/jcsm.12210.
13. Akin S, Mucuk S, Öztürk A, et al. Muscle function-dependent sarcopenia and cut-off values of possible predictors in community-dwelling Turkish elderly: calf circumference, midarm muscle circumference and walking speed. Eur J Clin Nutr. 2015;69(10):1087-90. doi:10.1038/ejcn.2015.42.
14. Dodds RM, Syddall HE, Cooper R, et al. Grip strength across the life course: normative data from twelve British studies. PLoS One. 2014;9(12):113637. doi:10.1371/journal.pone.0113637.
15. Grigorjeva II, Raskina TA, Letaev MV, et al. Sarcopenia: features of pathogenesis and diagnosis. Fundamental and clinical medicine. 2019;4(4):105-16. (In Russ.) Григорьева И. И., Раскина Т. А., Летаева М. В. и др. Саркопения: особенности патогенеза и диагностики. Фундаментальная и клиническая медицина. 2019;4(4):105-16. doi:10.23946/2500-0764-2019-4-4-105-116.
16. Noskov SN, Zavodchikov AA, Lavrukhina AA, et al. Clinical significance of sarcopenia and miopenia. Clinical Gerontology. 2015;5(6):46-50. (In Russ.) Носков С. Н., Заводчиков А. А., Лаврухина А. А. и др. Клиническое значение саркопении и миопении. Клиническая геронтология. 2015;5(6):46-50.
17. Ryall JG, Schertzer JD, Lynch GS. Cellular and molecular mechanisms underlying agerelated skeletal muscle wasting and weakness. Biogerontology. 2008;9(4):213-28. doi:10.1007/s10522-008-9131-0.

Профилактика сердечно-сосудистых событий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца: реваскуляризация миокарда или медикаментозная терапия?

Явелов И. С.

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России.
Москва, Россия

В аналитическом обзоре рассматриваются результаты рандомизированных контролируемых клинических исследований по сопоставлению исходов у больных стабильной ишемической болезнью сердца после реваскуляризации миокарда и при неинвазивном лечении заболевания, включая недавно опубликованные итоги исследования ISCHEMIA (International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches). Охарактеризованы новые возможности улучшения прогноза при стабильной ишемической болезни сердца с помощью медикаментозного лечения, роли которых еще не оценивалась в исследований по сопоставлению эффективности инвазивного и консервативного подходов к ведению подобных больных.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, реваскуляризация миокарда, медикаментозная терапия, чрескожное коронарное вмешательство, коронарное шунтирование, профилактика, атеросклероз.

Отношения и деятельность: Публикация подготовлена при поддержке АО “Байер”. Номер одобрения: PP-XAR-RU-0748-1.

Поступила 15/04/2021

Рецензия получена 16/04/2021

Принята к публикации 21/04/2021



Для цитирования: Явелов И. С. Профилактика сердечно-сосудистых событий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца: реваскуляризация миокарда или медикаментозная терапия? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(3):2888. doi:10.15829/1728-8800-2021-2888

Prevention of cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease: myocardial revascularization or pharmacological treatment?

Yavelov I. S.

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

This review describes the results of randomized, controlled clinical trials comparing the outcomes of stable coronary artery disease after myocardial revascularization and non-invasive treatment, including the recently published results of the International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA). New potentials for improving the prognosis in stable coronary artery disease with the help of drug treatment are characterized, the role of which has not yet been evaluated in studies comparing the effectiveness of invasive and conservative approaches to the management of such patients.

Keywords: coronary artery disease, myocardial revascularization, drug therapy, percutaneous coronary intervention, coronary artery bypass grafting, prevention, atherosclerosis.

Relationships and Activities: The publication was prepared with the support of Bayer JSC. Approval number: PP-XAR-RU-0748-1.

Yavelov I. S. ORCID: 0000-0003-2816-1183.

Corresponding author:
yavelov@yahoo.com

Received: 15/04/2021

Revision Received: 16/04/2021

Accepted: 21/04/2021

For citation: Yavelov I. S. Prevention of cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease: myocardial revascularization or pharmacological treatment? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(3):2888. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2888

АД — артериальное давление, АСК — ацетилсалициловая кислота, ДИ — доверительный интервал, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарная артерия, КАГ — коронарная ангиография, КТ-ангиография — компьютерная томография с контрастированием КА, КШ — коронарное шунтирование, ОР — отношение рисков, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиография, ISCHEMIA — International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches, NYHA — New-York Heart Association.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: yavelov@yahoo.com

[Явелов И. С. — д.м.н., руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, ORCID: 0000-0003-2816-1183].

Предотвращение неблагоприятных исходов — важнейшая цель лечения больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), не менее значимая, чем положительное влияние на проявления ишемии. Улучшение прогноза при стабильной ИБС можно ожидать при надлежащем медикаментозном лечении заболевания и при устраниении ишемии миокарда и предотвращении связанных с ней осложнений за счет реваскуляризации. В настоящем обзоре будут рассмотрены некоторые данные, полученные в попытке ответить на вопрос: оказывает ли реваскуляризация миокарда с использованием прескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) или операции коронарного шунтирования (КШ) дополнительное положительное влияние на прогноз у больных, получающих современное медикаментозное лечение, направленное на снижение риска неблагоприятных исходов, связанных с прогрессированием атеросклероза.

Реваскуляризация миокарда и прогноз у больных стабильной ИБС

Исследование COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation). Сомнения в возможности улучшить прогноз у некоторых категорий больных стабильной ИБС при помощи ЧКВ появились в 2007г, когда были опубликованы результаты рандомизированного открытого исследования COURAGE, включавшего 2287 больных, первоначально имевших стенокардию IV функционального класса (ФК) по NYHA (New-York Heart Association), у которых наступило улучшение на фоне медикаментозного лечения [1, 2]. При этом было необходимым наличие как минимум одного стеноза в проксимальном отделе коронарной артерии $\geq 70\%$ ее диаметра в сочетании с доказанной ишемией миокарда (характерные изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) покоя или положительные результаты стресс-теста) или стеноза $\geq 80\%$ в сочетании с типичной клинической стенокардии. Целью ЧКВ была попытка устранения как минимум стеноза, ответственного за ишемию, и, если это было приемлемо с клинической точки зрения, полная реваскуляризация миокарда. Стенты, выделяющие лекарство, применялись редко — всего у 31 человека из 1006 подвергшихся стентированию.

Медиана времени наблюдения составила 4,6 лет. К окончанию исследования ацетилсалациловую кислоту (АСК) продолжали принимать 94% больных, статин — 92%, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента/блокатор рецептора ангиотензина — 76%. Средняя концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) в крови составила 1,86 ммоль/л. Кроме того, достаточно хорошо контролировалось артериальное давление (среднее систолическое и диастолическое артериальное давление в конце исследования

составляли 122 и 70 мм рт.ст., соответственно), курили всего 20% больных, уровень гликированного гемоглобина у больных сахарным диабетом был в среднем 7,1%.

При сравнении с медикаментозной терапией сочетание ЧКВ с медикаментозной терапией не способствовало снижению риска смерти, инфаркта миокарда (ИМ) и острого коронарного синдрома. Сумма случаев смерти и ИМ в группе ЧКВ и медикаментозного лечения не различалась как у больных с однососудистой, так и многососудистой коронарной болезнью сердца.

В исследование COURAGE не включали больных с сохраняющейся стенокардией IV ФК по NYHA, очень тяжелой ишемией миокарда по данным стресс-теста, стенозом ствола левой коронарной артерии (КА) как минимум на 50%, рефрактерной сердечной недостаточностью, общей фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $<30\%$ ($<35\%$ при наличии трёхсосудистого поражения, включающего проксимальный стеноз левой КА $>70\%$), реваскуляризацией миокарда в ближайшие 6 мес., а также коронарной анатомией, не подходящей для ЧКВ.

Новые данные, метаанализы и клинические рекомендации. Последующее изучение позволило предположить, что у больных с выраженной ишемией миокарда, при учете функциональной значимости стенозов, а также при более современных технических подходах к реваскуляризации миокарда от инвазивного лечения все-таки можно ожидать не только симптоматического эффекта, но и благоприятного влияния на прогноз.

Так, в небольшой подгруппе из 314 больных, включенных в исследование COURAGE, при повторной позитронной эмиссионной томографии было обнаружено, что ЧКВ в дополнение к медикаментозной терапии обеспечивает лучший контроль ишемии миокарда во время нагрузки, а уменьшение процента ишемизированного миокарда $\geq 5\%$ через 6–18 мес. лечения у 105 больных с исходной умеренной и тяжелой ишемией сопряжено с меньшей частотой суммы случаев смерти и ИМ [3]. При анализе результатов лечения 10627 больных без ИМ или реваскуляризации миокарда в анамнезе в повседневной практике оказалось, что преимущества реваскуляризации миокарда перед медикаментозным лечением по снижению риска сердечной смерти можно ожидать, если ишемизируется $>12\%$ миокарда [4].

При объединении данных 100 рандомизированных исследований, включавших в совокупности 93553 больных стабильной ИБС, было отмечено, что по сравнению с медикаментозным лечением операция КШ, а также ЧКВ с использованием новых генераций стентов, выделяющих лекарство, сопряжены с лучшей выживаемостью [5]. Подобная связь

отсутствовала при баллонной ангиопластике без стентирования, применении голометаллических стентов и стентов, выделяющих лекарство, первых генераций. Операция КШ обеспечивала снижение риска ИМ; подобная тенденция отмечена и для новых генераций стентов, выделяющих лекарство. Все изученные способы реваскуляризации миокарда обеспечивали снижение риска последующей реваскуляризации миокарда в сравнении с медикаментозной терапией.

В рандомизированном открытом исследовании FAME 2 (Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation) было изучено 1220 больных стабильной стенокардией или документированной немой ишемией миокарда и, как минимум, одним стенозом крупной эпикардиальной КА >50%, для которого инвазивно измеренный фракционный резерв коронарного кровотока не превышал 0,80 [6]. Больные рандомизировались в группу сочетания ЧКВ всех гемодинамически значимых стенозов по данным фракционного резерва коронарного кровотока и медикаментозной терапии и только медикаментозной терапии. При 5-летнем наблюдении инвазивное лечение обеспечивало снижение риска суммы случаев смерти, ИМ или неотложной реваскуляризации миокарда (отношение рисков (ОР) 0,46 при 95% границах доверительного интервала (ДИ): 0,34-0,63; $p<0,0001$) преимущественно за счет снижения риска неотложной реваскуляризации из-за развития острого ИМ или появления ишемических изменений на ЭКГ. При этом тенденция к снижению общей частоты ИМ не достигала статистической значимости — ОР 0,66 при 95% ДИ: 0,43-1,00. Сумма случаев смерти, ИМ или неотложной реваскуляризации миокарда в группе ЧКВ в первую неделю оказалась выше, чем при медикаментозном лечении, и только потом кривые их накопления стали расходиться в пользу инвазивного лечения [7]. В исследование FAME 2 не включали больных со стенозом ствола левой КА, требующим реваскуляризации, общей ФВ ЛЖ <30%, выраженной гипертрофией ЛЖ.

При метаанализе индивидуальных данных 2400 больных, включенных в исследования по сравнению выполнения ЧКВ с учетом гемодинамической значимости стенозов по данным оценки фракционного резерва кровотока и медикаментозной терапии (стабильная ИБС в исследовании FAME 2 и вмешательства не на симптом-связанных стенозах у стабилизованных больных острым коронарным синдромом в исследованиях DANAMI 3-PRIMULTI (Primary PCI in Patients With ST-elevation Myocardial Infarction and Multivessel Disease: Treatment of Culprit Lesion Only or Complete Revascularization), Compare-Acute (Comparison Between FFR Guided Revascularization Versus Conventional Strategy in Acute STEMI Patients With MVD) отмечалось снижение риска суммы

случаев сердечной смерти и ИМ при медиане наблюдения 35 мес. — ОР 0,72 при 95% ДИ: 0,54-0,96 ($p=0,02$) [8].

Рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) по реваскуляризации миокарда 2018г в качестве несомненных показаний к реваскуляризации миокарда для профилактики неблагоприятных исходов у больных стабильной стенокардией указывают стеноз ствола левой КА >50%, проксимальный стеноз передней межжелудочковой артерии >50%, стеноз в 2-х или 3-х КА >50% в сочетании со сниженной общей ФВ ЛЖ (<35%), а также большую область ишемизированного миокарда (>10% ЛЖ) [9]. При этом для случаев, когда степень стенозирования крупного коронарного сосуда не превышает 90% к обязательным условиям отнесены наличие документированной ишемии миокарда или гемодинамическая значимость стеноза по результатам оценки фракционного резерва коронарного кровотока.

В рекомендациях ЕОК по ведению пациентов с хроническими коронарными синдромами в 2019г предложено руководствоваться теми же принципами и рассматривать целесообразность реваскуляризации миокарда на фоне медикаментозной терапии только при некоторых особенностях коронарной анатомии (например, стеноз ствола левой КА) или большой области ишемизированного миокарда, ограничиваясь стенозами крупных сосудов, выявляемыми при ангиографии и формирующими существенный градиент давления в сосуде [10]. При этом подчеркивается, что в каждом конкретном случае прибегать к реваскуляризации миокарда следует, только если ожидаемая польза у конкретного больного превосходит возможный риск.

Новые данные о прогностическом значении реваскуляризации миокарда у больных стабильной ИБС ожидались в рандомизированном исследовании ISCHEMIA (International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches), в котором были учтены сложившиеся представления об оптимальных подходах к инвазивному лечению заболевания.

Исследование ISCHEMIA. В рандомизированное открытое исследование ISCHEMIA отбирали больных стабильной ИБС и умеренной или тяжелой ишемией миокарда по данным различных стресс-тестов [11]. Им проводилась компьютерная томография с контрастированием КА (КТ-ангиография), при которой должно было быть выявлено стенозирование крупной КА как минимум на 50% (в случаях, если ишемия выявлялась стресс-тестом с визуализацией сердца) или как минимум на 70% (в случаях, если ишемия выявлялась стресс-тестом с физической нагрузкой под контролем ЭКГ) в проксимальном или среднем сегментах КА. При этом КТ-ангиография была

выполнена у 73% больных, рандомизированных в исследование (ее разрешалось не делать, если коронарная анатомия была уже известна или расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) составляла 30-60 мл/мин/1,73 м²). Затем больных рандомизировали в группу инвазивной стратегии (коронарная ангиография (КАГ) в ближайшие 30 сут. с попыткой максимальной реваскуляризации всех участков миокарда со значимой ишемией по данным неинвазивного обследования или результатам оценки фракционного резерва коронарного кровотока) в сочетании с медикаментозной терапией (n=2588) или группу медикаментозной терапии, где КАГ и реваскуляризация выполнялись только при неуспехе консервативного лечения (n=2591).

В итоге в группе инвазивного лечения КАГ была выполнена у 96% больных, реваскуляризация — у 79%, в остальных случаях у ~2/3 обследованных больных при КАГ не было найдено гемодинамически значимых стенозов, а у 1/3 реваскуляризация оказалась невозможной из-за распространенного коронарного атеросклероза. Среди больных, которым была выполнена реваскуляризация миокарда, в 74% случаев использовалось ЧКВ (в основном с имплантацией стентов, выделяющих лекарство), у 26% — операция КШ (в основном с использованием внутренней грудной артерии).

В группе консервативного лечения КАГ за время наблюдения была выполнена в 26% случаев, реваскуляризация миокарда — у 21% больных (в 15% случаев — до возникновения событий, входящих в состав первичной конечной точки).

К окончанию исследования антиагрегант или антикоагулянт продолжали принимать все больные, статин — 95% больных (в высокой дозе — 66%), ингибитор ангиотензинпревращающего фермента/блокатор рецептора ангиотензина — 69%. Медиана концентрации ХС ЛНП в крови составила 64 мг/дл.

Статистически значимых различий по сумме случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ, госпитализации из-за нестабильной стенокардии, сердечной недостаточности или успешной реанимации после остановки сердца (первичная конечная точка) через 5 лет между группами не было — 16,4% в группе инвазивного лечения vs 18,2% в группе консервативной терапии, что соответствует ОР 0,93 при 95% ДИ: 0,80-1,08 (p=0,34). При этом в первые 6 мес. отмечалась более высокая частота неблагоприятных исходов в группе инвазивного лечения с возникновением дополнительных 19 событий на каждую 1 тыс. леченных, в то время как через 2 года кривые накопления неблагоприятных исходов пересеклись и стали расходиться уже в пользу инвазивного лечения — неблагоприятных исходов в этой группе стало меньше на 18 на каждую 1 тыс. леченных по

сравнению с группой медикаментозного лечения. Аналогичная закономерность отмечена при учете суммы сердечно-сосудистой смерти и ИМ, а также только случаев возникновения ИМ. При учете различных типов ИМ оказалось, что в группе инвазивного лечения заметно увеличивается частота перипроцедурных ИМ (4а и 5 типов), в то время как кривые накопления случаев так называемых “спонтанных” ИМ (типов 1, 2, 4б и 4с) достаточно рано начинают расходиться в пользу группы инвазивного лечения, причем различие продолжает увеличиваться все время наблюдения, и к окончанию исследования достигает статистической значимости — ОР 0,67 при 95% ДИ: 0,53-0,83.

При анализе подгрупп оказалось, что существенных различий между группами по риску совокупности событий, входящих в состав первичной конечной точки, не было у больных с различной тяжестью исходной ишемии миокарда, при стенозах >50% в двух и как минимум трех КА, проксимальном стенозе передней нисходящей КА. При последующем анализе исследования ISCHEMIA все-таки удалось найти небольшую подгруппу больных, в которой отмечено снижение риска совокупности событий, входящих в состав первичной конечной точки [12]. Это были 398 больных с наличием нетяжелой хронической сердечной недостаточности (ХСН) в анамнезе и/или общей ФВ ЛЖ 35-45%. Однако и здесь значение критерия статистической значимости для различия эффекта вмешательства с подгруппой больных, не имевших этих признаков, не достигало статистической значимости (p=0,055).

Таким образом, исследование ISCHEMIA показало, что при инвазивной стратегии ведения больных стабильной ИБС можно ожидать, с одной стороны — увеличения риска перипроцедурных осложнений, с другой — снижения риска ИМ в отдаленной перспективе. Возможно, что при более безопасных подходах к реваскуляризации миокарда отдаленная польза от инвазивных вмешательств начнет преобладать. Однако поскольку общий результат изучения оказался отрицательным, эти соображения могут быть не более, чем предположением (гипотезой).

В целом представляется, что исследование ISCHEMIA имеет особенности, из-за которых его результаты достаточно сложно интерпретировать. Так, у большинства больных из группы консервативной стратегии особенности коронарной анатомии были оценены только при КТ-ангиографии, что затрудняет ее сопоставление с теми, у кого была выполнена КАГ (характерно, что в группе инвазивного лечения у части больных стенозы, выявленные при КТ-ангиографии, по итогам КАГ отсутствовали). Кроме того, в исследование не включали больных с сохранением неприемлемой стенокардии при

максимально возможном медикаментозном лечении, незащищенным стенозом ствола левой КА как минимум на 50%, общей ФВ ЛЖ <35%, ХСН III-IV ФК по NYHA, расчётной СКФ <30 мл/мин/1,73 м² или находившихся на диализе.

Вместе с тем подходы к медикаментозному лечению ИБС непрерывно совершенствуются. Поэтому, как представляется, в будущем будет все труднее обеспечить дополнительное снижение частоты неблагоприятных исходов, связанных с прогрессированием коронарного атеросклероза, за счет инвазивного лечения заболевания.

Новые возможности медикаментозного лечения, позволяющие улучшить прогноз у больных стабильной ИБС

Активная гиполипидемическая терапия. После появления возможности очень выраженного дополнительного снижения уровня ХС ЛНП в крови с использованием нового класса гиполипидемических препаратов — ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) — стало очевидным, что это может положительно сказаться на исходах у больных с повышенным риском прогрессирования атеросклероза. Так, по данным метаанализа 39 рандомизированных контролируемых исследований, опубликованных к марта 2018г и включавших в совокупности 66478 больных, применение алирокумаба или эволокумаба способствовало снижению уровня ХС ЛНП в среднем со 129,9 до 52,6 мг/дл и, по сравнению с менее интенсивным гиполипидемическим лечением, сопровождалось снижением риска ИМ — ОР 0,80 при 95% ДИ: 0,74-0,86 ($p<0,0001$), ишемического инсульта — ОР 0,78 при 95% ДИ: 0,67-0,89 ($p=0,0005$) и потребности в реваскуляризации миокарда — ОР 0,83 при 95% ДИ: 0,78-0,89 ($p<0,0001$) [13]. Соответственно, в качестве целевого для больных с хроническими коронарными синдромами в рекомендациях ЕОК в 2019г указан уровень ХС ЛПН в крови <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл) в сочетании с его снижением ≥50% от исходного (класс рекомендации I, степень доказанности А) [10].

Дополнительная противовоспалительная терапия. По результатам рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования LoDoCo2 (Low-Dose Colchicine 2), включавшего 5522 больных с признаками ИБС по данным КАГ, КТ-ангиографии или оценке коронарного кальция, которые оставались стабильными как минимум 6 мес., применение колхицина в дозе 0,5 мг 1 раз/сут. обеспечивало снижение суммы случаев сердечно-сосудистой смерти, спонтанного (не вызванного вмешательствами) ИМ, ишемического инсульта или реваскуляризации миокарда из-за ишемии с 9,6% до 6,8% (ОР 0,69 при 95% ДИ: 0,57-0,83; $p<0,001$) при медиане наблюдения 28,6 мес. [14]. При этом отмечено статистически значимое сни-

жение риска спонтанного ИМ и реваскуляризации миокарда из-за ишемии, взятых по отдельности. В то же время, имелась тенденция к увеличению риска смерти не от сердечно-сосудистых причин — 0,5% в группе плацебо vs 0,7% в группе колхицина, что соответствует ОР 1,51 при 95% ДИ: 0,99-2,31.

При этом важно, что колхицин добавляли к современному лечению ИБС — в начале исследования антиагрегант или антикоагулянт получали 99,6% больных, гиполипидемический препарат — 96,6% (статин — 94,0%), блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы — 71,7%.

Таким образом, с учетом результатов исследования CANTOS (Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcome Study) с использованием моноклонального антитела к интерлейкину-1β, добавление противовоспалительного препарата на сегодня видится перспективным, но пока не одобренным регулирующими инстанциями способом дополнительно улучшить прогноз у больных стабильной ИБС [15]. Вместе с тем, настораживает отмеченная в исследовании LoDoCo2 тенденция к увеличению риска смерти, не связанной с сердечно-сосудистой патологией в группе колхицина, более отчетливо продемонстрированная в небольшом австралийском рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании COPS (Colchicine in Patients with Acute Coronary Syndrome), включавшем 795 больных с острым коронарным синдромом [16].

Усиленная антитромботическая терапия. Целесообразность усиленного антитромботического лечения у стабильных больных с атеросклеротическим заболеванием и высоким риском его прогрессирования изучена в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies), включавшем 27395 больных [17]. Критерии включения и основные критерии невключения в это клиническое испытание представлены в таблице 1. В случаях, когда основанием для включения в исследование было наличие ИБС, отбирали только больных, перенесших ранее ИМ, или имевших существенные стенозы как минимум в двух КА в сочетании с пожилым возрастом, многососудистым атеросклерозом или сохранением как минимум двух сердечно-сосудистых факторов риска. Очевидно, что все это указывает на сохраняющуюся высокую вероятность тромботических осложнений прогрессирующего атеросклероза.

Больные были рандомизированы к приему АСК в дозе 100 мг 1 раз/сут., монотерапии ривароксабаном в дозе 5 мг 2 раза/сут. и сочетанию АСК в дозе 100 мг 1 раз/сут. с ривароксабаном 2,5 мг 2 раза/сут. Исследование было прекращено досрочно из-за преимущества комбинированной анти-

Таблица 1

Критерии включения и основные критерии невключения в исследование COMPASS [5]

Критерии включения (пункт 1 или пункт 2)	Основные критерии невключения
<p>1. Наличие ИБС* и как минимум одного из перечисленного ниже:</p> <ul style="list-style-type: none"> — возраст ≥ 65 лет; — возраст <65 лет плюс документированный атеросклероз или реваскуляризация в ≥ 2 сосудистых бассейнах, или ≥ 2 дополнительных факторов риска: статус курильщика, сахарный диабет, расчетная СКФ <60 мл/мин/$1,73\text{ м}^2$, сердечная недостаточность, нелакунарный ишемический инсульт давностью ≥ 1 мес. 	<ul style="list-style-type: none"> — Необходимость двойной антитромбоцитарной терапии или приема пероральных антикоагулянтов; — Высокий риск кровотечения; — Инсульт давностью ≤ 1 мес. или любой геморрагический либо лакунарный инсульт в анамнезе; — ХСН с ФВ ЛЖ $<30\%$ или III-IV ФК по NYHA; — расчетная СКФ <15 мл/мин/$1,73\text{ м}^2$
<p>2. Атеросклеротическое заболевание периферических артерий (как минимум одно):</p> <ul style="list-style-type: none"> — перенесенное аорто-бедренное шунтирование, шунтирование артерий конечности, ЧКВ подвздошных сосудов или сосудов подпаховой области, перенесенная ампутация конечности или стопы в связи с артериальной болезнью; — наличие в анамнезе перемежающейся хромоты и соответствие как минимум одному из перечисленных ниже критериев: ЛПИ $<0,90$; документированный стеноз периферических артерий $\geq 50\%$; — перенесенная реваскуляризация сонных артерий или документированный бессимптомный (без ишемического инсульта/ТИА в ближайшие 6 мес.) стеноз сонной артерии на $\geq 50\%$. 	

Примечание: ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, ТИА — транзиторная ишемическая атака; * — критерии ИБС: (1) ИМ в последние 20 лет или (2) наличие стенокардии/стенозов $\geq 50\%$ в ≥ 2 КА, подтвержденные при КАГ, неинвазивными методами визуализации или стресс-тестом, или ЧКВ/операция КШ на нескольких КА, включая реваскуляризацию одной КА и ишемию/стеноз $\geq 50\%$ в другой, не реваскуляризированной.

тромботической терапии, средняя длительность наблюдения составила 23 мес.

За этот срок существенного различия по сумме случаев сердечно-сосудистой смерти, инсульта или ИМ между группами монотерапии АСК и монотерапии ривароксабаном достигнуто не было. По сравнению с группой монотерапии АСК в группе ее сочетания с ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. частота совокупности этих неблагоприятных исходов достоверно снизилась, и составила 5,4 и 4,1%, соответственно — ОР 0,76 при 95% ДИ: 0,66-0,86 ($p<0,001$). При этом отмечено и достоверное снижение сердечно-сосудистой и общей смертности — ОР 0,78 и 0,82, соответственно.

При сочетании АСК с ривароксабаном отмечено увеличение частоты крупных кровотечений — ОР 1,70 при 95% ДИ: 1,40-2,05 ($p<0,001$), в основном за счет желудочно-кишечных. При этом частота смертельных и внутричерепного кровотечений не увеличилась. По совокупному клиническому эффекту (сумма случаев сердечно-сосудистой смерти, инсульта, ИМ, смертельного кровотечения или кровотечения в критический орган с симптомами) сочетание АСК с ривароксабаном превосходило монотерапию АСК — ОР 0,80 при 95% ДИ: 0,70-0,91 ($p<0,001$). Об этом же свидетельствует и снижение общей смертности.

Большинство больных, включенных в исследование COMPASS, имели стабильную ИБС — 24824 (90,6%) [18]. Результат сопоставления монотерапии АСК и сочетания АСК с ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. у них был аналогичным: снижение частоты суммы случаев сердечно-сосудистой смерти, инсульта или ИМ — ОР 0,74 при 95% ДИ: 0,65-

0,86 ($p<0,001$), сердечно-сосудистой и общей смертности наряду с увеличением риска крупных кровотечений — ОР 1,66 при 95% ДИ: 1,37-2,03 ($p<0,001$) и положительным совокупным клиническим эффектом — ОР 0,78 при 95% ДИ: 0,69-0,90 ($p=0,0003$). При этом снижение риска суммы случаев сердечно-сосудистой смерти, инсульта или ИМ отмечалось в первый, второй год и в более поздние сроки после начала исследования, в то время как увеличение риска крупных кровотечений ограничивалось первым годом и в дальнейшем их частота в группе сочетания АСК и ривароксабана существенно не отличалась от монотерапии АСК. В итоге так называемая “общая (совокупная) клиническая выгода” — сумма наиболее неблагоприятных осложнений, которые могут возникнуть у больного (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт, смертельные кровотечения или клинически выраженные кровотечения в критический орган) со временем росла; кривые накопления неблагоприятных исходов все больше расходились в пользу двойной антитромботической терапии [19]. С практической точки зрения это означает, что при добавлении к АСК низкой дозы ривароксабана опасаться увеличения частоты геморрагических осложнений стоит только в первый год после начала лечения, когда, по-видимому, проявляются все скрытые источники кровотечений, в то время как в последующие несколько лет она не будет заметно отличаться от монотерапии АСК, при этом польза от продленного применения сочетания АСК и ривароксабана будет только нарастать.

Риск суммы случаев сердечно-сосудистой смерти, инсульта или ИМ примерно в равной степени снижался у больных с ИМ в анамнезе дав-

ностью <2 лет, 2-5 лет и >5 лет, у больных без ИМ в анамнезе (р для взаимодействия 0,91), а также при наличии и отсутствии ЧКВ в анамнезе (р для взаимодействия 0,89). Не было статистически значимых различий и в величине эффекта в зависимости от срока, прошедшего после ЧКВ (в большинстве случаев после ЧКВ до рандомизации прошло >1 года, у 63% больных >3 лет) [20]. Эффект был аналогичным и у больных, недавно перенесших операцию КШ, причем рандомизация через 4-14 сут. при условии стабильного гемостаза не приводила к увеличению частоты клинически значимых кровотечений в ближайшие 30 сут. после вмешательства [21].

Эти факты указывают на то, что у надлежащим образом отобранных больных стабильной ИБС, соответствующих критериям включения и не имеющих критериев невключения в исследование COMPASS, добавление к АСК низкой дозы ривароксабана (2,5 мг 2 раза/сут.) позволяет снизить частоту тромботических осложнений атеросклероза при приемлемом риске геморрагических осложнений. Данный подход к усиленному антитромботическому лечению больных стабильной ИБС соответствует рекомендациям ЕОК по ведению больных с хроническими коронарными синдромами 2019г, где указано, что “добавление второго антитромботического препарата к АСК для длительной вторичной профилактики следует рассмотреть у больных с высоким риском ишемических событий, не имеющих высокого риска кровотечений” (класс рекомендации IIa, степень доказанности A) и в случае сочетаний АСК и низкой дозы ривароксабана распространяется как на больных, которые >1 года назад перенесли ИМ, так и на больных с многососудистой коронарной болезнью сердца [10]. Аналогичное указание есть и в клинических рекомендациях по стабильной ИБС, одобренных научно-практическим

советом Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2020г [22].

Заключение

Таким образом, в настоящее время прогностическое значение реваскуляризации миокарда у больных, не имеющих гемодинамически значимого стеноза ствола левой КА, тяжелой ишемии миокарда на фоне медикаментозного лечения, низкой общей ФВ ЛЖ остается неясным. С одной стороны, у подобных больных не исключена польза современного инвазивного лечения, особенно если удастся обеспечить максимально возможную реваскуляризацию всех ишемизирующихся участков миокарда и избежать увеличения частоты ИМ после процедуры, с другой — совершаются подходы к медикаментозному лечению, на фоне которых будет все труднее продемонстрировать дополнительное снижение частоты неблагоприятных исходов, связанных с прогрессированием коронарного атеросклероза. Тем не менее, существуют группы больных, у которых целесообразность широкого применения реваскуляризации миокарда пока не опровергается. Среди них больные с наиболее тяжелым поражением коронарного русла, сочетанием многососудистого коронарного атеросклероза с низкой ФВ ЛЖ, выраженной ишемией миокарда на фоне активной медикаментозной терапии. Кроме того, не исключено, что реваскуляризация сможет оказаться прогностически важной в случаях, когда оптимальное медикаментозное лечение неприемлемо из-за противопоказаний или плохой переносимости.

Отношения и деятельность: Публикация подготовлена при поддержке АО “Байер”. Номер одобрения: PP-XAR-RU-0748-1.

Литература/References

1. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al., for the COURAGE Trial Research Group. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2007;356:1503-16. doi:10.1056/NEJMoa070829.
2. Sedlis SP, Hartigan PM, Teo KK, et al., for the COURAGE Trial Investigators. Effect of PCI on Long-Term Survival in Patients with Stable Ischemic Heart Disease. *N Engl J Med.* 2015;373:1937-46. doi:10.1056/NEJMoa1505532.
3. Shaw LJ, Berman DaS, Maron DJ, et al., for the COURAGE Investigators. Optimal Medical Therapy With or Without Percutaneous Coronary Intervention to Reduce Ischemic Burden Results From the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) Trial Nuclear Substudy. *Circulation.* 2008;117(10):1283-91. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743963
4. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, et al. Comparison of the Short-Term Survival Benefit Associated With Revascularization Compared With Medical Therapy in Patients With No Prior Coronary Artery Disease Undergoing Stress Myocardial Perfusion Single Photon Emission Computed Tomography. *Circulation.* 2003;107:2900-6. doi:10.1161/01.CIR.0000072790.23090.41.
5. Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, et al. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *BMJ.* 2014;348:g3859. doi:10.1136/bmj.g3859.
6. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, et al; FAME 2 Investigators. Five-year outcomes with PCI guided by fractional flow reserve. *N Engl J Med.* 2018;379(3):250-259. doi:10.1056/NEJMoa1803538.
7. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NHJ, et al., for the FAME 2 Trial Investigators. Fractional Flow Reserve — Guided PCI for Stable Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2014;371:1208-17. doi:10.1056/NEJMoa1408758
8. Zimmermann FM, Omerovic E, Fournier S, et al. Fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention vs. medical therapy for patients with stable coronary lesions: meta-analysis of individual patient data. *Eur Heart J.* 2019;40(2):180-186. doi:10.1093/eurheartj/ehy812.

9. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2018;40(2):87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.
10. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41:407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
11. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al., for the ISCHEMIA Research Group. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2020;382:1395-407. doi:10.1056/NEJMoa1915922.
12. Lopes RD, Alexander KP, Stevens SR, et al. Initial Invasive versus Conservative Management of Stable Ischemic Heart Disease Patients with a History of Heart Failure or Left Ventricular Dysfunction: Insights from the ISCHEMIA Trial. *Circulation.* 2020;142:1725-35. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050304.
13. Guedeney P, Giustino G, Sorrentino S, et al. Efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J.* 2019;ehz430. doi:10.1093/eurheartj/ehz430.
14. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al, for the LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2020;383:1838-47. doi:10.1056/NEJMoa2021372.
15. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al., for the CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017;377:1119-31. doi:10.1056/NEJMoa1707914.
16. Tong DC, Quinn S, Nasis A, et al. Colchicine in Patients with Acute Coronary Syndrome: The Australian COPS Randomized Clinical Trial. *Circulation.* 2020;142(20):1890-1900. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050771.
17. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al., for the COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;377:1319-30. doi:10.1056/NEJMoa1709118.
18. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al., on behalf of the COMPASS investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2017;391(10117):205-18. doi:10.1016/S0140-6736(17)32458-3.
19. Steffel J, Eikelboom JW, Anand SS, et al. The COMPASS Trial. Net Clinical Benefit of Low-Dose Rivaroxaban Plus Aspirin as Compared With Aspirin in Patients With Chronic Vascular Disease. *Circulation.* 2020;142:40-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046048.
20. Bainey KR, Welsh RC, Connolly SJ, on behalf of the COMPASS investigators. Rivaroxaban Plus Aspirin Versus Aspirin Alone in Patients With Prior Percutaneous Coronary Intervention (COMPASS-PCI). *Circulation.* 2020;141:1141-51. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044598.
21. Lamy A, Eikelboom J, Sheth T, et al. Rivaroxaban, Aspirin, or Both to Prevent Early Coronary Bypass Graft Occlusion. The COMPASS-CABG Study. *JACC.* 2019;73:121-30. doi:10.1016/j.jacc.2018.10.048.
22. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4076. (In Russ.) Российское кардиологическое общество. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/1560-4071-2020-4076.

Коронавирусная инфекция с точки зрения междисциплинарного подхода. Круглый стол

Мамедов М.Н.¹, Родионова Ю.В.¹, Яволов И.С.¹, Смирнова М.И.¹, Дудинская Е.Н.², Потиевская В.И.³

¹ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России. Москва; ²ОСП “Российский геронтологический научно-клинический центр” ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Москва; ³Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России. Москва, Россия

25 февраля 2021г состоялся круглый стол экспертов, которые рассмотрели проблему междисциплинарного обсуждения врачами новой коронавирусной инфекции и выработки совместных действий по ведению пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в период пандемии.

Ключевые слова: COVID-19, междисциплинарный подход, хронические неинфекционные заболевания.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 05/03/2021

Рецензия получена 16/03/2021

Принята к публикации 02/04/2021



Для цитирования: Мамедов М.Н., Родионова Ю.В., Яволов И.С., Смирнова М.И., Дудинская Е.Н., Потиевская В.И. Коронавирусная инфекция с точки зрения междисциплинарного подхода. Круглый стол. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(3):2849. doi:10.15829/1728-8800-2021-2849

COVID-19 from the interdisciplinary standpoint. Round table

Mamedov M.N.¹, Rodionova Yu. V.¹, Yavelov I. S.¹, Smirnova M. I¹, Dudinskaya E. N.², Potievskaya V. I.³

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow; ³P. Herzen Moscow Oncology Research Institute. Moscow, Russia

On February 25, 2021, an expert round table was held, which considered the problem of interdisciplinary discussion of a coronavirus disease 2019 (COVID-19) and the development of joint actions for management of patients with chronic noncommunicable diseases during a pandemic.

Keywords: COVID-19, interdisciplinary approach, chronic noncommunicable diseases.

Relationships and Activities: none.

Mamedov M.N.* ORCID: 0000-0001-7131-8049, Rodionova Yu.V. ORCID: 0000-0002-6378-6317, Yavelov I.S. ORCID: 0000-0003-2816-1183, Smirnova M.I. ORCID: 0000-0002-6208-3038, Dudinskaya E.N. ORCID: 0000-0001-7891-6850, Potievskaya V.I. ORCID: 0000-0002-2459-7273.

*Corresponding author:

mmamedov@mail.ru

Received: 05/03/2021

Revision Received: 16/03/2021

Accepted: 02/04/2021

For citation: Mamedov M.N., Rodionova Yu.V., Yavelov I.S., Smirnova M.I., Dudinskaya E.N., Potievskaya V.I. COVID-19 from the interdisciplinary standpoint. Round table. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(3):2849. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2849

АПФ — анигилизинпревращающий фермент, БА — бронхиальная астма, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ВП — внебольничная пневмония, ДИ — доверительный интервал, ИЛ — интерлейкин, ИМ — инфаркт миокарда, НДП — нижние дыхательные пути, ОШ — отношение шансов, РИ — респираторная инфекция, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТОРС — тяжелый острый респираторный синдром, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФР — факторы риска, ХБОД — хронические болезни органов дыхания, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, COVID-19 — CoRonavirus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция), NT-proBNP — Н-концевой фрагмент предшественника мозгового натриуретического пептида, SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2 (коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный дистресс-синдром).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: mmamedov@mail.ru

[Мамедов М.Н.* — д.м.н., профессор, руководитель отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-7131-8049, Родионова Ю.В. — к.м.н., руководитель отдела научного редактирования, рецензирования и издательской деятельности, ORCID: 0000-0002-6378-6317, Яволов И.С. — д.м.н., в.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0003-2816-1183, Смирнова М.И. — к.м.н., руководитель лаборатории профилактики хронических болезней органов дыхания отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-6208-3038, Дудинская Е.Н. — к.м.н., зав. лабораторией возрастных метаболических эндокринных нарушений, ORCID: 0000-0001-7891-6850, Потиевская В.И. — д.м.н., г.н.с., зав. кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0002-2459-7273].

25 февраля 2021г он-лайн состоялся круглый стол экспертов разных специальностей, которые прочитали свои доклады, а затем обсудили между собой и со слушателями междисциплинарные проблемы при новой коронавирусной инфекции (COVID-19 — COronaVIrus Disease 2019) и совместные подходы к ведению пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ) в период пандемии.

Первым с докладом “**COVID-19: основы междисциплинарного подхода**” выступил д.м.н., профессор Мамедов Мехман Ниязиевич.



В настоящий момент в структуре заболеваемости и осложнений, включая потерю трудоспособности и летальные исходы среди взрослых лиц, ХНИЗ занимают важное место [1]. По мнению экспертов, в ближайшие десятилетия ожидается увеличение их частоты до 56%. Одновременно прогнозируется увеличение распространенности синдрома приобретенного иммунодефицита человека, тогда как частота других инфекционных заболеваний стабилизировалась [2]. В 2020г мир столкнулся с новой проблемой — COVID-19, которая была объявлена Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) пандемией из-за высокого уровня заболеваемости и смертности. Вызывающий COVID-19 вирус SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2) относится к семейству РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать человека и некоторых животных [3]. До 2002г коронавирусы рассматривались в качестве агентов, вызывающих нетяжелые заболевания верхних дыхательных путей с крайне редкими летальными исходами. В конце 2019г на территории Китайской народной республики произошла вспышка COVID-19, провоцируемой вирусом SARS-CoV-2 с эпицентром в провинции Хубэй [4]. В настоящее время источником инфек-

ции является больной человек, в т.ч. находящийся в инкубационном периоде заболевания, и бессимптомный носитель SARS-CoV-2. Эпидемическая ситуация в разных странах неоднородная. Случаи заболевания зафиксированы в 185 странах. В настоящее время подтверждено >122 млн случаев заболевания COVID-19 в мире, погибли >2,7 млн человек. Наибольшее число случаев инфицирования зарегистрировано в США, Индии, Бразилии и Великобритании. В России обнаружено >4,4 млн случаев заражения COVID-19 и умерло >96 тыс. человек. Одним из серьезных негативных явлений является наличие нескольких мутаций COVID-19 [3, 5].

К группе риска относятся лица в возрасте >65 лет, преимущественно мужчины. Кроме того, риск повышен при наличии таких хронических заболеваний, как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), сахарный диабет (СД), ожирение, заболевания легких, злокачественные новообразования и нарушения, ассоциированные с иммуносупрессией. Курение также относится к важным факторам риска (ФР). Необходимо подчеркнуть, что в группе риска оказались и медицинские работники. Вероятность инфицирования медицинских работников обусловлена высокой вирусной нагрузкой при непосредственной работе с пациентами, имеющими COVID-19 [6].

Коморбидность ХНИЗ и инфицирования COVID-19 имеет негативный прогностический эффект, наряду с этим качество жизни также значительно ухудшается. Принятые меры по карантину и самоизоляции в некоторых случаях ограничили пациентов в плановом посещении лечебно-профилактических учреждений и получении медицинской помощи [7].

Было проведено одномоментное многоцентровое исследование для оценки динамики поведенческих ФР и психосоматического статуса у пациентов с ХНИЗ во время карантина/самоизоляции. В исследовании принимали участие пациенты из 5 городов России (Москва, Саранск, Пенза, Нижний Новгород, Ульяновск) и 4 стран СНГ/ближнего зарубежья (Вильнюс, Баку, Бишкек, Нур-Султан). В исследовании принимали участие 260 взрослых людей: 41% мужчин и 59% женщин. Возраст обследованных составлял 30-69 лет. Каждый из пациентов имел минимум одно соматическое заболевание. Всем пациентам проводили стандартный опрос с помощью вопросника, подготовленного в ФГБУ “НМИЦ ТПМ” Минздрава России, включавшего учет социально-демографических показателей, поведенческих ФР, соматических заболеваний, психосоматического статуса, а также проводили измерение артериального давления, частоты пульса, массы тела и расчет индекса массы тела. 68% пациентов

состоали в браке, 14% являлись вдовцами. В ходе опроса 56% респондентов отмечали, что до пандемии работали. Из них 22% продолжали работу в прежнем режиме, 15% работали удаленно, 20% не работали и только 2% потеряли работу. За время самоизоляции и карантина 38% пациентов снизили физическую активность, тогда как 13% заявляли о повышении своей физической активности. Увеличение питания отмечали 40% обследованных, что ассоциировалось с ростом массы тела и индекса массы тела в среднем до 15%. Исходно алкоголь употребляли 33% пациентов, во время пандемии употребление алкоголя увеличилось только в 3% случаев. До пандемии курили 12% пациентов, частота курения во время карантина увеличилась в 1,5 раза. Во время самоизоляции 53% пациентов отмечали незначительный стресс, умеренный стресс зарегистрирован у 40%, тогда как выраженный стресс выявлен у 6,5% респондентов. Незначительную тревогу/депрессию отмечали 46% пациентов с ХНИЗ, выраженная ее степень выявлена у 5,4% респондентов. Среди ХНИЗ преобладала гипертоническая болезнь (67% пациентов), во время карантина гипертонический криз регистрировали у 22% пациентов, а в 19% случаев потребовалось увеличение доз антигипертензивных препаратов. Второе место по частоте занимала стенокардия напряжения I-III функциональных классов (32%) и только в 2% случаев отмечалось ухудшение состояния пациентов. О наличии СД 2 типа заявили 25% пациентов, каждый второй из них отмечал увеличение дозы сахароснижающих препаратов. О наличии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) заявляли 14% респондентов, а онкологических заболеваний — 6,5%. Среди них осложнения и ухудшение состояния отмечались менее чем в 1% случаев. В обследованной группе пациентов на момент исследования инфицирование COVID-19 отмечали 18% респондентов, осложнения регистрировались у каждого второго из них.

Таким образом, наличие ХНИЗ является серьезным ФР заболеваемости COVID-19.

Карантинные меры в виде самоизоляции оказали влияние на поведенческие ФР, психосоматический статус и клиническое течение заболевания, что требует дополнительной комплексной вторичной профилактики.

В сообщении “**Российские научные публикации по COVID-19 — проблема представления актуальной информации**” к.м.н. Родионова Юлия Валентиновна заостряет внимание на общемировой проблеме качественных научных публикаций на тему COVID-19 применительно к России и делает обзор значимых научных публикаций в российских журналах.



Выбор времени проведения круглого стола специалистов, посвященного различным вопросам COVID-19, в конце февраля — знаменателен еще тем, что год назад начали поступать видео-сообщения из переполненных тяжелыми пациентами больниц Европы, а в Италии был объявлен полный карантин. И в это же время перед редакциями научных журналов встал вопрос: насколько призыв ВОЗ — “обнародовать информацию об исследованиях COVID-19 как можно быстрее”, повлияет на качество опубликованного материала? Следующий вопрос: как изменятся типы публикаций в условиях пандемии, когда еще не собрана собственная научная и исследовательская база? И естественным ответом ведущих журналов было обращение к авторам — не присыпать обзорные статьи, поскольку некоторые ученые мгновенно решили воспользоваться выгодной ситуацией и быстро получить еще одну публикацию за “копипаст”. Поэтому кардиологические журналы только наблюдали со стороны за тем, что происходило в медицинских журналах международного уровня.

Сразу можно выделить главную проблему — ускоренное экспертное рецензирование или его отсутствие: ученые включаются в гонку за то, чтобы как можно раньше обнародовать результаты исследований, академические журналы — скорее опубликовать, средства массовой информации пытаются как можно быстрее донести до обывателей наиболее шокирующую и пугающую новую информацию, а так называемые “эксперты” жаждут проектировать ситуацию. Вторая проблема — эта информация зачастую бывает ложной, искаженной или неправильно интерпретированной. Третья — невозможность проверить (верифицировать) полученную информацию, обсудить в среде экспертов; имеются трудности в отслеживании изменений информации (erratum, ретракция). Не следует забывать и о конфликте интересов: известны случаи восхваления достоинств отдельного фармацевтического

препарата без надежной проверки его эффективности в отношении лечения больных с COVID-19.

Жесткая позиция научных журналов по отношению к статьям “по COVID-19” оставила многие творения в разделах препринтов и других рецензии. В ведущих российских журналах не наблюдалось поданных в массовом порядке публикаций, касающихся COVID-19. Опубликованные за этот год (с февраля 2020г по февраль 2021г) научные материалы можно разделить по типам:

- Медицинские регистры,
- Рекомендации, консенсусы,
- Клинические наблюдения,
- Клинические случаи,
- Обзорные статьи.

По тематике:

- Организация здравоохранения,
- Вакцинация,
- Эпидемиология,
- Реабилитация.

Позиция “тишины”, занятая ведущими научными журналами, позволила считать первой официальной публикацией, появившейся в Российской Федерации — “Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)” Минздрава России (“Рекомендации Минздрава”) 30.03.2020, последнее обновление 08.02.2021, 10 версия [8]. Первое российское руководство для кардиологов “Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19”, отражающее позицию Российского кардиологического общества, было опубликовано также в конце марта 2020г вслед за документом Минздрава России [9]. В июне появляется уже целый кластер публикаций, начиная с консенсусов экспертов двух обществ [10, 11], которые дополняют методические рекомендации Минздрава и фокусируют внимание на профилактике ХНИЗ у населения и ихсложнений. Поскольку COVID-19 представляет особую угрозу людям пожилого и старческого возраста, выходит в свет согласованная позиция экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров [12]. В июле 2020г уже видим пре-публикацию Национального консенсуса по ведению пациентов с COVID-19, созданного объединенной группой специалистов — кардиологов, гастроэнтерологов, пульмонологов, нефрологов и др. [13]. Такие публикации предназначены вниманию руководителей медицинских организаций, врачей-терапевтов, врачей общей практики, врачей-педиатров, врачей-специалистов разного профиля, к которым в период пандемии обращаются пациенты за амбулаторной или стационарной помощью.

Следует отметить, что в конце июня 2020г вышел специализированный выпуск журнала “Кар-

диоваскулярная терапия и профилактика”, посвященный COVID-19, в котором были напечатаны, помимо вышеупомянутых консенсусов экспертов, статьи по методическим аспектам оценки заболеваемости, распространенности, летальности и смертности при COVID-19 [14], особенностям антиретромботической терапии и применению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антагонистов рецепторов ангиотензина у пациентов с COVID-19 [15, 16], приоритетам по питанию в условиях пандемии и изоляции [17] и такому ФР, как курение [18].

Первая публикация международного регистра АКТИВ SARS-CoV-2 (Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2) была осуществлена в ноябре 2020г [19]. Представление о болезни во многом было сформировано на основании крупных регистров, выполненных в США, Испании, Италии, КНР. Однако не было данных по особенностям протекания болезни у пациентов евроазиатского региона. Работа объединила специалистов Российской Федерации, Республики Армения, Республики Казахстан и Киргизской Республики, первый анализ регистра включал данные 1 003 пациентов. В марте 2021г планируется публикация описательной части уже расширенной версии регистра с добавлением данных пациентов второй волны (АКТИВ 2).

В течение 2020г исследовательская работа, связанная с COVID-19, велась в нескольких направлениях: сопутствующий СД, течение болезни у детей, предикторы осложнений, диагностика и совершенствование инструментальных методов, вакцинация (только публикации в англоязычных журналах (!)).

Учитывая общемировые тенденции, можно прогнозировать разные сценарии направления научных публикаций, связанных с COVID-19. Если пандемия окончится и вирус перейдет в разряд сезонных заболеваний, то будут востребованы клинические регистры по разным узким темам, программы реабилитации и вакцинирования, изучение иммунитета. Если пандемия продолжится и появятся новые штаммы вируса, то приоритетными темами станут: новые методы диагностики, программы реабилитации, изучение новых вакцин и их переносимости, новые методы ведения инфицированных с ХНИЗ.

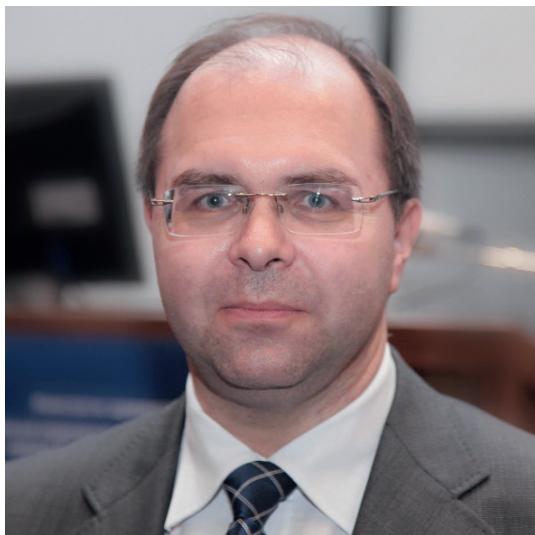
Конечно, можно ожидать увеличения числа публикаций, но стоит отметить следующие особенности:

1. Обзорные статьи не будут востребованы рейтинговыми журналами: с каждым месяцем эпидемиологическая обстановка меняется, появляются новые публикации, поэтому информация часто “устаревает”.

2. Клинические случаи будут проходить тщательный отбор — читателям этот материал должен быть интересен.

3. К оригинальным ретроспективным исследованиям будет внимательное отношение: использование баз данных и регистров для подкрепления вероятности незначимой гипотезы не является приоритетным для читателей. Стандарты требований к научному материалу останутся прежними, но авторам необходимо будет учитывать “ограничения исследования”: карантин — уже ограничение, перенесенная COVID-19 — уже новый фактор, влияющий на обычный результат.

В докладе **“COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания”** д.м.н. Явелов Игорь Семенович говорит о связи и взаимовлиянии заболеваемости COVID-19 и ССЗ.



С самого начала широкого распространения COVID-19 стало очевидно, что это инфекционное заболевание неблагоприятно влияет на сердечно-сосудистую систему, и сочетание COVID-19 с сердечно-сосудистой патологией указывает на повышенный риск осложнений и неблагоприятного исхода.

Так, при метаанализе исследований, выполненных в Китае, наличие ССЗ было сопряжено с увеличением риска тяжелого течения COVID-19 в 3,84 раза (при 95% границах доверительного интервала (ДИ): 2,9-5,07) [20]. В дальнейшем при метаанализе 21 исследования, включавшего в совокупности данные о 77 314 больных, госпитализированных с COVID-19, установлено, что наличие сердечно-сосудистых ФР или ССЗ в анамнезе является предиктором сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти [21]. При этом ССО во время стационарного лечения больных COVID-19 возникали в среднем у 14% пациентов и также были предикторами летального исхода. Кроме того, оказалось, что ССО могут возникать и после выписки из стационара. Так, по данным ретроспективного анализа данных 47 780 больных COVID-19, в среднем за 140 сут. после выписки, крупные ССО (сумма случаев сердечной не-

достаточности, инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и нарушений ритма сердца) возникали в 3 раза чаще, чем в группе контроля, причем примерно половина этих событий впервые отмечена вне стационара [22].

Причины неблагоприятного течения COVID-19 у больных с сердечно-сосудистой патологией и возникновения ССО во время COVID-19 многообразны.

Так, хорошо документировано повреждение сердечно-сосудистой системы при развитии инфекционного заболевания. Это и непосредственное воздействие вируса на эндотелий, клетки сосудистой стенки и миокарда, и особенности иммунного ответа, и избыточное воспаление, иногда доходящее до уровня “цитокинового шторма”, и повышенный метаболизм с интоксикацией, характерные для инфекционного процесса. В итоге создаются условия для дисфункции эндотелия, нарушений микроциркуляции, дестабилизации атеросклеротических бляшек, повреждения клеток миокарда, миокардита, возникновения аритмий и сердечной недостаточности. Немаловажную роль при COVID-19 отводят активации системы свертывания крови, во многом сопряженной с выраженной повреждениями сосудистой стенки, иммунного ответа и воспаления. Это, с одной стороны, способствует формированию небольших и, как правило, неокклюзирующих фибриновых микротромбов на уровне микроциркуляторного русла (генерализованный “иммунотромбоз”), с другой — появлению тромбов в сосудах большего размера с возникновением венозных и артериальных тромботических и тромбоэмбolicких осложнений [23]. Поскольку прижизненная диагностика микротромбоза затруднительна, частота его возникновения при различных клинических проявлениях COVID-19 неизвестна. Частота “макрососудистых” тромбозов COVID-19 зависит от тяжести заболевания. Так, по совокупным данным 43 исследований, включавших 8 271 больного, тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей в среднем отмечался у 20% больных, при этом у находившихся в блоке интенсивной терапии — у 28%, а среди умерших — в 35% случаев [24]. Аналогичная частота для тромбоэмболии легочных артерий (ТЭЛА) составляла 13, 19 и 22%, соответственно. Артериальные тромбоэмболии отмечались существенно реже, в среднем у 2% больных и у 5% находившихся в блоке интенсивной терапии. При этом выявление тромбоэмбolicких осложнений было сопряжено с увеличением риска смерти в 1,74 раза ($p=0,04$). В целом не исключено, что при внедрении эффективных методов лечения наряду с уменьшением тяжести клинических проявлений COVID-19 будет снижаться и частота тромботических осложнений.

Соответственно, антитромботическая терапия при COVID-19 может способствовать не только предупреждению ТГВ/ТЭЛА, но и быть частью па-

тогенетического лечения заболевания, уменьшая тяжесть его клинических проявлений и улучшая прогноз. Вместе с тем следует учитывать, что у больных COVID-19 повышен риск кровотечений, который тоже увеличивается при нарастании тяжести заболевания [25]. При этом высокий уровень D-димера в крови, традиционно считающийся маркером активации системы свертывания крови, со-пряжен и с более высокой частотой кровотечений. Последнее не кажется удивительным, если рассматривать D-димер как один из маркеров общей тяжести COVID-19, что соответствует представлениям о роли тромбоза в патогенезе COVID-19 и его осложнений.

В настоящее время общепризнано, что все больные, госпитализированные с COVID-19, должны получать антикоагулянты как минимум в дозе, пред назначенной для профилактики ТГВ. Целесообразность использования более высоких доз антикоагулянтов (вплоть до лечебных) у больных без тромботических/тромбоэмбологических “макрососудистых” осложнений остается невыясненной и активно изучается в рандомизированных контролируемых исследованиях. Продолжает уточняться и целесообразность применения антикоагулянтов при амбулаторном лечении COVID-19, а также необходимость продленной профилактики ТГВ/ТЭЛА после выписки из стационара. При лечении COVID-19 рекомендуют отдавать предпочтение парентеральному введению препаратов гепарина, имеющих дополнительные свойства, потенциально полезные при COVID-19 (в частности, у них есть противовоспалительный эффект). Прямые пероральные антикоагулянты остаются опцией для больных, уже получающих их по другим показаниям, или в случаях, когда препараты гепарина недоступны, или если основная цель применения антикоагулянтов — профилактика и лечение ТГВ (в частности, после выписки из стационара). Поскольку в патогенезе тромботических осложнений могут участвовать и активированные тромбоциты, в настоящее время изучается целесообразность применения при COVID-19 антиагрегантов (ацетилсалicyловой кислоты, блокаторов P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов, дипиридамола) [26].

Помимо повышенного уровня D-димера с тяжестью и прогнозом COVID-19 со-пряжены концентрация в крови сердечного тропонина (коррелирующая с выраженной воспалением — уровнем С-реактивного белка) и N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-ртгBNP) (коррелирующая с тяжестью повреждения миокарда — уровнем сердечного тропонина) [27]. При этом показано, что прогноз наиболее неблагоприятен, когда наличие ССЗ сочетается с повышенным уровнем сердечного тропонина в крови.

Причины повреждения миокарда при COVID-19 многообразны — это и микроангиопатия с тромбозами, и воспаление с повышенным уровнем цитокинов, и миокардит, и стресс-индукционная кардиомиопатия, и острый ИМ, чаще возникающий не из-за тромботических осложнений коронарного атеросклероза, а из-за гипоксии, микрососудистых нарушений, тахиаритмий и иных причин, приводящих к ишемии миокарда. Причем при углубленном обследовании больных оказалось, что поражение сердца нередко наблюдается даже у исходно здоровых лиц с нетяжелыми проявлениями COVID-19. Так, по данным магнитно-резонансной томографии у 48 студентов-атлетов с положительной полимеразной цепной реакцией на вирус SARS-CoV-2 при нетяжелом течении заболевания свидетельства перенесенного перикардита отмечались у 27,1%, небольшие изменения структуры и функции миокарда без признаков продолжающегося миокардита — у 16,7%, их сочетание — в 12,5% случаев [28].

В целом накопленные факты указывают, что при COVID-19 у больных ССЗ имеет место феномен взаимного отягощения: с одной стороны — за счет дополнительного повреждения сердечно-сосудистой системы COVID-19 может способствовать появлению сердечно-сосудистой патологии или усугублению уже имеющихся ССЗ, что дополнительно ухудшает прогноз, с другой — не исключено, что наличие сердечно-сосудистой патологии само по себе неблагоприятно влияет на течение инфекционного заболевания [20].

К неблагоприятным последствиям у больных COVID-19 может приводить отказ от лечения, позволяющего контролировать симптомы и предотвращать осложнения у больных с ССЗ, а также побочные эффекты препаратов, применяемых для лечения COVID-19. Примером являются опасения относительно применения ингибиторов АПФ и частое использование гидроксихлорохина в начале пандемии COVID-19. В дальнейшем опасения в отношении ингибиторов АПФ не подтвердились [29–31], а широкое применение гидроксихлорохина было или фактически остановлено из-за отсутствия доказательств его эффективности, или ограничено больными без выраженной сердечно-сосудистой патологии [8].

Дополнительный вклад в увеличение частоты ССО во время пандемии COVID-19 вносит перегрузка системы здравоохранения, когда на пике заболеваемости существенно ограничивается или прекращается оказание плановой медицинской помощи, а также последствия ограничения контактов и самоизоляции. Все это может приводить к ненадлежащему контролю сердечно-сосудистых ФР, дефектам диагностики и лечения ССЗ, несвоевременному оказанию медицинской

помочи при ухудшении состояния больных. Так, по данным анализа частоты госпитализаций в Калифорнии в период роста заболеваемости COVID-19 уменьшилась частота госпитализаций с острым ИМ [32]. На пике эпидемии в Италии также отмечено снижение частоты госпитализаций с ИМ, что, наряду с более высокой частотой осложнений и смертностью, несмотря на ту же частоту выполнения коронарной ангиографии, может свидетельствовать о госпитализации только наиболее тяжелых больных [33]. По информации, полученной в 909 стационарах в 108 странах, в период пандемии COVID-19 снижалась частота обследований сердца как инвазивных, так и неинвазивных [34].

Таким образом, взаимодействие COVID-19 и сердечно-сосудистой патологии представляется достаточно сложным и многогранным. Соответственно, для успешного решения возникающих здесь проблем необходимы не только совершенствование лечения инфекционного заболевания, его ближайших и отдаленных последствий, но и своевременное распознавание и надлежащее лечение сердечно-сосудистой патологии, а также усилия, направленные на поддержание современного уровня оказания медицинской помощи больным ССЗ.

Доклад “**Острая респираторная инфекция и хронические болезни органов дыхания с аспектами COVID-19**” к.м.н. **Смирновой Марине Игоревне** посвящен профилактике острых респираторных инфекций (РИ), включая COVID-19, у больных хроническими заболеваниями органов дыхания.



По данным ВОЗ РИ нижних дыхательных путей (НДП) являются лидерами в структуре основных причин смерти населения в мире — 3-е и 4-е место в 2015г и 2016г, 2019г, соответственно [35]. Наиболее высокую позицию, 1-е место, РИ НДП занимали в 2015г и 2019г в странах с низким уров-

нем дохода. В этот печальный “топ-10” входит и ХОБЛ, последние годы “выигравшая конкуренцию” с РИ НДП за 3-е место в мире [35]. Летальность от другой хронической болезни органов дыхания (ХБОД) — бронхиальной астмы (БА), не так высока, но распространность астмы продолжает увеличиваться [36]. В связи с этим, а также с учетом определенных трудностей в диагностике и контроле над заболеваниями, РИ НДП представляют серьезную медико-социальную проблему.

РИ НДП в первую очередь представлены внебольничной пневмонией (ВП), “удельный вес” которой среди причин смерти от инфекционных заболеваний в 2016г в Российской Федерации составил 54% [37]. Несмотря на успехи, достигнутые в антимикробной терапии, респираторной поддержке и терапии сепсиса, летальность среди больных тяжелой ВП составляет от 21 до 58% [38]. При этом существуют весьма серьезные данные, что ВП у пожилых может быть ассоциирована с летальным исходом в течение года после выздоровления. Например, в исследовании Ramirez JA, et al. (2017) [39] было показано, что среди 7 449 пациентов, госпитализированных с ВП (средний возраст 68 лет), частота летальных исходов составила 6,5% во время госпитализации, 13, 23,4 и 30,6% в течение 1, 6 и 12 мес., соответственно. Известно, что у большинства пациентов старших возрастных групп, госпитализированных с ВП, имеется один или более ФР неблагоприятных исходов (ХОБЛ, ССЗ, хроническая почечная недостаточность, СД, злокачественное новообразование, др.). По данным McLaughlin JM, et al. (n=2034, возраст 65-102 года, средний — 76 лет) частота ХОБЛ у таких пациентов может достигать почти 53% [40].

Профилактика РИ НДП всегда была актуальна, но в настоящее время особенно важна с появлением новой РИ — COVID-19. COVID-19 — острая РИ, вызываемая новым коронавирусом SARS-CoV-2, “заявившая о себе” в конце 2019г. Несмотря на то, что чаще COVID-19 протекает в легкой форме (по данным ВОЗ ~80% случаев), данная РИ ассоциирована с риском развития ВП (точнее — вирусного интерстициального пневмонита, в т.ч. с присоединением бактериальной инфекции) и тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС). ФР тяжелого течения COVID-19 являются, помимо возраста, мужского пола и других, различные ХНИЗ, включая ХБОД [41]. Эти ФР аналогичны ранее известным для РИ тяжелого течения. Например, в корейском исследовании, опубликованном в 2016г (n=5459 пациентов с острой РИ, в т.ч. 52,9% с гриппом), независимыми ФР развития пневмонии и ТОРС при острой РИ являлись: возраст $\geqslant 65$ лет (отношение шансов (ОШ) 5,71, 95% ДИ: 4,10-7,94), аутоиммунные заболевания (ОШ 3,35, 95% ДИ: 1,79-6,27), состояния с ослабленным иммуни-

тетом (ОШ 3,12, 95% ДИ: 1,47-6,62), хроническая болезнь почек (ОШ 2,62, 95% ДИ: 1,73-3,99), ХОБЛ (ОШ 2,34, 95% ДИ: 1,48-3,69), БА (ОШ 2,33, 95% ДИ: 1,62-3,36), ишемическая болезнь сердца (ОШ 1,54, 95% ДИ: 1,07-2,22); риск ТОРС и пневмонии возрастал при большем количестве хронических заболеваний у одного больного [42].

Каков вклад респираторных вирусов в течение ХОБЛ и БА? Известно, что более половины обострений БА могут быть вызваны респираторными вирусами, что у больного БА с вирусной инфекцией высокий риск вторичной бактериальной инфекции (*S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae*), а у больных БА >65 лет в первую очередь грипп ассоциирован с высоким риском летального исхода, во вторую — с бактериальной пневмонией и ССЗ [43]. Также у больных ХОБЛ >50% обострений связывают с РИ [44]. Из них 70% с бактериальной инфекцией (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, реже другие микроорганизмы), остальные с вирусной или смешанной этиологией, или вирусная инфекция является предшественником (“проводником”) бактериальной [44]. При использовании метода полимеразной цепной реакции (ПЦР)-диагностики вирусная инфекция (по данным, опубликованным 20 лет назад) может быть выявлена у 39% больных с обострением ХОБЛ [45]. Опубликованное в 2020г крупное канадское исследование показало, что среди пациентов, обратившихся за неотложной помощью по поводу ХОБЛ (817 141 обращение за 11 лет), госпитализируется ~ треть (31,9%), по поводу БА (649 666 обращений за 11 лет) — 10,6%, по поводу РИ (4 365 578 обращений) — 7,4% [46]. При этом, именно с респираторными вирусами (вирусы гриппа А и В, респираторно-синцитиальный вирус, риновирус, метапневмовирус, аденоовирус, вирус парагриппа, ранее известные коронавирусы) связаны с 66,7% посещений отделения неотложной помощи и 74,4% госпитализаций в связи с РИ, 52,5% обращений и 48,2% госпитализаций по поводу ХОБЛ, 13,3% обращений и 10,4% госпитализаций по поводу БА [46].

Поскольку COVID-19 — новая РИ, которая начала изучаться с конца 2019г, пока можем опираться на данные одномоментных и относительно коротких по продолжительности проспективных исследований. Однако среди них есть весьма крупные и важные. Исследование OpenSAFELY, выполненное в Англии (01.02.2020г — 25.04.2020г), включало популяцию из 17 278 392 человек. Первичной конечной точкой была смерть, связанная с COVID-19 (n=10 926). Помимо других ФР смерти от COVID-19, ими оказались тяжелая БА и другие ХБОД. Тяжелая БА, связанная с приемом оральных глюкокортикоидов, была ассоциирована с повышением риска смерти от COVID-19 на 55%;

ХБОД (ХОБЛ, легочный фиброз, бронхэкстазии, кистозный фиброз) повышали этот риск почти в 2 раза (ОШ 1,95, 95% ДИ: 1,86-2,04); данные представлены с поправкой на пол и возраст [41].

Осмелюсь предположить, что проблема может усугубляться отсутствием опыта ведения больных БА и ХОБЛ у врачей (самых разных специальностей), мужественно и самоотверженно работающих в период эпидемии в стационарах с пациентами с тяжелой COVID-19. Ряд этих причин послужил поводом для некоторой систематизации подхода к ведению больных БА или ХОБЛ, имеющих признаки РИ, в частности COVID-19, что подробнее было опубликовано ранее [47]. В той работе был сделан акцент, что помимо дифференциальной диагностики причин появления/нарастания респираторных симптомов у больного БА и ХОБЛ, важнейшими аспектами в ведении являются:

- а) продолжение базисной ингаляционной терапии ХБОД при любой РИ, если нет обострения,
- б) коррекция терапии ХБОД в случае наличия признаков обострения (в соответствии со степенью его тяжести),
- в) назначение базисной терапии ХБОД сразу после купирования обострения.

Безусловно, и базисная терапия, и терапия обострения БА или ХОБЛ назначаются с учетом подходов, опубликованных в актуальных Федеральных клинических рекомендациях по БА и ХОБЛ и других документах.

Профилактика РИ, включая COVID-19, особенно для групп риска тяжелого течения, чрезвычайно важна. Не менее важной является и профилактика обострений ХБОД любого генеза, включающая и профилактику РИ — потенциального ФР инфекционного обострения ХБОД и ФР неблагоприятных исходов. Эксперты международных комитетов GINA (Global Initiative for Asthma) и GOLD (The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), Российского респираторного общества и других настоятельно рекомендуют в период распространения COVID-19 продолжать лечение больных БА и ХОБЛ с учетом ранее разработанных принципов, отраженных в регламентирующих документах [48-50]. Стремиться к улучшению контроля симптомов БА, снижению выраженности симптомов и риска обострений ХОБЛ. Строго соблюдать общепринятые меры защиты от РИ (ношение масок/респираторов, мытье рук и дезинфекция, ограничение контактов). Кроме того, напоминают о необходимости вакцинации против гриппа, пневмококковой инфекции. Эксперты GINA с декабря 2020г рекомендуют вакцинацию больных БА против COVID-19 с учетом аллергологического анамнеза и текущего состояния пациента.

Обсуждая тему “**Особенности ведения пациентов с сахарным диабетом в условиях коронавирусной инфекции**”, к.м.н. **Дудинская Екатерина Наильевна** обращает внимание на диабетическую нефропатию.



СД является одной из основных причин заболеваемости, инвалидизации и смертности как в России, так и во всем мире. Это связано с развитием сосудистых осложнений СД, которые в конечном итоге способствуют сокращению жизни пациента. Взаимосвязь между СД и различными инфекционными заболеваниями обсуждается в течение многих лет, и в последние годы интерес к данной теме только возрастает. Такие инфекции, как сезонные острые респираторные вирусные инфекции, герпетическая инфекция и пневмония, довольно часто встречаются у лиц с СД и представляют серьезную угрозу для пациентов, особенно в пожилом возрасте. Вопрос, насколько сам факт наличия СД повышает восприимчивость пациента к инфекционным возбудителям и может влиять на исходы инфекционного процесса, активно обсуждается клиницистами. Возможно, основными причинами высокой восприимчивости к инфекциям являются наличие повреждений сосудистой стенки вследствие СД или снижение функции почек и другие осложнения СД.

Нарушения углеводного обмена и, в особенностях, СД 1 и 2 типов, представляют серьезную проблему и в условиях сегодняшней эпидемиологической ситуации, связанной с пандемией COVID-19 во всем мире.

Ранее уже было известно, что наличие СД и другие нарушения углеводного обмена являются значимыми ФР тяжести и высокой смертности пациентов, инфицированных различными вирусами, включая пандемический грипп 2009г А (H1N1), SARS-CoV и MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome CoronaVirus).

Известно, что пациенты с СД 2 типа подвергаются повышенному риску развития тяжелой COVID-19. Так, по данным исследования Li S, et al. [52] СД как

сопутствующее заболевание имел место у 9,7% пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19 (95% ДИ: 6,9-12,5), и занимал 3 место после артериальной гипертонии и кардио-цереброваскулярных заболеваний. А в группе лиц с тяжелой формой заболевания пациенты с СД были чаще: 11,7% среди тяжелых/реанимационных пациентов в сравнении с 4,0% нетяжелых/нереанимационных пациентов.

Следует отметить, что патогенетическая связь между COVID-19 и СД остается не до конца изученной. Возможно, COVID-19 у пациентов с СД вызывает более яркую стрессовую гипергликемию с выбросом большого количества контрипульсивных гормонов-глюкокортикоидов и катехоламинов. Это, в свою очередь, приводит к гиперинсулинемии, гипергликемии и аномально высокой вариабельности уровня глюкозы. Также было описано несколько дефектов иммунного ответа, связанных с гипергликемией, хотя клиническая значимость некоторых нарушений *in vitro* все еще изучается [52-54].

Одним из самых изученных ФР тяжелого течения COVID-19 у пациентов с СД является неудовлетворительный контроль заболевания, что связано с угнетением пролиферативного ответа лимфоцитов на различные виды возбудителей, а также с нарушением функций моноцитов, макрофагов и нейтрофилов.

Экспертами постулируется важный момент — риск заболеть COVID-19 у лиц с СД не выше, чем в общей популяции. Однако недостижение целевых значений гликемии и плохой контроль глюкозы имеют неоспоримую доказанную взаимосвязь с тяжелым течением инфекции. Тщательный контроль гликемии и удержание уровня глюкозы в целевом диапазоне является залогом снижения риска инфицирования. Поэтому пациентам с СД рекомендовано продолжить подобранную успешную сахароснижающую, антигипертензивную и гиполипидемическую терапию, а при необходимости — усилить лечение.

Сахароснижающая терапия в случае заболевания COVID-19 зависит от общего состояния пациента и от уровня глюкозы. Так, при неосложненном течении COVID-19 и уровне глюкозы плазмы <13 ммоль/л, при отсутствии признаков дегидратации, температуре тела <38,5° С рекомендовано продолжить текущую подобранную сахароснижающую терапию любыми классами препаратов: метформин быстрого или пролонгированного высвобождения, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (кроме саксаглиптина), препараты сульфонилмочевины с низким риском гипогликемии, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и ингибиторы натрий-зависимого котранспортера глюкозы 2 типа (SGLT2) под строгим контролем кетонов мочи.

В случаях повышения уровня глюкозы >13 ммоль/л и если у пациента появились признаки обезвоживания, температура тела >38,5° С, то реко-

мендован перевод на интенсифицированную схему инсулиновтерапии инсулинами короткого и длительного действия.

В ведении пациентов с СД и COVID-19 важно наличие команды специалистов: инфекционистов, эндокринологов, пульмонологов и реабилитологов не только в период болезни, но и далее на этапе реабилитации и реконвалесценции [55].

Важно уделять особое внимание пациентам с диабетической нефропатией или микро- и макроваскулярными осложнениями СД, ожирением. Повышение внимания со стороны самих пациентов с СД к своему заболеванию, строгое соблюдение мер профилактики, более низкие пороги для госпитализации таких пациентов могут оказывать положительное влияние на течение COVID-19.

Поднимая актуальный вопрос “**Кардионкология в период пандемии коронавирусной инфекции**” перед участниками круглого стола, д.м.н. **Вера Исааковна Потиевская** обращает внимание на пациентов с сочетанной патологией — онкологического и кардиологического профиля.



Пациенты с сочетанием онкологического заболевания и ССЗ имеют существенно более высокие риски тяжелого течения COVID-19 [56, 57]. Повышенный риск осложнений COVID-19 обусловлен рядом факторов, характерных для онкологических больных. К этим факторам относятся иммуносупрессия на фоне основного заболевания и противоопухолевой терапии, пожилой возраст, а также необходимость часто посещать лечебные учреждения с риском инфицироваться. Потенцируют риск недавно проведенная химиотерапия (в течение последних 3 мес.), лучевая терапия, трансплантация костного мозга и стволовых клеток в течение последних 6 мес., наличие онкогематологического заболевания, а также лейкопения или низкий уровень иммуноглобулинов.

По данным китайских исследователей частота COVID-19 среди пациентов со злокачественными новообразованиями составляет 0,79%, что в >2 раза превышало этот показатель для всего населения в целом. При этом среди инфицированных онкологических пациентов преобладали больные раком легких [58]. Летальность среди онкологических пациентов составила 35% по сравнению с 8% среди пациентов без злокачественных новообразований [59].

С учетом приведенных данных рекомендуется отложить лучевое лечение, химиотерапию или хирургическое лечение в случае обнаружения COVID-19. Если пациент получает терапию в метрономном режиме, таргетную или гормонотерапию, вопрос о продолжении лечения должен быть обсужден с онкологом [60].

Потенциальной опасностью для онкологических пациентов является развитие ССО, обусловленных COVID-19. Сердце является второй мишенью для COVID-19 после легких, что обусловлено экспрессией рецепторов АПФ как на мембранах кардиомиоцитов, так и клеток эндотелия. Тотальное поражение эндотелия приводит к микротромбозам и нарушению микроциркуляции, ухудшению перфузии миокарда. Гипоксия обуславливает развитие окислительного стресса, внутриклеточного ацидоза, повреждение мембран клеток и митохондрий. Усугубляет ситуацию так называемый цитокиновый шторм на фоне системного воспалительного ответа и гиперпродукции биологически активных веществ: интерлейкина (ИЛ)-1-бета, ИЛ-6, интерферона-гамма, ингибиторов ИЛ-1, ингибиторов ИЛ-6 и янус-киназ.

Таким образом, при COVID-19 происходит прямое вирусное повреждение кардиомиоцитов, развивается острая гипоксемия, тромбоз и, в конечном счете, ишемическое повреждение миокарда. Тяжесть ССО определяется также наличием вторичного иммунного повреждения, локальной клеточной токсемией миокарда.

В настоящее время описаны случаи фульминантного миокардита у пациентов с COVID-19. При этом наблюдается быстрое прогрессирование сердечной недостаточности, жизнеугрожающие нарушения ритма. Отмечается повышение уровня тропонина и натрийуретического пептида (BNP) или NT-proBNP, резкое снижение фракции выброса левого желудочка, утолщение стенок миокарда за счет отека по данным эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии сердца [61, 62].

Кроме миокардита, при COVID-19 возможно развитие острого ИМ как первого, так и второго типов, а также стресс-индексированная кардиомиопатия такоцубо.

У ряда онкологических пациентов может продолжаться прием таргетных препаратов, антиэстрогенных и антиандrogenных препаратов, антагони-

стов или агонистов рилизинг-фактора лутенизирующего гормона. Известно, что у части пациентов применение ингибиторов сосудистых эндотелиальных факторов роста вызывает эндотелиальную дисфункцию, проявляющуюся тромбозами, ишемией и артериальной гипертензией. Гормональная терапия может также приводить к прогрессированию атеросклеротических изменений сосудистой стенки. Подобные изменения могут потенцироваться повреждением эндотелия, характерным для инфекции COVID-19.

Воздействие коронавируса на рецепторы АПФ может привести к колебаниям артериального давления, провоцируя развитие артериальной гипертензии или усугубляя течение уже существующей гипертонической болезни.

Онкологическим пациентам с высоким риском кардиотоксических осложнений и с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией рекомендовано продолжить кардиопротекторную терапию, назначавшуюся ранее: бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ и рецепторов ангиотензина 2, статины, триметазидин.

В качестве кардиопротективной терапии, в т.ч. пациентам с высоким риском повреждения миокарда, можно рассмотреть применение экзогенного фосфокреатина. К основным механизмам кардиопротективного действия фосфокреатина относятся улучшение локальной микроциркуляции, стабилизация мембранны кардиомиоцитов, нормализация внутриклеточного метаболизма [63].

При анализе эффекта фосфокреатина у 175 больных в возрасте 36–67 лет, находящихся на стационарном лечении с SARS-CoV-2 с верифицированным острым повреждением миокарда, было выявлено достоверное снижение креатинфосфориназы-МВ на 18%, сердечного тропонина I на 19%, NT-proBNP на 19% и увеличение фракции выброса левого желудочка на 8,4% [62].

По нашим собственным данным, положительный эффект у пациентов с COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения оказывали масочные ингаляции ксенон-кислородной смеси. По результатам обследования 17 пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии после ксенона-терапии отмечалось достоверное снижение NT-proBNP на 47,1% ($p<0,05$), а также стабилизация клинического состояния.

Основными положениями стратегии ведения кардиоонкологических пациентов с COVID-19 являются следующие:

- проведение скрининга на COVID-19;
- широкое использование телемедицинских технологий;
- восстановление иммунной системы, в т.ч. применение стимуляторов лейкопоэза;

— решение вопроса о возможной отсрочки миелосупрессивной терапии и иммунотерапии у пациентов в ремиссии;

— уменьшение кратности применения инструментальных методов обследования, а также кратности визитов пациента в онкологическую клинику, использование сокращенных протоколов исследований (например, при эхокардиографии);

— использование амбулаторного мониторинга сердечного ритма с помощью различных устройств регистрации электрокардиограммы;

— решение вопроса о возможной отсрочке коррекции ФР (лечение гиперлипидемии, например);

— отсроченное обследование бессимптомных пациентов, выживших после рака (плановая оценка функционального состояния миокарда).

В заключение необходимо отметить, что пациенты с онкологическими заболеваниями, ССЗ и COVID-19 находятся в группе экстремально высокого риска. Такие больные требуют повышенного внимания и тщательного мониторинга состояния для своевременной коррекции осложнений.

Подводя итоги круглого стола экспертов, посвященного междисциплинарному обсуждению врачами COVID-19 с целью выработки совместных действий на междисциплинарном уровне, необходимо отметить, что:

— наличие ХНИЗ является серьезным ФР заболеваемости COVID-19;

— сочетание COVID-19 и сердечно-сосудистой патологии представляется достаточно сложной и многогранной проблемой, поэтому необходимо своевременное распознавание и надлежащее лечение ближайших и отдаленных последствий инфекционного заболевания, а также усилия, направленные на поддержание современного уровня оказания медицинской помощи больным ССЗ;

— необходима постоянная поддерживающая программа профилактики РИ и обострений ХБОД любого генеза; строгое соблюдение общепринятых мер защиты от РИ и своевременная вакцинация;

— важно уделять особое внимание пациентам с диабетической нефропатией или микро- и макро-васкулярными осложнениями СД, ожирением;

— пациенты с онкологическими и ССЗ, инфицированные COVID-19, находятся в группе экстремально высокого риска;

— приоритетными темами исследований станут: новые методы диагностики, программы реабилитации, изучение новых вакцин и их переносимости, новые методы ведения инфицированных с ХНИЗ.

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

Литература/References

1. Dias SS, Rodrigues AM, Gregório MJ, et al. Cohort Profile: The Epidemiology of Chronic Diseases Cohort (EpiDoC). *Int J Epidemiol.* 2018;47(6):1741-42. doi:10.1093/ije/dyy185.
2. Allen L, Cobiac L, Townsend N. Quantifying the global distribution of premature mortality from non-communicable diseases. *J Public Health (Oxf).* 2017;39(4):698-703. doi:10.1093/pubmed/fdx008.
3. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
4. Ye ZW, Jin DY, Wu Sh, et al. Diagnosis, Treatment, Control and Prevention of SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: Back to the Future. *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao.* 2020;36(4):571-592. doi:10.13345/j.cjb.200115.
5. <https://who.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/a19d5d1f86ee4d99b013eed5f637232d>.
6. Williamson E, Walker AJ, Bhaskaran K, et al.; The OpenSAFELY Collaborative. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. doi:10.1101/2020.05.06.20092999.
7. Wilder-Smith A, Freedman DO. Isolation, quarantine, social distancing and community containment: pivotal role for old-style public health measures in the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak. *J Travel Med.* 2020;27(2):taaa020. doi:10.1093/jtm/taaa020.
8. Temporary guidelines for the prevention diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) of the Ministry of Health of the Russian Federation, last updated on 08.02.2021, version 10. (In Russ.) Временные методические рекомендации профилактика диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Минздрава России, последнее обновление 08.02.2021, 10 версия. https://static-0.mnzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/550/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v9%29.pdf?1603788097.
9. Shlyakhto EV, Konradi AO, Arutyunov GP, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3801. (In Russ.) Шляхто Е. В., Конради А. О., Арutyунов Г. П. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3801. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3801.
10. Drapkina OM, Gambaryan MG, Gorny BE, et al. Health promotion and prevention of chronic non-communicable diseases in the context of the COVID-19 pandemic. Consensus of experts of the National society of evidence-based pharmacotherapy and the Russian society of the prevention of non-communicable diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(3):2605. (In Russ.) Драпкина О. М., Гамбарян М. Г., Горный Б. Э. и др. Укрепление здоровья и профилактика хронических неинфекционных заболеваний в условиях пандемии и самоизоляции. Консенсус экспертов Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины и Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(3):2605. doi:10.15829/1728-8800-2020-2605.
11. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Lukina YuV, et al. Self-monitoring and treatment of chronic non-communicable diseases in the context of the COVID-19 pandemic. Consensus of experts of the National society of evidence-based pharmacotherapy and the Russian society of the prevention of non-communicable diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(3):2567. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Кутишено Н. П., Лукина Ю. В., и др. Самоконтроль и лечение хронических неинфекционных заболеваний в условиях пандемии COVID-19. Консенсус экспертов Национального общества доказательной фармакотерапии и Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(3):2567. doi:10.15829/1728-8800-2020-2567.
12. Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Aleksanyan LA, et al. Novel coronavirus infection SARS-CoV-2 in elderly and senile patients: prevention, diagnosis and treatment. Expert Position Paper of the Russian Association of Gerontology and Geriatrics. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(3):2601. (In Russ.) Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Алексанян Л. А. и др. Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 у пациентов пожилого и старческого возраста: особенности профилактики, диагностики и лечения. Согласованная позиция экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(3):2601. doi:10.15829/1728-8800-2020-2601.
13. Grinevich VB, Gubonina IV, Doshchitsin VL, et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(4):2630. (In Russ.) Гриневич В. Б., Губонина И. В., Дошичин В. Л. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(4):2630. doi:10.15829/1728-8800-2020-2630.
14. Drapkina OM, Samorodskaya IV, Sivtseva MG, et al. COVID-19: urgent questions for estimating morbidity, prevalence, case fatality rate and mortality rate. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(3):2585. (In Russ.) Драпкина О. М., Самородская И. В., Сивцева М. Г. и др. Методические аспекты оценки заболеваемости, распространенности, летальности и смертности при COVID-19. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(3):2585. doi:10.15829/1728-8800-2020-2585.
15. Yavelov IS, Drapkina OM. COVID-19: hemostatic parameters and specifics of antithrombotic treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(3):2571. (In Russ.) Явелов И. С., Драпкина О. М. COVID-19: состояние системы гемостаза и особенности антитромботической терапии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(3):2571. doi:10.15829/1728-8800-2020-2571.
16. Drapkina OM, Vasilyeva LE. Debatable points of using angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists in patients with COVID-19. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(3):2580. (In Russ.) Драпкина О. М., Васильева Л. Э. Спорные вопросы применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина у пациентов с COVID-19. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(3):2580. doi:10.15829/1728-8800-2020-2580.
17. Karamnova NS, Drapkina OM. COVID-19 and nutrition: new emphases, old priorities (review of guidelines). *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(3):2576. (In Russ.) Карамнова Н. С., Драпкина О. М. COVID-19 и питание: но-

- вые акценты, прежние приоритеты (обзор рекомендаций). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(3):2576. doi:10.15829/1728-8800-2020-2576.
18. Gambaryan MG, Drapkina OM. Tobacco smoking and COVID-19: an old enemy in a new guise. Review of current publications. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(3):2604. (In Russ.) Гамбарян М.Г., Драпкина О.М. Курение табака и COVID-19: старый враг в новом обличии. Обзор текущей научной литературы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(3):2604. doi:10.15829/1728-8800-2020-2604.
 19. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register “Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors” (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of 1,000 patients. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4165. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный регистр “Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)”: анализ 1000 пациентов. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4165. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4165.
 20. Wang X, Fang X, Cai Z, et al. Comorbid Chronic Diseases and Acute Organ Injuries Are Strongly Correlated with Disease Severity and Mortality among COVID-19 Patients: A Systemic Review and Meta-Analysis. Research (Wash D C). 2020;2020:2402961. doi:10.34133/2020/2402961.
 21. Sabatino J, De Rosa S, Di Salvo G, Indolfi C. Impact of cardiovascular risk profile on COVID-19 outcome. A meta-analysis. PLoS ONE. 2020;15(8):e0237131. doi:10.1371/journal.pone.0237131.
 22. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, et al. Epidemiology of post-COVID syndrome following hospitalisation with coronavirus: a retrospective cohort study. BMJ Yale. 2021; medRxiv preprint doi:10.1101/2021.01.15.21249885.
 23. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. Cardiovasc Res. 2020;116(10):1666-87. doi:10.1093/cvr/cvaa106.
 24. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, et al. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine. 2020;29:100639. doi:10.1016/j.eclim.2020.100639.
 25. Al-Samkari H, Leaf RSK, Dzik WH, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. Blood. 2020;136(4):489-500. doi:10.1182/blood.2020006520.
 26. Canzano P, Brambilla M, Porro B, et al. Platelet and Endothelial Activation as Potential Mechanisms Behind the Thrombotic Complications of COVID-19 Patients. JACC Basic Transl Sci. 2021;6(3):202-218. doi:10.1016/j.jabts.2020.12.009.
 27. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 2020;5(7):811-8. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017.
 28. Brito D, Meester S, Yanamala N, et al. High Prevalence of Pericardial Involvement in College Student Athletes Recovering From COVID-19. JACC Cardiovasc Imaging. 2021;14(3):541-55. doi:10.1016/j.jcmg.2020.10.023.
 29. Lee MMY, Docherty KF, Sattar N, et al. Renin–angiotensin system blockers, risk of SARS-CoV-2 infection and outcomes from COVID-19: systematic review and meta-analysis. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2020;pvaa138. doi:10.1093/ehjcvp/pvaa138.
 30. Lopes RD, Macedo AVS, de Barros PGM, et al., BRACE CORONA Investigators. Effect of Discontinuing vs Continuing Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on Days Alive and Out of the Hospital in Patients Admitted With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021;325(3):254-64. doi:10.1001/jama.2020.25864.
 31. Jung C, Bruno RR, Wernly B, et al. Inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system and COVID-19 in critically ill elderly patients. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2021;7(1):76-77. doi:10.1093/ehjcvp/pvaa083.
 32. Solomon MD, McNulty EJ, Rana JS, et al. The Covid-19 Pandemic and the Incidence of Acute Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2020;383(7):691-3. doi:10.1056/NEJMc2015630.
 33. De Rosa S, Spaccarotella C, Basso C, et al. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. Eur Heart J. 2020;41(22):2083-8. doi:10.1093/eurheartj/ehaa409.
 34. Einstein AJ, Shaw LJ, Hirschfeld C, et al, on behalf of the INCAPS COVID Investigators Group. International Impact of COVID-19 on the Diagnosis of Heart Disease. J Am Coll Cardiol. 2021;77(2):173-185. doi:10.1016/j.jacc.2020.10.054.
 35. The top 10 causes of death. 2020. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
 36. Ebmeier S, Thayabarai D, Braithwaite I, et al. Trends in international asthma mortality: analysis of data from the WHO Mortality Database from 46 countries (1993-2012). Lancet. 2017;390(10098):935-945. doi:10.1016/S0140-6736(17)31448-4.
 37. Polibin RV, Mindlina AY, Gerasimov AA, Briko NI. Comparative Analysis of Mortality from Infectious Diseases in the Russian Federation and Some European Countries. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2017;16(3):4-10. (In Russ.) Полибин Р.В., Миндлина А.Я., Герасимов А.А., Брико Н.И. Сравнительный анализ смертности от инфекционных болезней в Российской Федерации и некоторых странах Европы. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2017;16(3):4-10. doi:10.31631/2073-3046-2017-16-3-4-10.
 38. Chuchalin AG, Sinopalnikov AI, Kozlov RS, et al. Russian Respiratory Society Interregional association on clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy Clinical guidelines on diagnosis, treatment and prevention of severe community-acquired pneumonia in adults. PULMONOLOGIYA. 2014;(4):13-48. (In Russ.) Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Российское респираторное общество (РРО) Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. Пульмонология. 2014;(4):13-48. doi:10.18093/0869-0189-2014-0-4-13-48.
 39. Ramirez JA, Wiemken TL, Peyrani P, et al. Adults hospitalized with pneumonia in the United States: incidence, epidemiology & mortality. Clin Infect Dis. 2017;65(11):1806-12. doi:10.1093/cid/cix647.
 40. McLaughlin JM, Jiang Q, Ithuriz RE, et al. Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Hospitalization for Community-Acquired Pneumonia in Older US Adults: A Test-Negative Design. Clin Infect Dis. 2018;67(10):1498-506. doi:10.1093/cid/ciy312.
 41. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. Nature. 2020;584(7821):430-6. doi:10.1038/s41586-020-2521-4.
 42. Kang SH, Cheong HJ, Song JY, et al. Analysis of risk factors for severe acute respiratory infection and pneumonia and among

- adult patients with acute respiratory illness during 2011-2014 influenza seasons in Korea. *Infect Chemother.* 2016;48(4):294-301. doi:10.3947/ic.2016.48.4.294.
43. Influenza and Asthma: A Review. 2015. <http://www.worldallergy.org/education-and-programs/education/allergic-disease-resource-center/professionals/influenza-and-asthma-a-review>.
 44. Miravittles M, Anzueto A. Role of infection in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2015;21(3):278-83. doi:10.1097/MCP.0000000000000154.
 45. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(9):1618-23. doi:10.1164/ajrccm.164.9.2105011.
 46. Satia I, Cusack R, Greene JM, et al. Prevalence and contribution of respiratory viruses in the community to rates of emergency department visits and hospitalizations with respiratory tract infections, chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *PLoS One.* 2020;15(2):e0228544. doi:10.1371/journal.pone.0228544.
 47. Smirnova MI, Antipushina DN, Kurekhyan AS. Acute respiratory infection and chronic respiratory diseases: from cause-and-effect relationship to the tactics of therapy selection. In the textbook "Management of patients with chronic non-communicable diseases in the context of a new coronavirus pandemic: an interdisciplinary approach". Publisher: Foundation for the Promotion of Cardiology "Cardioprocess" (Moscow), 2020. p. 82 (In Russ.) Смирнова М.И., Антипушина Д.Н., Курехян А.С. Острая респираторная инфекция и хронические болезни органов дыхания: от причинно-следственной связи до тактики подбора терапии. В учебном пособии "Ведение пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции: междисциплинарный подход". Издательство: Фонд содействия развитию кардиологии "Кардиопресс" (Москва), 2020. с. 82 ISBN: 978-5-6040456-6-4.
 48. GINA: interim guidance about COVID-19 and asthma, updated 20 Dec 2020. <https://ginasthma.org/>.
 49. 2021 Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD. <https://goldcopd.org/2021-gold-reports/>.
 50. Chronic lung diseases and COVID-19. (In Russ.) Хронические болезни лёгких и COVID-19. <https://spulmo.ru/covid-19/>.
 51. Li S, Wang J, Zhang B, et al. Diabetes Mellitus and Cause-Specific Mortality: A Population-Based Study. *Diabetes Metab J.* 2019;43(3):319-41. doi:10.4093/dmj.2018.0060.
 52. Wu Z, Mc Googan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239-42. doi:10.1001/jama.2020.2648.
 53. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(6):546-50. doi:10.1016/S2213-8587(20)30152-2.
 54. Giorgino F, Bhana S, Czupryniak L, et al. Management of patients with diabetes and obesity in the COVID-19 era: Experiences and learnings from South and East Europe, the Middle East, and Africa. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;172:108617. doi:10.1016/j.diabres.2020.108617.
 55. Janelle S, Ayres A metabolic handbook for the COVID-19 pandemic. *Nat Metab.* 2020;2(7):572-585. doi:10.1038/s42255-020-0237-2.
 56. Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID 19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020;109(5):531-538. doi:10.1007/s00392-020-01626-9.
 57. Ky B, Mann DL. COVID-19 Clinical Trials: A Primer for the Cardiovascular and Cardio-Oncology Communities. *JACC CardioOncol.* 2020;2(2):254-69. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.002.
 58. Tian S, Hu W, Niu L, et al. Pulmonary pathology of early phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology.* 2020;15(5):700-4. doi:10.1016/j.jtho.2020.02.010.
 59. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020;21(3):335-337. doi:10.1016/S1470-2045(20)30096-6.
 60. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) in cancer patients. Series of publications "Conversations about the Disease" Edited by Academician of the Russian Academy of Sciences Kaprin, 2020. (In Russ.) Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у онкологических больных. Серия изданий "Беседы о Болезни" Под редакцией академика РАН Каприн, 2020. <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/covid.pdf>.
 61. Zeng JH, Liu YX, Yuan J, et al. First case of COVID 19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature. *Infection.* 2020;48(5):773-7. doi:10.1007/s15010-020-01424-5.
 62. Oynotkinova OS, Maslennikova OM, Larina VN, et al. Agreed expert position on the diagnosis and treatment of fulminant myocarditis in the context of the COVID-19 pandemic. *Academy of medicine and sports.* 2020;1(2):28-40. (In Russ.) Ойноткинова О.Ш., Масленникова О.М., Ларина В.Н. и др. Согласованная экспертная позиция по диагностике и лечению фульминантного миокардита в условиях пандемии COVID-19. Академия медицины и спорта. 2020;1(2):28-40. doi:10.15829/2712-7567-2020-2-13.
 63. Kozlov IA, Tyurin IN. Cardiovascular complications of COVID-19. *Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation.* 2020;17(4):14-22. (In Russ.) Козлов И.А., Тюрин И.Н. Сердечно-сосудистые осложнения COVID-19. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020;17(4):14-22. doi:10.21292/2078-5658-2020-17-4-14-22.

Опыт применения удаленного мониторинга пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями в Пермском крае

Суханов М.С.¹, Каракулова Ю.В.², Прохоров К.В.³, Спасенков Г.Н.³, Корягина Н.А.²

¹Министерство здравоохранения Пермского края. Пермь; ²ФГБОУ “Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера” Минздрава России. Пермь; ³ТБУЗ ПК “Клинический кардиологический диспансер”. Пермь, Россия

Первый обзор, посвященный анализу эффективности удаленного мониторинга у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, был опубликован в 2007г, и до сих пор актуальность этой темы остается высокой, достигнув своего пика во время пандемии COVID-19 (COOronaVirus Disease 2019, новая коронавирусная инфекция). Снижение доступности плановой амбулаторной медицинской помощи, а иногда и нежелание пациентов посещать медицинские учреждения из соображений безопасности во время пандемии, потребовало изменений структуры диспансерного наблюдения. С целью увеличения доступности медицинской помощи и снижения смертности населения Пермского края от болезней системы кровообращения во время пандемии COVID-19 был разработан и внедрен проект удаленного мониторинга пациентов высокого сердечно-сосудистого риска.

Разработанный проект удалённого мониторинга представляет собой регулярно проводимые телефонные контакты оператора или медицинского персонала с пациентом, включенным в программу удалённого мониторинга, по результатам которых определяется необходимость дальнейшей очной консультации пациента с медицинским персоналом, дополнительного обследования и определения тактики лечения. Рабочей группой проекта были определены показания для включения пациентов

в удаленный мониторинг, алгоритмы проведения телефонных контактов и варианты тактики в зависимости от полученных ответов пациентов.

Проект был запущен в июле 2020г. Изначально в проект были включены пять медицинских учреждений, которыми по результатам медицинской документации были отобраны 3901 пациент (1,2% от прикреплённого населения).

Результаты проекта будут публиковаться по мере его реализации.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, удаленный мониторинг, высокий сердечно-сосудистый риск, COVID-19.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 12/03/2021

Принята к публикации 30/03/2021



Для цитирования: Суханов М.С., Каракулова Ю.В., Прохоров К.В., Спасенков Г.Н., Корягина Н.А. Опыт применения удаленного мониторинга пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями в Пермском крае. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(3):2838. doi:10.15829/1728-8800-2021-2838

Experience of remote monitoring of patients with cardiovascular diseases in the Perm Krai

Sukhanov M. S.¹, Karakulova Yu. V.², Prokhorov K. V.³, Spasenkov G. N.³, Koryagina N. A.²

¹Ministry of Health of the Perm Krai. Perm; ²E. A. Wagner Perm State Medical University. Perm; ³Clinical Cardiology Dispensary. Perm, Russia

The first review on the effectiveness of remote monitoring in cardiovascular patients was published in 2007, which is still relevant, reaching the peak during the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. Reduced availability of elective outpatient care, and sometimes reluctance of patients to visit the office due to the pandemic, required changes in ambulatory follow-up. In order to increase the availability of healthcare and reduce the mortality of Perm Krai population from cardiovascular diseases during the COVID-19 pandemic, a project for remote monitoring of high-cardiovascular-risk patients was developed and implemented.

The developed remote monitoring project represents regular phone contacts with a patient included in the remote monitoring program,

according to which the need for further face-to-face consultation, additional diagnostic tests and treatment strategy is determined. The working group of the project identified indications for including patients in remote monitoring, algorithms for phone contacts and management options depending on the responses received from patients.

The project was launched in July 2020. Initially, it included five medical institutions, which selected 3901 patients.

The results will be published as the project moves forward.

Keywords: cardiovascular disease, remote monitoring, high cardiovascular risk, COVID-19.

Relationships and Activities: none.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: spy5502@mail.ru

Тел.: +7 (902) 803-38-63

[Суханов М. С. — заместитель министра здравоохранения Пермского края, врач сердечно-сосудистый хирург, к.м.н., ORCID: 0000-0003-0896-0842, Каракулова Ю. В. — проректор по лечебной работе, д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии и медицинской генетики, ORCID: 0000-0002-7536-2060, Прохоров К. В. — главный внештатный специалист, рентгеновско-васкулярный хирург Министерства здравоохранения Пермского края; главный врач, ORCID: 0000-0002-8418-6097, Спасенков Г. Н.* — главный внештатный специалист-кардиолог Министерства здравоохранения Пермского края, зав. кардиологическим отделением № 3, ORCID: 0000-0003-1085-5814, Корягина Н. А. — главный внештатный специалист-терапевт Министерства здравоохранения Пермского края, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии, ORCID: 0000-0001-5980-2364].

Sukhanov M. S. ORCID: 0000-0003-0896-0842, Karakulova Yu. V. ORCID: 0000-0002-7536-2060, Prokhorov K. V. ORCID: 0000-0002-8418-6097, Spasenkov G. N.* ORCID: 0000-0003-1085-5814, Koryagina N. A. ORCID: 0000-0001-5980-2364.

*Corresponding author: spy5502@mail.ru

Received: 12/03/2021

Accepted: 30/03/2021

For citation: Sukhanov M. S., Karakulova Yu. V., Prokhorov K. V., Spasenkov G. N., Koryagina N. A. Experience of remote monitoring of patients with cardiovascular diseases in the Perm Krai. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(3):2838. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2838

ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, РКИ — рандомизированные клинические исследования, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, CCP — сердечно-сосудистый риск, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, COVID-19 — COronaVIrus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция).

Введение

Технологии удаленного наблюдения за пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) появились >15 лет назад. В 2007г был опубликован первый Кокрейновский обзор, посвященный анализу эффективности телефонной поддержки и телемониторинга за состоянием пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), за которым последовало его обновление в 2010г. В последнюю версию обзора вошли 30 рандомизированных клинических исследований (РКИ), включавших 9806 пациентов. Основной вывод этого метаанализа заключался в том, что пациенты, наблюдаемые с помощью систем телемониторинга, имели более низкую смертность от всех причин — отношение рисков (ОР) 0,66, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,54-0,81 ($p<0,0001$), и меньшую частоту госпитализаций, связанных с сердечной недостаточностью (СН) — ОР 0,79, 95% ДИ: 0,67-0,94 ($p=0,008$), в то время как телефонная поддержка пациентов влияла только на госпитализации по поводу СН — ОР 0,77, 95% ДИ: 0,68-0,87 ($p<0,0001$) [1, 2].

Публикации нескольких крупных РКИ с нейтральными результатами в последующие годы привели к росту неуверенности в пользе телефонной поддержки и телемониторинга [3-5]. Рекомендации по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов (2012г) не рекомендовали широкое внедрение технологий удаленного мониторинга и призывали к дополнительным исследованиям в этой области [6].

В ответ на это в последнее обновление Кокрейновского обзора (2015г) были включены 41 РКИ и 12947 пациентов. Было еще раз продемонстрировано, что по сравнению со стандартным наблюдением телефонная поддержка снижает смертность от всех причин на 13% (95% ДИ: 0,77-0,98), а госпитализаций по поводу СН на 15% (95% ДИ: 0,77-0,93). Неинвазивный телемониторинг улучшает эти результаты на 20% (95% ДИ: 0,68-0,94) и 29% (95% ДИ: 0,60-0,83), соответственно [2].

Таким образом, становится ясно, что различные системы удаленного мониторинга пациентов с ХСН действительно могут повлиять на смертность и госпитализации по поводу СН.

В клинических рекомендациях по ХСН, утвержденных Минздравом России в 2020г, ведение пациентов с этой патологией в условиях амбулаторного наблюдения рекомендуется врачом-кардиологом и патронажными сестрами маломобильных пациентов с проведением телефонного контроля для снижения риска смертельных исходов [7].

Актуальность темы удалённого мониторинга за пациентами высокого сердечно-сосудистого риска (CCP) значительно возросла во время эпидемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019). Снижение доступности медицинской помощи и нежелание пациентов посещать медицинские учреждения для плановых осмотров потребовали изменения структуры диспансерного наблюдения.

В связи с этим в Пермском крае, в рамках региональной Программы по борьбе с ССЗ, был разработан и утвержден порядок “Проведения удаленного мониторинга за состоянием здоровья пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями”.

Материал и методы

Удалённый мониторинг за состоянием здоровья пациентов высокого CCP — это динамическое регулярное наблюдение за пациентом, направленное на своевременное выявление ухудшения его состояния и организацию медицинской помощи для коррекции тактики лечения. Удалённый мониторинг представляет собой проводимые с определенной периодичностью телефонные контакты оператора или медицинского персонала с пациентом, включенным в программу удалённого мониторинга, по результатам которого определяется необходимость дальнейшей очной консультации пациента с медицинским персоналом, дополнительного обследования и определения тактики лечения. Ответственность за организацию проведения удалённого мониторинга за состоянием здоровья пациентов, страдающих ССЗ, возложена на главных врачей медицинских организаций, оказывающих первичную медико-санитарную и первичную специализированную помощь в Пермском крае.

Организация здравоохранения

Таблица 1

Показания для включения пациентов в проект удалённого мониторинга

№	Показания для включения в мониторинг	Количество пациентов	% от общего количества пациентов*
1.	Госпитализация в стационар в течение 1 года по случаю:		
1а	Инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия с ангиопластикой и без ангиопластики коронарных артерий	1301	33%
1б	Декомпенсация СН	296	7%
1в	Кардиохирургическое вмешательство (коронарное шунтирование, замена или пластика клапанов сердца)	115	3%
1г	Плановое чрескожное коронарное вмешательство (стентирование или ангиопластика коронарных артерий)	181	4,5%
1д	Тромбоэмболия лёгочной артерии или тромбоз глубоких вен нижних конечностей	76	2%
1е	Инфекция COVID-19 (верифицированная) или пневмония с подозрением на COVID-19	613	15,5%
2.	Госпитализация в стационар в течение 1 года с диагнозом острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака при условии возможности телефонного контакта с пациентом	1390	35%
3.	Фракция выброса сердца <40% по результатам эхокардиографии в анамнезе	68	2%
4.	Диагноз ХСН: стадия 2Б-3 или IV функциональный класс	193	5%
5.	После проведения процедуры или находящиеся в листе ожидания: трансплантации сердца или имплантации кардиовертера-дефибриллятора	10	0,2%
6.	Рекомендация при выписке пациента из стационара о необходимости удаленного мониторинга пациента	34	0,8%

Примечание: * — сумма процентов в столбце не равна 100 в связи с тем, что пациент мог быть включён в мониторинг по нескольким показаниям.

Таблица 2

Опрос пациента при телефонном контакте

Вопросы	Требует звонка или посещения врача
1 Задыхаетесь ли вы при ходьбе в небольшую гору или уборке квартиры?	*
1.1 (если ответ Да) Отмечаете ли вы усиление одышки или снижение трудоспособности в течение 1 мес.?	Да
2 Есть ли у Вас боли в области сердца при ходьбе?	*
2.1 (если ответ Да) Отмечаете ли вы появление или усиление болей в грудной клетке при ходьбе в течение 1 мес.?	Да
3 Есть ли у Вас отёки ног?	*
3.1 (если ответ Да) Отмечаете ли вы увеличение или появление отёков в ближайший мес.?	Да
4 Какое/какой Ваше:	
4.1 привычное АД за последние 2 нед.,	>140/80 мм рт.ст.
4.2 пульс в покое,	>100 уд./мин
4.3 максимальное АД за последние 2 нед.,	>180/100 мм рт.ст.
4.4 вес в последнее измерение (записать в электронную карту): “Рекомендуем Вам завести специальный дневник, в котором Вы будете ежедневно записывать такие показатели как частоту пульса, уровень АД, еженедельно — вес”	...
4.5 На сколько увеличился ваш вес за 1 мес.?	>2 кг
5. Были ли у Вас потеря сознания, нарушение речи или эпизоды повышения АД >180/110 мм рт.ст. ближайший мес.?	Да
6. Принимаете ли Вы лечение, назначенное врачом?	Нет
6.1 Какой у Вас запас препаратов по льготным рецептам (в днях)?	<25 дней

*При ответе на вопросы 1, 2, 3 — “Да”, оценка врачом ответов на следующие вопросы с последующим решением вопроса об очной консультации в индивидуальном порядке.

Примечание: АД — артериальное давление.

Результаты

Удаленное наблюдение ведется за пациентами, страдающими ССЗ с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Показания для включения пациентов в удаленный мониторинг представлены в таблице 1.

В проект удалённого мониторинга в период с июля 2020 по сентябрь 2020гг включены пять медицинских учреждений Пермского края, осуществляющих мониторинг на протяжении 3 мес. В этих учреждениях в проект был отобран по результатам медицинской документации 3901 пациент, что со-



Rис. 1 Причины отказов пациентов от удаленного мониторинга.

ставило 1,2% от прикреплённого населения к медицинским учреждениям.

Для проведения мониторинга были выделены операторы из среднего медицинского персонала. Оператор регулярно проводит телефонный контакт с пациентом. При согласии пациента на проведение телефонного опроса и верификации личности (пациент называет полную дату рождения), оператор задает вопросы (таблица 2) и фиксирует ответы пациента. Оператор ежедневно передаёт списки пациентов, нуждающихся в звонке или посещении на дому, врачу участка.

При ответе на вопросы 1, 2, 3, “Да” анкета передается оператором участковому врачу, решается вопрос об очной консультации в индивидуальном порядке.

По результатам очной консультации врачом заполняется “Форма осмотра врача” с указанием дальнейшей тактики ведения пациента:

- продолжить лечение на дому;
- дообследование в условиях поликлиники;
- необходима консультация кардиолога;
- дообследование в условиях стационара;
- экстренная госпитализация из дома.

Литература/References

- Clark RA, Inglis SC, McAlister FA, et al. Telemonitoring or structured telephone support programmes for patients with chronic heart failure: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2007;334(7600):942. doi:10.1136/bmj.39156.536968.55.
- Inglis SC, Clark RA, McAlister FA, et al. Structured telephone support or telemonitoring programmes for patients with chronic heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(8):CD007228. doi:10.1002/14651858.CD007228.pub2.
- Koehler F, Winkler S, Schieber M, et al. Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure Investigators. Impact of remote telemedical management on mortality and hospitalizations in ambulatory patients with chronic heart failure: the telemedical interventional monitoring in heart failure study. *Circulation.* 2011;123(17):1873-80. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.018473.
- Chaudhry SI, Mattera JA, Curtis JP, et al. Telemonitoring in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 2010;363(24):2301-9. doi:10.1056/NEJMoa1010029.
- Dierckx R, Inglis SC, Clark RA, et al. Telemedicine in heart failure: new insights from the Cochrane meta-analyses. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(3):304-6. doi:10.1002/ejhf.759.
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012;33(14):1787-847. doi:10.1093/eurheartj/ehs104.
- 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4083. (In Russ.) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.

Звонки пациентам проводятся регулярно, каждые 30 дней. Отчет о проделанной работе формируется каждые 7 дней, и предоставляется ответственному за программу “Удалённый мониторинг” по данной территории Пермского края.

По окончании 3 мес. из программы по различным причинам выбыли 195 человек, что составило 5% от включённых в программу (рисунок 1). Основная причина (58% от выбывших) — сознательный отказ.

Заключение

Основной целью проекта “Проведения удаленного мониторинга за состоянием здоровья пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями”, является снижение смертности населения Пермского края от болезней системы кровообращения. Кроме того, проект позволяет осуществлять дистанционный контроль за пациентами высокого ССР, что особенно актуально в период пандемии COVID-19.

Составленные вопросы для телефонного контакта позволяют оценить динамику состояния пациента для своевременной коррекции тактики его ведения.

В течение 3 мес. функционирования программы 95% пациентов продолжали участвовать в мониторинге.

Результаты проекта будут публиковаться по мере его реализации.

Учитывая высокую актуальность удаленного мониторинга для оказания эффективной медицинской помощи пациентам высокого ССР, как во время эпидемии COVID-19, так и после её окончания, рабочая группа рассчитывает на реализацию проекта “Удалённый мониторинг” на территории всего Пермского края и за его пределами.

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

Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний

Чаулин А.М.^{1,2}, Дупляков Д.В.^{1,2}

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

Коморбидность — одна из самых значимых проблем современного здравоохранения. В многочисленных исследованиях анализируются возможные патогенетические механизмы и взаимосвязи между самыми различными заболеваниями. Сердечно-сосудистые (ССЗ) и бронхолегочные заболевания, в частности хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), имеют целый ряд одинаковых факторов риска и патогенетических звеньев, посредством которых утяжеляют течение друг друга. Более того, ССЗ и ХОБЛ являются одними из самых распространенных заболеваний в мире. В настоящем обзоре приводятся современные сведения о распространенности, факторах риска и патофизиологических механизмах, лежащих в основе данного неблагоприятного сочетания болезней. Также обсуждаются некоторые проблемы диагностики и лечения коморбидных пациентов, страдающих ХОБЛ и ССЗ.

Ключевые слова: кардиоваскулярные заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких, факторы риска, курение, воспале-

ние, окислительный стресс, пожилой возраст, патофизиология, диагностика.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 07/04/2020

Рецензия получена 29/05/2020

Принята к публикации 22/01/2021



Для цитирования: Чаялин А. М., Дупляков Д. В. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(3):2539. doi:10.15829/1728-8800-2021-2539

Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease

Chaulin A. M.^{1,2}, Duplyakov D. V.^{1,2}

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

Comorbidity is one of the most significant problems of modern healthcare. Numerous studies have analyzed the possible pathogenetic mechanisms and relationships between a wide variety of diseases. Cardiovascular (CVD) and pulmonary diseases, in particular chronic obstructive pulmonary disease (COPD), have a number of the same risk factors and pathogenetic links, which aggravate each other's course. Moreover, CVD and COPD are among the most common diseases in the world. This review provides up-to-date information on the prevalence, risk factors and pathophysiological mechanisms underlying this unfavorable combination of diseases. Some problems of diagnosis and treatment of patients with COPD and CVD are also discussed.

Keywords: cardiovascular diseases, chronic obstructive pulmonary disease, risk factors, smoking, inflammation, oxidative stress, old age, pathophysiology, diagnostics.

Relationships and Activities: none.

Chaulin A. M.* ORCID: 0000-0002-2712-0227, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976.

*Corresponding author: alekseymikhailovich22976@gmail.com

Received: 07/04/2020

Revision Received: 29/05/2020

Accepted: 22/01/2021

For citation: Chaulin A. M., Duplyakov D. V. Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(3):2539. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2539

АФК — активные формы кислорода, ДИ — доверительный интервал, ЭПА — заболевания периферических артерий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛГИ — легочная гиперинфляция, ЛЖ — левый желудочек, ММП — матричные металлопротеиназы, ОС — окислительный стресс, ОШ — отношение шансов, ПЖ — правый желудочек, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, hs-Tn — высокочувствительные тропонины, SIRT — Silent Information Regulator 2 proteins (белки сиритуны), FOXO — forkhead box protein O (белки семейства).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: alekseymikhailovich22976@gmail.com

[Чаулин А. М.* — врач клинической лабораторной диагностики клинико-диагностической лаборатории, ассистент кафедры гистологии и эмбриологии, ORCID: 0000-0002-2712-0227, Дупляков Д. В. — д.м.н., зам. главного врача по медицинской части, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования, ORCID: 0000-0002-6453-2976].

О термине “коморбидность”

Под коморбидностью понимается наличие (существование) нескольких заболеваний у одного пациента, при этом одно из заболеваний является основным, а другие (相伴存在的) недуги формируются на фоне основного. В качестве синонимов коморбидности часто используются такие термины, как “мультиморбидность”, “полиморбидность”, “полипатология”, “полипатия” и др. [1, 2]. Однако некоторые исследователи все же их трактуют по-разному, объясняя некоторые отличия между терминами коморбидность и мультиморбидность [1]. Считается, что заболевания, которые связаны между собой этиопатогенетическими механизмами, являются коморбидными, т.е. в данном случае можно выделить основное заболевание, которое в определенной степени ответственно за развитие сопутствующих болезней. Если же заболевания, одновременно присутствующие у пациента, не имеют причинно-следственных связей, то используется термин мультиморбидность, т.е. в этом случае нельзя выделить основное и сопутствующее заболевания, поскольку патофизиологическая взаимосвязь между ними отсутствует. Таким образом, с этих позиций мультиморбидность является более широким термином, тогда как коморбидность является лишь частным вариантом мультиморбидности. Однако единое мнение относительно трактовки данных терминов отсутствует [1]. Хотя следует также отметить, что за счет совершенствования диагностической базы различия между данными терминами постепенно нивелируются, в связи с обнаружением многочисленных причинно-следственных связей между самыми разными патологиями.

Распространенность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)

ХОБЛ и ССЗ, в первую очередь, ишемическая болезнь сердца (ИБС), сердечная недостаточность (СН), аритмии, инсульт и заболевания периферических артерий (ЗПА), одновременно поражают две жизненно важные системы человеческого организма. Исследовательская группа под руководством Adeloye D, et al. оценила глобальную и региональную распространенность ХОБЛ при помощи мета-регрессионной эпидемиологической модели. Исследователи проследили динамику роста этой патологии за 20-летний промежуток времени и пришли к весьма неутешительным выводам о росте заболеваемости ХОБЛ на 68,9% — с 227,3 млн (по состоянию на 1990г) до 384 млн случаев (по состоянию на 2010г). Глобальная распространенность возросла с 10,7% (95% доверительный интервал (ДИ): 7,3-14,0%) до 11,7% (95% ДИ: 8,4-15,0%). Исследователи также обнаружили значительные различия в распространенности и динамике роста ХОБЛ в разных регионах и странах [3]. Меньше всего слу-

чаев ХОБЛ было зарегистрировано в Великобритании (~3%), тогда как высокая распространенность и прирост заболеваемости отмечался в странах с низким и средним уровнем дохода [3, 4].

Показано, что у пациентов с ХОБЛ основные ССЗ встречаются значительно чаще, чем в общей популяции. Chen W, et al. установили, что у пациентов с ХОБЛ ССЗ выявлялись в 2,5 раза чаще по сравнению с пациентами без ХОБЛ — отношение шансов (ОШ) =2,46; 95% ДИ: 2,02-3,00 [5]. Пациенты с ХОБЛ чаще подвержены развитию таких ССЗ как ИБС, СН, аритмии, инсульт и ЗПА. В частности, распространенность ИБС среди пациентов с ХОБЛ варьирует от 20 до 60% [5-8]. Инфаркт миокарда (ИМ) также гораздо чаще развивается у коморбидных больных, страдающих одновременно ХОБЛ и ССЗ, по сравнению с лицами, у которых имеется только ИБС без ХОБЛ [8]. СН диагностируется, в среднем, у 10-30% пациентов, а аритмии и инсульты в среднем встречаются у 10-20% пациентов с ХОБЛ [9, 10]. ЗПА зарегистрированы у 9% больных, страдающих ХОБЛ [11]. Одним из объяснений такой высокой коморбидности ССЗ и ХОБЛ могут служить практически одни и те же факторы риска (ФР) и сходные патофизиологические механизмы, лежащие в основе этих заболеваний [6, 8, 12]. За последние годы изменились представления о ХОБЛ: ее следует рассматривать уже не просто как болезнь легких, а как легочный компонент системного воспалительного и эндотелиального заболевания, при котором воспалительные процессы поражают множество органов, вызывая целый ряд сопутствующих заболеваний [12, 13].

Сочетание ХОБЛ и ССЗ значительно утяжеляет состояние пациента, гораздо чаще приводя к ограничению работоспособности (инвалидизации) и летальному исходу. Кроме того, неблагоприятному прогнозу способствует недостаточная и несвоевременная диагностика в реальной клинической практике [14, 15]. Отчасти это связано с недостаточной детализацией информации в регламенте обследования пациентов в некоторых руководящих документах, в частности в рекомендациях Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ) по диспансерному наблюдению больных с хроническими неинфекциоными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития (2014). Так, например, в них не предусмотрено использование методов обследования сердечно-сосудистой системы в необходимом объеме у пациентов с ХОБЛ.

Помимо этого, существуют весьма противоречивые взгляды на терапию коморбидных пациентов. Некоторые врачи по-прежнему опасаются назначать β-адреноблокаторы многим пациентам с ХОБЛ и сопутствующими ССЗ [16]. Действительно, препараты β-адреноблокаторов первого и второ-

рого поколений обладали выраженным влиянием на бронхиальную проводимость, в связи с чем их нельзя использовать для лечения пациентов, одновременно страдающих ХОБЛ и ССЗ. Однако современные высокоселективные (кардиоселективные) β -адреноблокаторы 3-го поколения, по мнению большинства исследователей, абсолютно безопасны при лечении таких коморбидных пациентов [16]. В свою очередь, бронходилататоры (β -агонисты и антагонисты мускариновых рецепторов длительного действия), эффективные в отношении ХОБЛ, неблагоприятно действуют на сердечно-сосудистую систему [17, 18]. Тем самым, попытки эффективной фармакотерапии одного заболевания сопряжены с риском вызвать ятрогенное обострение или формирование другой патологии [19].

ФР и патофизиологические механизмы коморбидности ХОБЛ/ССЗ

Как указывалось выше, ряд ССЗ имеют с ХОБЛ одинаковые ФР, следствием чего является весьма высокая частота выявления коморбидности. Среди этих ФР важное место занимают пожилой возраст, курение и загрязнение атмосферного воздуха. Кроме того, с неблагоприятным прогнозом ассоциируются такие факторы, как малоподвижный образ жизни, ожирение, воспаление и дыхательная недостаточность. Между ССЗ и ХОБЛ установлены многокомпонентные патофизиологические взаимодействия, которые на настоящий момент активно изучаются и уточняются. Например, системное воспаление, характерное для ХОБЛ, может способствовать развитию атеросклероза, метаболического синдрома, сахарного диабета, являющихся одними из главных ФР ССЗ. Воздействие ингалируемых частиц или газов, дыхательная недостаточность и гипоксия, часто развивающаяся на фоне ХОБЛ, приводят к развитию окислительного стресса (ОС) и нарушению функции эндотелия, что способствует прогрессированию ССЗ.

Возраст. Наиболее часто с коморбидными пациентами сталкиваются врачи-гериатры. В молодом возрасте коморбидность встречалась у 13% пациентов, тогда как у лиц >65 лет она регистрировалась у 95% [20]. Что касается конкретного влияния возраста на формирование коморбидности ХОБЛ и ССЗ, то на данный момент установлено, что важная патогенетическая роль принадлежит укорочению длины теломер (концевых участков ДНК на концах хромосом), истощению регенераторного потенциала эндотелиальных клеток, повышению деградации эластина в стенке сосудов и усилинию ОС [20-22]. Данные изменения вовлечены в патогенез как ССЗ, так и ХОБЛ. В ряде клинических исследований у пациентов с ХОБЛ отмечено значительное возрастное укорочение теломер лейкоцитов и истощение регенераторного потенциала у эндотелиальных клеток. Такие

же изменения часто возникают при атеросклеротическом процессе. Длина теломер как у мужчин, так и у женщин, обратно коррелирует с возрастом, а укорочение длины теломер ассоциировано с повышенной жесткостью артериальной стенки, которая в свою очередь, является предиктором острых ишемических событий и смерти. Старение эндотелиальных клеток сосудистой стенки и снижение их регенераторного потенциала играет важную роль в развитии эндотелиальной дисфункции и атерогенезе [20, 21].

При ХОБЛ отмечается выраженная деградация белка эластина в коже, легких и стенке артерий эластического и мышечно-эластического типов, которая значительно усиливается с возрастом. У пациентов с эмфизематозным типом ХОБЛ деградация эластина более выражена, чем у пациентов с бронхитическим фенотипом ХОБЛ. Повышенная деградация эластина обусловлена усилением активности протеолитических ферментов, ответственных за его расщепление — матриксных металлопротеиназ (ММП). Так, у пациентов с ХОБЛ зафиксирована чрезмерная активность ММП-2 и ММП-9. У пожилых пациентов степень деградации эластина коррелирует со степенью тяжести эмфиземы, объемом форсированного выдоха за 1 сек и ригидностью артериальной стенки. Эти результаты позволяют считать системную деградацию эластина, опосредованную повышенной протеолитической активностью ММП, важным патофизиологическим механизмом, объединяющим ХОБЛ и ССЗ [22]. Утрата эластина при ХОБЛ способствует развитию эмфиземы и потери эластической тяги легких, которая приводит к развитию легочной артериальной гипертензии, гипертрофии правых отделов, а вследствие и утрате компенсаторных возможностей, а также развитию правожелудочковой дисфункции.

ОС. ОС вызывает повреждение нуклеиновых кислот (дезоксирибонуклеиновой и рибонукleinовой), мембранных белково-липидных структур клетки, ускоряя, в конечном итоге, их гибель. Некоторыми исследователями продемонстрирована важная роль ОС в развитии ХОБЛ и ССЗ. В частности, показано, что активные формы кислорода (АФК) (супероксидный радикал, гидроксильный радикал и др.) задействованы в патогенезе воспалительных реакций, которые, в свою очередь, ответственны за ХОБЛ и атеросклероз различных сосудов, в т.ч. коронарных, что повышает риск развития ИБС [13]. Также было показано, что ОС является важной причиной эндотелиальной дисфункции церебральных сосудов, увеличивая риск развития инсульта при ХОБЛ [23]. У пациентов пожилого возраста активность ферментов-прооксидантов значительно превалирует над механизмами антиоксидантной защиты, что сопровождается усилением ОС и его последствий.

Одним из перспективных объектов изучения в последнее время стали белки сиртуины — SIRT (Silent Information Regulator 2 proteins): SIRT1, SIRT3 и SIRT6, и белки семейства FOXO (Forkhead box protein O). Было показано, что они замедляют преждевременное старение сосудистых эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток путем ингибирования ОС [24]. Среди белков SIRT наиболее изученным является SIRT1. Ингибирование SIRT1 приводит к повышению содержания АФК в сосудистых клетках, и способствует образованию атеросклеротических бляшек и пенистых клеток. Было выявлено, что при повышении содержания АФК в эндотелиоцитах и гладкомышечных клетках усиливается экспрессия SIRT1. Последний предотвращает вызванное ОС старение и дисфункцию сосудистых клеток путем деацетилирования белка p53 — фактора транскрипции, регулирующего клеточный цикл. Функционирование белков SIRT связано с деятельностью белков FOXO. Так, повышение экспрессии белка FOXO1 приводит к увеличению уровней SIRT1, что указывает на то, что FOXO1 является положительным регулятором SIRT1. В то же время SIRT1 повышает экспрессию FOXO1, и данная SIRT1-зависимая активация FOXO1 имеет решающее значение для защиты сосудов после начала ОС. Учитывая эти факты, белки семейств SIRT и FOXO можно рассматривать в качестве возможных биомаркеров и мишенией для разработки терапевтических препаратов для лечения атеросклероза и ХОБЛ [24].

Курение и воспаление. Важными ФР, способствующими формированию коморбидности ХОБЛ/ССЗ, считаются курение и воспалительные процессы, между ними также существует патофизиологическая взаимосвязь. Так, курение вызывает хроническое системное воспаление, при котором усиливается формирование и рост атеросклеротических бляшек, в результате чего повышается риск развития ИБС. Paulus W, et al. предложили новую парадигму развития СН с сохраненной фракцией выброса, которая включает следующую последовательность событий: 1) хроническое системное воспаление вызывает эндотелиальную дисфункцию коронарных сосудов; 2) снижается продукция оксида азота, что, в свою очередь, уменьшает уровни циклического гуанозинмонофосфата и протеинкиназы G в кардиомиоцитах; 3) низкая активность протеинкиназы G способствует развитию гипертрофии миокарда, и увеличивает напряжение покоя из-за гипофосфорилирования белка титина, что впоследствии приводит к диастолической ригидности желудочков сердца и развитию СН [25]. Сигаретный дым, содержащий множество вредных химических соединений, не только приводит к усилинию воспалительных реакций, но и ослабляет защитные механизмы, вызывая ремоделиро-

вание дыхательных путей, деструкцию паренхимы легких и развитие эмфиземы. Системный воспалительный ответ значительно усиливается при обострении ХОБЛ, о чем свидетельствует рост лабораторных показателей воспаления (С-реактивного белка, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- α и др.) [26].

Системный воспалительный ответ, возникающий при ХОБЛ, был предложен в качестве одного из главных патофизиологических механизмов, который обуславливает повышенный риск развития ССЗ у пациентов с ХОБЛ. Эта гипотеза подразумевает, что ХОБЛ-ассоциированное воспаление способствует образованию и прогрессированию атеросклеротического поражения венечных сосудов сердца. Во время обострения ХОБЛ может произойти разрыв атеросклеротической бляшки с последующим развитием острого коронарного синдрома. Показано, что у пациентов, страдающих ХОБЛ/ССЗ, уровни ряда воспалительных биомаркеров (количество лейкоцитов, нейтрофилов, концентрация фибриногена, С-реактивного белка, фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-6 и др.) были выше, чем у пациентов с ХОБЛ без ССЗ [27]. В то же время, в момент обострения ХОБЛ отмечается значимое повышение уровня воспалительных биомаркеров в сыворотке крови и в эти периоды риск острых сердечно-сосудистых событий (острого коронарного синдрома и инсульта) является высоким [27].

Загрязнение атмосферного воздуха. Одной из современных глобальных проблем человечества считается загрязнение атмосферного воздуха. В последнее время появились сообщения о влиянии загрязненности на утяжеление заболеваний. За 25-летний промежуток времени загрязненность воздуха мелкими пылевыми частицами (<2,5 мкм в диаметре) значительно выросла, причем особенно остро данная проблема стоит в странах с низким и средним уровнем дохода. По данным исследования GBD, 2015 (Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study, 2015) загрязнение воздуха негативно сказывается на состоянии легких и сердца, способствуя развитию коморбидности ХОБЛ/ССЗ и увеличивая риск смерти от сердечно-сосудистых и респираторных причин [28]. Иными словами, загрязнение атмосферного воздуха является одним из непосредственных ФР развития ХОБЛ и ССЗ.

Малоподвижный образ жизни (гиподинамия) и избыточная масса тела как факторы неблагоприятного прогноза при коморбидности ХОБЛ/ССЗ

Низкая физическая активность считается еще одним ФР развития ССЗ. Кроме того, в комбинации с гиподинамией часто отмечается изменение особенностей питания (переедание, избыток высокоуглеводной пищи), что способствует ожирению,

сахарному диабету и метаболическому синдрому, которые, в свою очередь, увеличивают риск развития коморбидности ССЗ. Следует отметить, что гиподинамия не является непосредственным ФР развития ХОБЛ, однако может считаться фактором неблагоприятного прогноза у пациентов с ХОБЛ и/или ССЗ. Было отмечено, что регулярная и умеренная физическая активность способствует улучшению состояния коморбидных пациентов с ХОБЛ/ССЗ. Seidel D, et al., проведя систематический обзор литературы, пришли к выводу, что физически менее активные пациенты с ХОБЛ гораздо чаще нуждались в госпитализации по сравнению с более активными пациентами [29]. Однако избыточная физическая нагрузка при ХОБЛ приносит гораздо больше вреда, чем пользы, усиливая нагрузку на миокард, способствуя росту гипертрофии правых отделов сердца с последующей декомпенсацией. Полезность физических нагрузок при ХОБЛ ограничивается легочной гиперинфляцией (ЛГИ), следствием которой является одышка [30]. Пациенты, стремясь избежать тяжелой одышки при физической нагрузке, вынуждены ограничивать или полностью прекращать свою физическую активность [30, 31]. Таким образом, умеренные физические нагрузки являются полезными, однако их польза зависит от индивидуального подхода к каждому конкретному пациенту в зависимости от его функционального состояния.

Дыхательная недостаточность и гипоксия. У пациентов с ХОБЛ часто развивается респираторная гипоксия. Недостаточное обеспечение клеток кислородом приводит к аккумуляции недоокисленных продуктов метаболизма, ОС, воспалительным процессам и усиленному формированию пенистых клеток, которые в значительной степени ответственны за возникновение и прогрессирование атеросклероза. В исследовании показано, что хроническая гипоксия часто приводит к ремоделированию сосудов легких (утолщению слоя интима-медиа) [32] и эндотелиальной дисфункции легочной артерии [33]. Данные механизмы способствуют развитию легочной гипертензии, которая приводит к вовлечению в патологический процесс ткани миокарда за счет повышения нагрузки на миокард правого желудочка (ПЖ), что в дальнейшем способствует развитию хронической СН, и определяет неблагоприятный прогноз пациентов.

Не менее важное значение в патогенезе ХОБЛ играет ЛГИ, которая является следствием ограничения скорости экспираторного потока (динамическая ЛГИ), а также утраты легкими эластического каркаса и, соответственно, ухудшение эластичной тяги легких (статическая ЛГИ) [22, 30, 34].

Развитие дисфункции сердечной мышцы при ХОБЛ и возможности ее раннего выявления. На фоне прогрессирования ХОБЛ у пациентов зачастую раз-

вивается дисфункция исчерченной сердечной мышечной ткани, которая считается неблагоприятным прогностическим фактором. Основной причиной, лежащей в основе постепенного развития дисфункции миокарда при ХОБЛ, является легочная гипертензия (увеличение артериального давления в системе легочной артерии). Последняя формируется из-за генерализованного повышения тонуса мелких артериальных сосудов легких на фоне альвеолярной гипоксии и артериальной гипоксемии [35]. В первую очередь из-за повышения давления в легочной артерии страдает ПЖ, и постепенно формируется хроническое легочное сердце. На ранних стадиях формирования легочного сердца развивается компенсаторная гипертрофия и диастолическая дисфункция ПЖ, которая считается одним из наиболее ранних признаков СН. По мере прогрессирования ХОБЛ также развивается нарушение систолической функции ПЖ, и происходит постепенное вовлечение в патологический процесс миокарда левого желудочка (ЛЖ) [36]. Ряд механизмов, включая усиление легочной гипертензии, нарастание дилатации ПЖ, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, усиление гипоксии способствуют нарушению диастолической функции ЛЖ. В условиях гипоксии дополнительно активируется ренин-ангиотензин-альдостероновая система, компоненты которой стимулируют процессы гипертрофии, фиброзирования сердечной мышцы. Кроме того, ангиотензин II обладает мощнейшим сосудосуживающим эффектом, в частности на сосуды легких и почек, дополнительно усиливая легочную гипертензию и образование ренина, соответственно, тем самым замыкается порочный патогенетический круг [36, 37]. Длительное воздействие вышеуказанных факторов приводит к不可逆的 изменениям и декомпенсации сердечной мышцы, морфологическим субстратом которой являются некротические и дистрофические процессы в ткани миокарда. Таким образом, улучшение алгоритмов раннего выявления дисфункции миокарда при ХОБЛ будет иметь важное значение и позволит раньше начать проведение оптимальной кардиозащитной терапии.

Помимо эхокардиографических показателей о развитии дисфункции ПЖ и ЛЖ при ХОБЛ могут свидетельствовать данные лабораторной диагностики. Среди биомаркеров, отражающих состояние миокарда, наибольшей ценностью отличаются кардиоспецифические тропонины — маркеры обратимого и необратимого повреждения кардиомиоцитов, а также натрийуретические пептиды — маркеры дилатации и дисфункции исчерченной сердечной мышечной ткани. Показана тесная связь между степенью повышения сердечных тропонинов и смертностью у пациентов с ХОБЛ; у пациентов с обострением ХОБЛ уров-

ни тропонинов также были выше по сравнению со стабильными пациентами [38]. Точные механизмы повышения сердечных тропонинов при ХОБЛ не известны; предполагается, что они могут высвобождаться из кардиомиоцитов при растяжении и повышении проницаемости клеточной мембраны, которая может возникать также на начальных этапах ишемии. Бессимптомная ишемия миокарда может возникать при гемодинамически незначимых поражениях венечных сосудов [39]. Важным фактором, обуславливающим возможность определения повышенных концентраций сердечных тропонинов при любых повреждениях миокарда, и, в частности, ХОБЛ, является чувствительность методов их количественного определения [40-42]. Недавно введенные в клиническую практику высокочувствительные методы определения уровня тропонина (hs-Tn) позволяют проводить оценку даже самых незначительных повреждений миокарда и могут использоваться в качестве прогностических маркеров при целом ряде заболеваний, вовлекающих в патологический процесс исчерченную сердечную мышечную ткань [41, 42]. В многоцентровом исследовании COSYCONET (COPD and Systemic Consequences — Comorbidities Network) у пациентов с ХОБЛ уровень hs-Tn является значимым независимым предиктором смерти [40]. Учитывая относительно небольшое количество исследований, посвященных диагностической ценности hs-Tn при ХОБЛ, есть необходимость их дальнейшего изучения. Вероятно, что hs-Tn могут стать ценным диагностическим инструментом для раннего выявления дисфункции миокарда при ХОБЛ.

О проблеме гиподиагностики ССЗ на фоне ХОБЛ

Несмотря на всеобщее признание взаимосвязи ХОБЛ и ССЗ, в настоящее время существует проблема поздней диагностики ССЗ у пациентов с ХОБЛ и, как следствие, более позднее начало терапии пациента с учетом его сопутствующего заболевания. СН остается одним из самых недооцененных сопутствующих заболеваний при ХОБЛ, уступая только депрессии и беспокойству [14]. Rothnie KJ, et al. сообщили о повышенной смертности от ИМ среди пациентов с ХОБЛ, что связано с несвоевременной постановкой диагноза, недостаточной и несвоевременной реперфузационной терапией [14]. Еще одним важным фактором, который повышает риск смерти пациента в постинфарктном периоде, является уменьшение использования препаратов для вторичной профилактики ИМ и СН, в особенности β -адреноблокаторов [14, 16]. Проблема недостаточного выявления ССЗ у пациентов с ХОБЛ должна решаться путем применения комплекса методов для мониторинга сердечно-сосудистой системы и, по мнению ряда исследователей, существует необходимость совер-

шенствования имеющихся диагностических алгоритмов [6, 14, 43].

О проблеме кардиобезопасности препаратов для лечения ХОБЛ

Важной проблемой для большинства коморбидных пациентов является безопасность применяемых лекарственных средств, поскольку препараты, эффективные при основном заболевании, могут проявлять целый ряд нежелательных эффектов, за счет которых могут усугублять сопутствующие заболевания. В этом отношении введение коморбидных пациентов с ХОБЛ/ССЗ не является исключением. Используемые для лечения ХОБЛ ингаляционные бронходилататоры (антагонисты мускариновых рецепторов длительного действия и агонисты β -адренорецепторов длительного действия) являются одними из основных терапевтических агентов. По данным крупного метаанализа [44], включившего ~25 тыс. пациентов, М-холинолитик длительного действия (тиотропий) продемонстрировал высокую эффективность и безопасность у пациентов с ХОБЛ. В другом многоцентровом, двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании ингаляционный β 2-агонист длительного действия (арформоторол) на 40% снижал риск смерти от респираторных заболеваний или госпитализации по причине обострения ХОБЛ без серьезных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы [45]. Однако результаты других исследований носят противоречивый характер; так, в частности, показано, что применение М-холинолитиков, антихолинэстеразных средств и β -агонистов повышает риск развития ССЗ у пациентов с ХОБЛ [17, 18, 46-48]. По данным Gershon A, et al. среди пожилых пациентов с ХОБЛ использование β -агонистов длительного действия и холинолитиков связано с аналогичным повышенным риском сердечно-сосудистых событий — ОШ =1,31 (ДИ: 1,12-1,52) и ОШ =1,14 (ДИ: 1,01-1,28), соответственно, в связи с чем необходимо тщательное наблюдение за пациентами с ХОБЛ, которым требуются бронходилататоры длительного действия, независимо от класса препарата [18]. Одной из главных проблем, возникающих при терапии β 2-агонистами, является увеличение активации симпатической нервной системы, что повышает риск развития сердечных аритмий [46, 48]. В комбинации с β 2-агонистами часто используются ингаляционные глюкокортикоиды, при приеме которых также отмечены случаи возникновения фибрилляции предсердий, желудочковых аритмий и развития СН. Неселективный бронхолитик теофиллин (ингибитор фосфодиэстеразы), используемый при ХОБЛ, также повышает риск развития сердечных аритмий [47-49]. По данным исследования Шугушева Х. и др., при использовании теофиллина пролонгированного действия

у пациентов с тяжелой ХОБЛ увеличивается среднее количество желудочковых экстрасистол. Однако на фоне терапии сальметеролом/флутиказоном среднее число желудочковых экстрасистол существенно не менялось. Таким образом, для лечения пациентов с тяжелой ХОБЛ и желудочковыми нарушениями ритма сердца предпочтительнее использовать комбинацию сальметерола/флутиказона, нежели теофиллина пролонгированного действия [50]. Вместе с тем, при использовании препаратов, избирательно блокирующих фосфодиэстеразу-4 (рофлумиласт), у пациентов с ХОБЛ не было выявлено побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, включая развитие сердечных аритмий [51]. Опираясь на сказанное выше, следует отметить значительную противоречивость данных о кардиобезопасности ряда групп препаратов, применяемых для терапии ХОБЛ, что диктует необходимость дальнейших исследований для уточнения

и, вероятно, совершенствования лечебно-профилактических подходов.

Заключение

Таким образом, сочетание ХОБЛ и ССЗ встречается весьма часто, что в значительной степени обусловлено общими ФР и патофизиологическими механизмами. Патогенетические механизмы, связывающие ХОБЛ и ССЗ, являются сложными и многокомпонентными, изучение которых необходимо для поиска новых терапевтических мишней и улучшения диагностики. Немаловажным фактором, способствующим ухудшению прогноза коморбидных пациентов, является недостаточная и несвоевременная диагностика.

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

Литература/References

1. Tarlovskaya EI. Comorbidity and polymorbidity — a modern interpretation and urgent tasks facing the therapeutic community. *Kardiologiya*. 2018;58(9S):29-38. (In Russ.) Тарловская Е. И. Коморбидность и полиморбидность — современная трактовка и насущные задачи, стоящие перед терапевтическим сообществом. *Кардиология*. 2018;58(S9):29-38. doi:10.18087/cardio.2562.
2. Vertkin AL. Comorbidity: history, recent views, prevention and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(2):74-9. (In Russ.) Верткин А. Л. Коморбидность: история, современное представление, профилактика и лечение. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(2):74-9. doi:10.15829/1728-8800-2015-2-74-79.
3. Adeloye D, Chua S, Lee C, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015;5(2):020415. doi:10.7189/jogh.05-020415.
4. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med*. 2017;5(9):691-706. doi:10.1016/S2213-2600(17)30293-X.
5. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015;3(8):631-9. doi:10.1016/S2213-2600(15)00241-6.
6. Cazzola M, Rogliani P, Matera MG. Cardiovascular disease in patients with COPD. *Lancet Respir Med*. 2015;3(8):593-5. doi:10.1016/S2213-2600(15)00279-9.
7. Roversi S, Fabbri LM, Sin DD, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Diseases. An Urgent Need for Integrated Care. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(11):1319-36. doi:10.1164/rccm.201604-0690SO.
8. Grigoryeva NYu, Maiorova IV, Korolyova ME, Samolyuk MO. Comorbidity and polymorbidity of the patient with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases. *Therapeutic Archive*. 2019;91(1):16-47. (In Russ.) Григорьева Н.Ю., Майорова М.В., Королёва М.Е., Само-люк М.О. Особенности формирования и развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив*. 2019;91(1):16-47. doi:10.26442/00403660.2019.01.000027.
9. Lahousse L, Tiemeier H, Ikram MA, Brusselle GG. Chronic obstructive pulmonary disease and cerebrovascular disease: A comprehensive review. *Respir Med*. 2015;109(11):1371-80. doi:10.1016/j.rmed.2015.07.014.
10. Morgan AD, Sharma C, Rothnie KJ, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Risk of Stroke. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(5):754-65. doi:10.1513/AnnalsATS.201611-932SR.
11. Houben-Wilke S, Jorres RA, Bals R, et al. Peripheral Artery Disease and Its Clinical Relevance in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the COPD and Systemic Consequences-Comorbidities Network Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(2):189-97. doi:10.1164/rccm.201602-0354OC.
12. Decramer M, Janssens W. Chronic obstructive pulmonary disease and Comorbidities. *Lancet Respir Med*. 2013;1(1):73-83. doi:10.1016/S2213-2600(12)70060-7.
13. Fabbri LM. Smoking, Not COPD, as the Disease. *N Engl J Med*. 2016;374(19):1885-6. doi:10.1056/NEJMMe1515508.
14. Rothnie KJ, Smeeth L, Herrett E, et al. Closing the mortality gap after a myocardial infarction in people with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Heart*. 2015;101(14):1103-10. doi:10.1136/heartjnl-2014-307251.
15. Freixa X, Portillo K, Paré C, et al. Echocardiographic abnormalities in patients with COPD at their first hospital admission [published correction appears in Eur Respir J. 2015;46(5):1533]. *Eur Respir J*. 2013;41(4):784-91. doi:10.1183/09031936.00222511.
16. Belenkov YN, Tsvetkova OA, Privalova EV, et al. Comorbidity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiovascular Diseases: Place of Therapy with Modern β -Adrenoblockers. *Kardiologiya*. 2019;59(6):48-55. (In Russ.) Беленков Ю.Н., Цветкова О.А., Привалова Е.В. и др. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний: место терапии современными β -адреноблокаторами. *Кардиология*. 2019;59(6):48-55. doi:10.18087/cardio.2019.6.n458.

17. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest.* 2004;125(6):2309-21. doi:10.1378/chest.125.6.2309.
18. Gershon A, Croxford R, Calzavara A, et al. Cardiovascular safety of inhaled long-acting bronchodilators in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Intern Med.* 2013;173(13):1175-85. doi:10.1001/jamainternmed.2013.1016.
19. Mayorova MV, Grigoryeva NYu, Kuznetsov AN. Features of management of patients with chronic obstructive pulmonary disease having various rhythm disturbances. *Medical Almanac.* 2018;1:101-5. (In Russ.) Майорова М. В., Григорьева Н. Ю., Кузнецова А. Н. Особенности ведения больных с хронической обструктивной болезнью легких, имеющих различные нарушения ритма. *Медицинский альманах.* 2018;1:101-5. doi:10.21145/2499-9954-2018-1-101-105.
20. Barnes PJ. Senescence in COPD and Its Comorbidities. *Annu Rev Physiol.* 2017;79:517-39. doi:10.1146/annurevophysiol-022516-034314.
21. Savale L, Chaouat A, Bastuji-Garin S, et al. Shortened telomeres in circulating leukocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(7):566-71. doi:10.1164/rccm.200809-1398OC.
22. Maclay JD, McAllister DA, Rabinovich R, et al. Systemic elastin degradation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2012;67(7):606-12. doi:10.1136/thoraxjnlg-2011-200949.
23. Austin V, Crack PJ, Bozinovski S, et al. COPD and stroke: are systemic inflammation and oxidative stress the missing links? *Clin Sci (Lond).* 2016;130(13):1039-50. doi:10.1042/CS20160043.
24. Zhang W, Huang Q, Zeng Z, et al. Sirt1 Inhibits Oxidative Stress in Vascular Endothelial Cells. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:7543973. doi:10.1155/2017/7543973.
25. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(4):263-71. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.092.
26. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax.* 2004;59(7):574-80. doi:10.1136/thx.2003.019588.
27. Roversi S, Roversi P, Spadafora G, et al. Coronary artery disease concomitant with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Invest.* 2014;44(1):93-102. doi:10.1111/eci.12181.
28. Dockery DW, Evans JS. Tallying the bills of mortality from air pollution. *Lancet.* 2017;389(10082):1862-4. doi:10.1016/S0140-6736(17)30884-X.
29. Seidel D, Cheung A, Suh ES, et al. Physical inactivity and risk of hospitalisation for chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16(8):1015-9. doi:10.5588/ijtld.12.0050.
30. Avdeev SN. Pulmonary hyperinflation in patients with COPD. *Atmosphere. Pulmonology and Allergology.* 2006;2:11-6. (In Russ.) Авдеев С. Н. Легочная гиперинфляция у больных ХОБЛ. *Атмосфера. Пульмонология и Аллергология.* 2006;2:11-6.
31. Katajisto M, Kupiainen H, Rantanen P, et al. Physical inactivity in COPD and increased patient perception of dyspnea. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012;7:743-55. doi:10.2147/COPD.S35497.
32. Wright JL, Petty T, Thurlbeck WM. Analysis of the structure of the muscular pulmonary arteries in patients with pulmonary hypertension and COPD: National Institutes of Health nocturnal oxygen therapy trial. *Lung.* 1992;170(2):109-24. doi:10.1007/bf00175982.
33. Dinh-Xuan AT, Higenbottam TW, Clelland CA, et al. Impairment of endothelium-dependent pulmonary-artery relaxation in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med.* 1991;324(22):1539-47. doi:10.1056/NEJM199105303242203.
34. Chen R, Lin L, Tian JW, et al. Predictors of dynamic hyperinflation during the 6-minute walk test in stable chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Thorac Dis.* 2015;7(7):1142-50. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.07.08.
35. Dzeranova NYa, Isakov VA, Sizov AV. Chronic obstructive pulmonary disease. St. Petersburg.: SPbGPMU, 2018. p. 76. (In Russ.) Дзеранова Н. Я., Исаков В. А., Сизов А. В. Хроническая обструктивная болезнь легких. С.-Пб.: СПбГМУ, 2018. с. 76. ISBN: 978-5-907065-09-3.
36. Zangiabadi A, De Pasquale CG, Sajkov D. Pulmonary hypertension and right heart dysfunction in chronic lung disease. *Biomed Res Int.* 2014;2014:739674. doi:10.1155/2014/739674.
37. Podowski M, Calvi C, Metzger S, et al. Angiotensin receptor blockade attenuates cigarette smoke-induced lung injury and rescues lung architecture in mice. *J Clin Invest.* 2012;122(1):229-40. doi:10.1172/JCI46215.
38. Chaudary N, Geraci SA. Prognostic value of cardiac-specific troponins in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a systematic review. *J Miss State Med Assoc.* 2014;55(2):40-4.
39. Chaulin AM, Karslyan LS, Bazyuk EV, et al. Clinical and Diagnostic Value of Cardiac Markers in Human Biological Fluids. *Kardiologiya.* 2019;59(11):66-75. (In Russ.) Чаулин А. М., Карслян Л. С., Григорьева Е. В. и др. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека. *Кардиология.* 2019;59(11):66-75. doi:10.18087/cardio.2019.11.n414.
40. Waschki B, Alter P, Zeller T, et al. High-sensitivity troponin I and all-cause mortality in patients with stable COPD: An analysis of the COSYCONET study. *Eur Respir J.* 2019;55(2): pii: 1901314. doi:10.1183/13993003.01314-2019.
41. Chaulin AM, Duplyakov DV. Increased cardiac troponins, not associated with acute coronary syndrome. Part 1. *Cardiology: News, Opinions, Training.* 2019;7(2):13-23. (In Russ.) Чаулин А. М., Дупляков Д. В. Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Часть 1. *Кардиология: новости, мнения, обучение.* 2019;7(2):13-23. doi:10.24411/2309-1908-2019-12002.
42. Chaulin AM, Svechkov NA, Volkova SL, Grigoreva YV. Diagnostic value of cardiac troponins in elderly patients without myocardial infarction. *Modern problems of science and education.* 2020;6. (In Russ.) Чаулин А. М., Свеклов Н. А., Волкова С. Л., Григорьева Ю. В. Диагностическая ценность сердечных тропонинов у пожилых пациентов, не страдающих инфарктом миокарда. *Современные проблемы науки и образования.* 2020;6. doi:10.17513/spno.30302.
43. Vanfleteren LE, Spruit MA, Wouters EF, et al. Management of chronic obstructive pulmonary disease beyond the lungs. *Lancet Respir Med.* 2016;4(11):911-24. doi:10.1016/S2213-2600(16)00097-7.
44. Halpin DM, Dahl R, Hallmann C, et al. Tiotropium HandiHaler(®) and Respimat(®) in COPD: a pooled safety analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:239-59. doi:10.2147/COPD.S75146.

45. Donohue JF, Hanania NA, Make B, et al. One-year safety and efficacy study of arformoterol tartrate in patients with moderate to severe COPD. *Chest.* 2014;146(6):1531-42. doi:10.1378/chest.14-0117.
46. Dong YH, Lin HH, Shau WY, et al. Comparative safety of inhaled medications in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomised controlled trials. *Thorax.* 2013;68(1):48-56. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-201926.
47. Lee TA, Pickard AS, Au DH, et al. Risk for death associated with medications for recently diagnosed chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 2008;149(6):380-90. doi:10.7326/0003-4819-149-6-200809160-00004.
48. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2008;300(12):1439-50. doi:10.1001/jama.300.12.1439.
49. Tarzimanova Al, Podzolkov VI. Modern treatment of supraventricular tachycardia. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(5):2694. (In Russ.) Тарзиманова А.И., Подзольков В.И. Современные принципы лечения наджелудочковых тахикардий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(5):2694. doi:10.15829/1728-8800-2020-2694.
50. Shugushev KhKh, Gurizheva MV, Vasilenko VM. Influence of broncholytic therapy on ventricular rhythm disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Rational Pharmacother. Card.* 2009;5:63-6. (In Russ.) Шугушев Х.Х., Гурижева М.В., Василенко В.М. Влияние бронхолитической терапии на желудочковые нарушения ритма у больных хронической обструктивной болезнью легких. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2009;5:63-6.
51. Lahousse L, Verhamme KM, Stricker BH, Brusselle GG. Cardiac effects of current treatments of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir Med.* 2016;4(2):149-64. doi:10.1016/S2213-2600(15)00518-4.

Эндоваскулярное лечение острой мезентериальной ишемии после коронарного шунтирования (описание случая и обзор литературы)

Белов Д. В.^{1,2}, Шиванов И. В.², Саевец Г. А.², Данько Н. А.², Шопова Е. Н.²,
Плешаков О. О.³

¹ФГБОУ ВО “Южно-Уральский государственный медицинский университет” Министерства здравоохранения Российской Федерации. Челябинск; ²ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии. Челябинск; ³ГБУЗ “Областная клиническая больница № 3”. Челябинск, Россия

В структуре абдоминальных осложнений после кардиохирургических вмешательств случаи острой мезентериальной ишемии встречаются редко, но сопровождаются высокой летальностью. На начальных стадиях заболевание не имеет специфических признаков, что затрудняет раннее выполнение мультиспиральной компьютерной томографии для его диагностики. Стратификация риска и индивидуальный подход к выбору диагностических и лечебных мероприятий, направленных на раннее восстановление мезентериального кровотока, позволит снизить высокую летальность, характерную для этого осложнения.

Ключевые слова: острая мезентериальная ишемия, эндоваскулярное лечение, мультиспиральная компьютерная томография.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила: 20/05/2020

Рецензия получена: 11/08/2020

Принята к публикации: 23/09/2020



Для цитирования: Белов Д. В., Шиванов И. В., Саевец Г. А., Данько Н. А., Шопова Е. Н., Плешаков О. О. Эндоваскулярное лечение острой мезентериальной ишемии после коронарного шунтирования (описание случая и обзор литературы). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(3):2586. doi:10.15829/1728-8800-2021-2586

Endovascular therapy in acute mesenteric ischemia after coronary artery bypass grafting: a case report and literature review

Belov D. V.^{1,2}, Shivanov I. V.², Saeverts G. A.², Danko N. A.², Shopova E. N.², Pleshakov O. O.³

¹South Ural State Medical University. Chelyabinsk; ²Federal Center for Cardiovascular Surgery. Chelyabinsk; ³Regional Clinical Hospital № 3. Chelyabinsk, Russia

In the pattern of abdominal complications after cardiac surgery, acute mesenteric ischemia is rare but high-mortality pathology. In the initial stages, the disease has no specific signs, which makes it difficult to perform early multislice computed tomography to diagnose it. Risk stratification and an individual approach to the choice of diagnostic and therapeutic measures aimed at early restoration of mesenteric blood flow will reduce the mortality in this complication.

Keywords: acute mesenteric ischemia, endovascular therapy, multislice computed tomography.

Relationships and Activities: none.

Belov D. V.* ORCID: 0000-0003-4985-9716, Shivanov I. V. ORCID: 0000-0001-9703-4757, Saeverts G. A. ORCID: 0000-0001-7447-811X,

Danko N. A. ORCID: 0000-0003-1638-8700, Shopova E. N. ORCID: 0000-0002-1607-0105, Pleshakov O. O. ORCID: 0000-0002-4643-9348.

*Corresponding author: belof20@ya.ru

Received: 20/05/2020

Revision Received: 11/08/2020

Accepted: 23/09/2020

For citation: Belov D. V., Shivanov I. V., Saeverts G. A., Danko N. A., Shopova E. N., Pleshakov O. O. Endovascular therapy in acute mesenteric ischemia after coronary artery bypass grafting: a case report and literature review. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(3):2586. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2586

ВБА — верхняя брызговая артерия, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, НОМИ — неокклюзионная мезентериальная ишемия, ОМИ — острая мезентериальная ишемия.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: belof20@ya.ru

Тел.: +7 (908) 576-84-55

[Белов Д. В.* — к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии, врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0003-4985-9716, Шиванов И. В. — врач по рентгенодиагностике и лечению, ORCID: 0000-0001-9703-4757, Саевец Г. А. — врач-рентгенолог, ORCID: 0000-0001-7447-811X, Данько Н. А. — врач-рентгенолог, ORCID: 0000-0003-1638-8700, Шопова Е. Н. — врач клинической лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0002-1607-0105, Плешаков О. О. — врач-хирург, ORCID: 0000-0002-4643-9348].

Одним из редких, но часто фатальным осложнением кардиохирургических вмешательств является развитие острой мезентериальной ишемии (ОМИ) [1]. Она характеризуется внезапным нарушением кровотока по брыжеечным сосудам с быстрым прогрессированием до необратимых изменений и сопровождается высокой летальностью [2].

Приводим клинический случай успешного лечения ОМИ в раннем послеоперационном периоде у пациента, находящегося на лечении в Федеральном центре сердечно-сосудистой хирургии, г. Челябинск.

Больной Р., 55 лет, госпитализирован с диагнозом ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения III функциональный класс. Постинфарктный кардиосклероз (2014г). Недостаточность митрального клапана 2 ст. Гипертоническая болезнь III стадии, риск 4. Пароксизмальная форма трепетания предсердий. CHA₂DS₂-VASc (Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Age, Sex category) 2 балла. Хроническая сердечная недостаточность I стадии, функциональный класс I для выполнения коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. Послеоперационный период протекал обычно, но на четвертые сутки у пациента появились боли в мезогастральной и правой фланковой областях, тошнота, отсутствие отхождения стула и газов. При пальпации живот оставался мягким, симметричным, отсутствовало вздутие, участвовал в акте дыхания. Сохранялась болезненность в вышеуказанных областях. В общем анализе крови отмечался лейкоцитоз до $13,7 \times 10^9/\text{л}$, в биохимических анализах — повышение уровня лактата до 2,4 ммоль/л, pH 7,357. На обзорной рентгенографии органов брюшной полости отсутствовал свободный газ, определялись резко расширенные терминальный отдел подвздошной и слепая кишка с горизонтальными уровнями жидкости. При ультразвуковом исследовании выявлена маятникообразная перистальтика, свободной жидкости в брюшной полости не обнаружено. Проведена консервативная инфузционная спазмолитическая терапия. Ввиду отсутствия эффекта от лечения для исключения острой мезентериальной ишемии проведена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов брюшной полости сangiографией (рисунок 1). В печени, поджелудочной железе, селезенке, желчном пузыре, надпочечниках и почках патологических изменений не найдено. Петли слепой и восходящей толстой кишки раздуты воздухом с горизонтальными уровнями жидкости. Признаков инвагинации и странгуляционных изменений кишечника не выявлено. В правой фланковой области выявляется небольшое количество свободной жидкости до 15 мм толщиной. Свободного газа в брюшной полости не выявлено. На



Рис. 1 Критическое сужение устья ВБА.



Рис. 2 Ангиография ВБА.

аортографии — просвет брюшной аорты под куполом диафрагмы 22 мм, на уровне чревного ствола 20 мм, устье чревного ствола сужено за счет смещенной атеросклеротической бляшки до 5,5 мм (45-50% стеноз) на протяжении 7 мм. Устье верхней брыжеечной артерии (ВБА) сужено до 1,7 мм (85% стеноз) на протяжении 11 мм за счет мягкой атеросклеротической бляшки. Мелкие ветви чревного ствола и ВБА прослеживаются хорошо, контрастируются однородно, в т.ч. к куполу расширенной слепой кишки. Почекные артерии не сужены. Нижняя брыжеечная артерия хорошо развита, диаметр ее в начальном отделе 4 мм. В венозную fazу — контрастирование вен однородное.

Полученные данные свидетельствовали о развитии у больного ОМИ. В виду отсутствия перито-

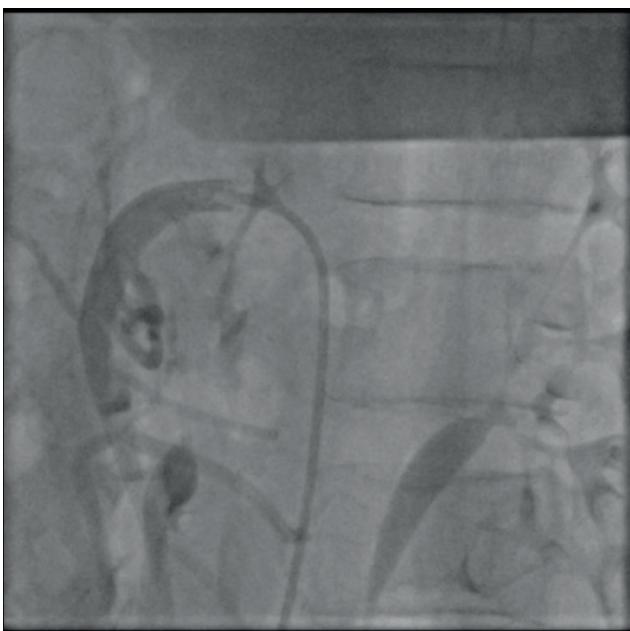


Рис. 3 Результаты стентирования ВБА.

неальных симптомов и деструктивных изменений по данным инструментальных методов исследования решено выполнить эндоваскулярное восстановление просвета ВБА. Под местной анестезией произведена пункция, катетеризация по Сельдингеру правой общей бедренной артерии. Селективно катетеризирована ВБА (рисунок 2). Выполнено прямое стентирование 85% стеноза стентом INVATEC Hippocampus Renal RX 5,5×15 мм. На контрольных ангиограммах: просвет артерии в области имплантации стента восстановлен, контуры ровные, кровоток в области вмешательства TIMI-III, признаков диссекции и резидуального стеноза нет (рисунок 3). В дальнейшем на фоне проводимого комплекса лечебных мероприятий послеоперационный период протекал без осложнений, больной был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение

Проблема ОМИ остается актуальной в связи со сложностью своевременного установления диагноза и проведения патогенетически обоснованных методов лечения. Трудность ее диагностики связана со стертой клинической картиной [3]. Часто внезапное начало боли в животе (фаза 1 — обратимая ишемия) с последующим уменьшением интенсивности (фаза 2), в дальнейшем болевой синдром связан с прогрессированием и развитием разлитого перитонита (фаза 3 — необратимая ишемия) [4].

В основе патогенеза ОМИ выделяют 4 основных вида. На начальных этапах для каждого вида ОМИ можно выделить характерные признаки. Так, эмболические осложнения могут быть результатом

отрыва тромбов из левых отделов сердца и аорты. Эмболии часто подвергаются участки ВБА в 6–8 см от ее устья, в местах отхождения ее крупных ветвей, при этом полностью или частично перекрывая просвет сосудов [5]. Возникает резкая боль в животе, опорожнение кишечника.

Тромбоз ВБА возникает в зонах тяжелого атеросклеротического поражения, в большинстве случаев в месте ее отхождения от аорты, чему способствуют обезвоживание, низкий сердечный выброс и гиперкоагуляция [6]. При сборе анамнеза можно установить уже имеющиеся проявления хронической мезентериальной ишемии, такие как появление боли после приема пищи, потеря веса [7].

Неокклюзионная мезентериальная ишемия (НОМИ) может встречаться у пациентов, находящихся в критических состояниях, с низким эффективным объемом кровообращения вследствие спазма брыжеечных артерий, в т.ч. при введении катехоламинов, а также абдоминального компартмент-синдрома — комплекса патологических изменений на фоне стойкого повышения внутрибрюшного давления, вызывающих развитие полиорганной недостаточности [8].

Мезентериальный венозный тромбоз составляет <10% случаев инфаркта кишечника. Он проявляется триадой Вирхова: замедлением кровотока, гиперкоагуляцией и сосудистым воспалением [2].

В настоящее время отсутствуют специфичные и чувствительные маркеры ОМИ [9]. Из используемых лабораторных методов о развитии ОМИ могут свидетельствовать лейкоцитоз $>20 \times 10^9/\text{л}$ [10] и значение соотношения нейтрофилов к лимфоцитам $>9,9$, которые обладают хорошей чувствительностью и специфичностью для ее диагностики (соответственно 74,3 и 82,9%) [11]. При ОМИ может наблюдаться повышение уровня амилазы вследствие проникновения ее из просвета тонкой кишки через скомпрометированную стенку и за счет трансперитонеальной абсорбции в лимфатическую систему и кровообращение. Еще одной возможной причиной гиперамилаземии у больных с ОМИ является острый ишемический панкреатит. Установлено, что при гипоперфузии тканей и клеточной гипоксии [12] значительно увеличивается уровень L-лактата. Но в данной патологической ситуации, несмотря на высокую концентрацию L-лактата в портальной крови, в системной циркуляции уровень L-лактата долгое время остается невысоким из-за эффективного метаболизма в печени. Все это затрудняет раннюю диагностику заболевания и способствует развитию необратимых изменений в кишечнике [4].

Среди перспективных маркеров наиболее приемлемым является определение концентрации в крови I-FABP (intestinal fatty acid-binding protein), α -глутатион-S-трансферазы, D-лактата, глюкаго-

ноподобного пептида-1. Раннее повышение сывороточного уровня биомаркёров происходит параллельно с развитием ишемии слизистой оболочки кишечника вследствие отсутствия их метаболизма в печени. Но все это нуждается в дальнейших клинических исследованиях [13].

Поскольку ни симптомы брыжеечной ишемии, ни результаты лабораторных исследований не являются специфическими для диагноза, важную роль в диагностике брыжеечной ишемии играет визуализация.

Основным методом в диагностике ОМИ с чувствительностью 96% и специфичностью 94% является МСКТ с артериальной и венозной ангиографией [14]. Она позволяет оценить перфузию и выявить сопутствующие изменения внутренних органов [15]. Характерными признаками ОМИ являются [5, 16]:

- умеренное (до 15 мм) утолщение стенки кишечника — наиболее распространенная, но неспецифическая находка, вызванная отеком, кровоизлиянием или бактериальной транслокацией. Подслизистые кровоизлияния могут вести к появлению асимметричных участков высокой плотности;

- симптом мишени или гало — патологическое накопление контрастного вещества слизистой оболочки кишечника, отек подслизистой основы. Данные изменения чаще встречаются при венозной ОМИ или при реперфузии при артериальной окклюзии и не коррелируют с тяжестью заболевания;

- трансмуральное накопление контрастного вещества с гиперинтенсивностью стенки свидетельствует о ее жизнеспособности и расценивается как позитивный прогностический признак. В свою очередь отсутствие контрастирования стенки указывает на прекращение артериального кровотока, которое в дальнейшем приведет к некрозу и перфорации;

- дефекты контрастирования в брыжеечных артериях и венах — это основные данные, которые указывают на эмболию или тромбоз в сосудах. Артериальные эмболы проявляются как дефекты контрастирования или обрыв интраваскулярного столба контраста. Часто вслед за артериальной окклюзией развивается вторичный венозный тромбоз, обусловленный стазом. В таких случаях отсутствует контрастирование брыжеечных вен в период времени >70 сек после инъекции контрастного вещества. Тромботические нарушения обычно проявляются в виде фиксированного сгустка в начальном отделе кальцифицированной стенозированной ВБА;

- истончение стенки в виде “пергаментной бумаги” происходит из-за потери тонуса вследствие разрушения мышечного слоя при артериальном поражении и свидетельствует о трансмуральном инфаркте;

- отек брыжейки и асцит являются неспецифическими признаками, вызванными ишемическим или реперфузионным повреждениями;
- шоковые надпочечники;
- утолщение и контрастирование листков брюшины и асцит могут являться признаками перитонита;

- уменьшение объема кровотока в системе воротной вены — сопровождается уменьшением калибра воротной вены и ее притоков;

- расширение просвета кишки и наличие уровней жидкости являются наиболее частыми находками при ОМИ, связанными с нарушением нормальной перистальтики;

- пузырьки газа в стенке кишки являются признаками трансмурального некроза, проникновения анаэробной флоры в комбинации с продуктами распада в кишечную стенку. В дальнейшем происходит его распространение по брыжеечным и воротным венам;

- свободный газ в брюшной полости служит признаком перфорации кишки вследствие трансмурального инфаркта.

Важно отметить, что МСКТ, выполненная в позднюю артериальную или раннюю портальную фазы контрастирования, может сопровождаться артефактами-псевдотромбами, симулирующими тромбоз брыжеечных вен из-за разницы во времени пассажа крови в разных ветвях брыжеечных сосудов и в селезеночной артерии. Нужно проявлять осторожность, чтобы не принять негомогенное контрастирование брыжеечной вены за дефект наполнения при ее тромбозе, если сканирование выполнено слишком рано или слишком поздно.

Считавшаяся ранее золотым стандартом для диагностики ОМИ мезентерикоангиография была отнесена к методам второй линии на основании ее инвазивной природы и отсутствия широкой доступности [4]. Ее основным преимуществом перед МСКТ является возможность оценки динамики кровотока при неокклюзионных поражениях. Характерными признаками НОМИ являются [17]:

- сужения в местах отхождения ветвей ВБА;
- расширенные и стенозированные участки мезентериальных артерий в виде “ленты сосисок”;
- спазм брыжеечных аркад;
- нарушение заполнения интрамуральных сосудов;

- рефлюкс контраста в брюшную аорту.

Магнитно-резонансная ангиография лучше всего подходит для диагностики хронической мезентериальной ишемии, поскольку в данном случае она обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Вследствие более длительного времени получения изображений и ограниченного пространственного разрешения при ОМИ применение ограничено [18].

Допплерсонографическое исследование может быть использовано для оценки проксимальных отделов сосудов с пиковыми систолическими скоростями >275 см/с в ВБА и 200 см/с в чревном стволе, что коррелирует с 70% стенозом в этих сосудах. Тем не менее, точность ультразвуковых данных сильно зависит от оператора, толщины передней брюшной стенки, пневматизации петель кишечника и в диагностике ОМИ не всегда информативна [19]. Обзорная рентгенография брюшной полости имеет низкую чувствительность и специфичность в диагностике ОМИ до развития перфорации кишечника [6].

При подозрении на ОМИ параллельно с диагностическими мероприятиями проводится консервативное лечение, включающее [20, 21]:

- исключение энтерального питания;
- назогастральную декомпрессию;
- непрерывную внутривенную инфузию нефракционированного гепарина 20000-40000 МЕ/сут.;
- назначение антибиотиков широкого спектра действия: цефалоспоринов III-IV поколения или фторхинолонов II-III поколения в сочетании с метронидазолом, карбапенемы;
- инфузионную терапию до нормализации висцеральной перфузии и электролитного баланса.

Чаще всего ОМИ диагностируется в стадию необратимых изменений и появления клиники перитонита, что обуславливает высокую летальность. Избежать ее поможет ранняя диагностика и выполнение реваскуляризации.

Открытые вмешательства предусматривают эмболэктомию, пластiku артерии заплатой, а также шунтирование ВБА [22]. При невозможности аорто-мезентериального шунтирования вследствие кальциноза стенки аорты выполняется ретроградное подвздошно-мезентериальное шунтирование [23]. В качестве шунта в условиях бактериального загрязнения следует рассмотреть большую подкожную вену [4].

Для осуществления эндovаскулярной реваскуляризации при ОМИ используется бедренный и плечевой доступ. Последний предпочтительнее при наличии острого угла между аортой и ВБА или при кальцинозе ее устья. При невозможности чрескожного доступа, после пункции ствола или крупных ветвей ВБА через окклюзию в аорту проводится проводник [24]. Для избежание дистальной эмболии при наличии свежего тромба ВБА зажимается дистально. Проводник в аорте захватывается с помощью ловушки, проведенной через плечевой или бедренный доступ, и вытягивается. Антеградно заводится катетер и выполняется стентирование. Кровотечение в месте доступа ВБА останавливается путем компрессии или наложением швов.

В зависимости от варианта поражения применяются [25, 26]:

- аспирационная эмболэктомия;
- местный тромболизис;
- ангиопластика и стентирование.

Для эндovаскулярного лечения НОМИ применяется селективное введение в ВБА сосудорасширяющих и спазмолитических средств, чаще всего раствора папаверина гидрохлорида со скоростью 30-60 мг/ч в течение 24-72 ч. Открытое хирургическое восстановление кровотока при НОМИ не требуется [4].

Пациентам после успешной эндovаскулярной реканализации брыжеечных артерий может потребоваться осмотр кишечника посредством лапароскопии или лапаротомии.

У больных с явлениями перитонита, вызванными инфарктом кишечника, выполняется экстренная лапаротомия с резекцией его некротизированного участка. При сомнении в жизнеспособности оставшихся отделов кишечника первичный анастомоз не накладывается, а используется стратегия "Damage control". В данной ситуации для уменьшения зоны некроза следует также рассмотреть вопрос о реваскуляризации кишки [27].

Сообщается, что вероятность реокклюзии стента составляет 36% в течение 29 мес. [28]. Риск летального исхода при окклюзии стента после устранения ОМИ выше, чем при хронической мезентериальной ишемии из-за менее развитого коллатерального кровообращения и достигает 50% [4]. В связи с этим рекомендуется динамическое наблюдение посредством допплерсонографии или МСКТ каждые 6 мес. в течение первого года, а затем ежегодно [29].

Заключение

Улучшение лечения больных с ОМИ основывается на скорейшем эндovаскулярном восстановлении кровотока. В случае начала появления необратимых изменений, возобновление перфузии позволит уменьшить зону их распространения. Это осуществимо при ранней диагностике с использованием МСКТ. В то же время возникают трудности в определении ранних показаний для ее проведения. Разработка алгоритма, включающего стратификацию риска развития ОМИ у больных, перенесших кардиохирургические вмешательства, и поиск маркеров ишемии кишки снижает высокую летальность, характерную для этого осложнения.

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

Литература/References

1. Mothes H, Koeppen J, Bayer O, et al. Acute mesenteric ischemia following cardiovascular surgery — A nested case-control study. *Int J Surg.* 2016;26:79-85. doi:10.1016/j.ijsu.2015.12.066.
2. Acosta S. Mesenteric ischemia. *Curr Opin Crit Care.* 2015;21(2):171-8. doi:10.1097/MCC.00000000000000189.
3. Kärkkäinen JM, Acosta S. Acute mesenteric ischemia (part I) — incidence, etiologies, and how to improve early diagnosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2017;31:15-25. doi:10.1016/j.bpg.2016.10.018.
4. Björck M, Koelmay M, Acosta S, et al. Editor's Choice Management of the Diseases of Mesenteric Arteries and Veins Clinical Practice Guidelines of the European Society of Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017;53:460-510. doi:10.1016/j.ejvs.2017.01.010.
5. Kanasaki S, Furukawa A, Fumoto K, et al. Acute Mesenteric Ischemia: Multidetector CT Findings and Endovascular Management. *Radiographics.* 2018;38(3):945-61. doi:10.1148/rg.2018170163.
6. Bala M, Kashuk J, Moore EE, et al. Acute mesenteric ischemia: guidelines of the World Society of Emergency Surgery. *World J Emerg Surg.* 2017;12:38. doi:10.1186/s13017-017-0150-5.
7. Björnsson S, Resch T, Acosta S. Symptomatic mesenteric atherosclerotic disease—lessons learned from the diagnostic workup. *J Gastrointest Surg.* 2013;17(5):973-80. doi:10.1007/s11605-013-2139-z.
8. Lim JY, Kim JB, Jung SH, et al. Risk factor analysis for nonocclusive mesenteric ischemia following cardiac surgery: A case-control study. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(37):e8029. doi:10.1097/MD.0000000000000829.
9. Emile SH. Predictive Factors for Intestinal Transmural Necrosis in Patients with Acute Mesenteric Ischemia. *World J Surg.* 2018; 42:2364-72. doi:10.1007/s00268-018-4503-3.
10. Montagnana M, Danese E, Lippi G. Biochemical markers of acute intestinal ischemia: possibilities and limitations. *Ann Transl Med.* 2018;6(17):341. doi:10.21037/atm.2018.07.22.
11. Aktimur R, Cetinkunar S, Yıldırım K, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a diagnostic biomarker for the diagnosis of acute mesenteric ischemia. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2016;42(3):363-8. doi:10.1007/s00068-015-0546-4.
12. Peoc'h K, Nuzzo A, Guedj K, et al. Diagnosis biomarkers in acute intestinal ischemic injury: so close, yet so far. *Clin Chem Lab Med.* 2018;56(3):373-85. doi:10.1515/cclm-2017-0291.
13. Treskes N, Prseoon AM, van Zanten ARH. Diagnostic accuracy of novel serological biomarkers to detect acute mesenteric ischemia: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med.* 2017;12(6):821-836. doi:10.1007/s11739-017-1668-y.
14. Oliva IB, Davarpanah AH, Rybicki FJ, et al. ACR Appropriateness Criteria (R) imaging of mesenteric ischemia. *Abdom Imaging.* 2013;38:714-9. doi:10.1007/s00261-012-9975-2.
15. Olson MC, Fletcher JG, Nagpal P, et al. Mesenteric ischemia: what the radiologist needs to know. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2019;9:74-87. doi:10.21037/cdt.2018.09.06
16. Dubrova SE, Stashuk GA. Computed tomography in the diagnosis of acute mesenteric ischemia. *Clinical gerontology.* 2015;7-8:16-20. (In Russ) Дуброва С. Э., Сташук Г. А. Компьютерная томография в диагностике острой мезентериальной ишемии. Клиническая геронтология. 2015;7-8:16-20.
17. Trompeter M, Brazda T, Remy CT, et al. Nonocclusive mesenteric ischemia: etiology, diagnosis, and interventional therapy. *Eur Radiol.* 2002;12(5):1179-87. doi:10.1007/s00330-001-1220-2.
18. Hagspiel KD, Flors L, Hanley M, et al. Computed tomography angiography and magnetic resonance angiography imaging of the mesenteric vasculature. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2015;18:2-13. doi:10.1053/j.tvir.2014.12.002.
19. Bobadilla JL. Mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am.* 2013;93:925-40. doi:10.1016/j.suc.2013.04.002.
20. Belov DV, Garbuzenko DV, Milievskaya EB, et al. Early abdominal complications after coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass: diagnosis and treatment. *Bulletin NTSSSH them. A. N. Bakuleva RAMS. Cardiovascular diseases.* 2019;4:305-12. (In Russ) Белов Д. В., Гарбузенко Д. В., Милиевская Е. Б. и др. Ранние абдоминальные осложнения после коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения: диагностика и лечение. Бюллетень НЦСХ им. А. Н. Бакулева РАМС. Сердечно-сосудистые заболевания. 2019;4:305-12. doi:10.24022/1810-0694-2019-20-4-305-312.
21. Tilsed JV, Casamassima A, Kurihara H, et al. ESTES guidelines: acute mesenteric ischaemia. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2016;42(2):253-70. doi:10.1007/s00068-016-0634-0.
22. Duran M, Pohl E, Grabitz K, et al. The importance of open emergency surgery in the treatment of acute mesenteric ischemia. *World J Emerg Surg.* 2015;10:45. doi:10.1186/s13017-015-0041-6.
23. Mastoraki A, Mastoraki S, Tziava E, et al. Mesenteric ischemia: Pathogenesis and challenging diagnostic and therapeutic modalities. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2016;7(1):125-30. doi:10.4291/wjgp.v7.i1.125.
24. Chen Y, Zhu J, Ma Z, et al. Hybrid technique to treat superior mesenteric artery occlusion in patients with acute mesenteric ischemia. *Exp Ther Med.* 2015;9(6):2359-63. doi:10.3892/etm.2015.2413.
25. Raupach J, Lojk M, Chovanec V, et al. Endovascular management of acute embolic occlusion of the superior mesenteric artery: a 12-year single-centre experience. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2016;39(2):195-203. doi:10.1007/s00270-015-1156-6.
26. Choi KS, Kim JD, Kim HC, et al. Percutaneous aspiration embolectomy using guiding catheter for the superior mesenteric artery embolism. *Korean J Radiol.* 2015;16(4):736-43. doi:10.3348/kjr.2015.16.4.736.
27. Suzuki T, Murata S, Tsunoyama T, et al. Recanalization using direct stenting before bowel resection for acute-on-chronic superior mesenteric artery occlusion: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2020;68:92-5. doi:10.1016/j.ijscr.2020.02.040.
28. Tallarita T, Oderich GS, Macedo TA, et al. Reinterventions for stent restenosis in patients treated for atherosclerotic mesenteric artery disease. *J Vasc Surg.* 2011;54(5):1422-9. doi:10.1016/j.jvs.2011.06.002.
29. Sharafuddin MJ, Nicholson RM, Kresowik TF, et al. Endovascular recanalization of total occlusions of the mesenteric and celiac arteries. *J Vasc Surg.* 2012;55(6):1674-81. doi:10.1016/j.jvs.2011.12.013.

Эффективность и безопасность фармакотерапии послеоперационной боли в кардиохирургии

Сычев Д. А.¹, Морозова Т. Е.², Шацкий Д. А.², Ших Е. В.²

¹ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России. Москва;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Москва, Россия

Интраоперационная травматизация анатомических структур с формированием стернотомной раны неизбежно сопровождается появлением послеоперационного болевого синдрома, что оказывает негативное влияние на течение послеоперационного периода и прогноз пациентов. На сегодняшний день болью умеренной и высокой интенсивности страдают не менее половины пациентов в раннем послеоперационном периоде после кардиохирургических вмешательств. Неадекватное обезболивание в раннем послеоперационном периоде может приводить к хронизации болевых ощущений, существенно снижающих качество жизни пациентов. Концепция мультимодальной анальгезии с применением обезболивающих препаратов различных групп является приоритетной, эффективной и безопасной методикой как после кардиохирургических вмешательств, так и в других областях хирургии. Текущая обзорная статья посвящена анализу эффективности и безопасности различных групп лекарственных препаратов для послеоперационного обезболивания в кардиохирургии.

Ключевые слова: болевой синдром, послеоперационное обезболивание, кардиохирургия, мультимодальная анальгезия, фармакогенетика.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки ведущих научных школ Российской Федерации, номер НШ-2698.2020.7, тема “Фармакогенетический подход к персонализации послеоперационного обезболивания”.

Поступила 10/09/2020

Рецензия получена 09/11/2020

Принята к публикации 21/12/2020



Для цитирования: Сычев Д. А., Морозова Т. Е., Шацкий Д. А., Ших Е. В. Эффективность и безопасность фармакотерапии послеоперационной боли в кардиохирургии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(3):2683. doi:10.15829/1728-8800-2021-2683

Efficiency and safety of pharmacotherapy for postoperative pain in cardiac surgery

Sychev D. A.¹, Morozova T. E.², Shatskiy D. A.², Shikh E. V.²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Moscow; ²I. M. Sechenov First Moscow State University. Moscow, Russia

Intraoperative injury with the formation of a sternotomy wound is inevitably accompanied by postoperative pain, which has a negative effect on the postoperative period and prognosis of patients. Today, moderate and severe pain affects at least half of patients in the early postoperative period after cardiac surgery. Inadequate pain relief in the early postoperative period can lead to chronic pain, which significantly reduces the quality of life of patients. The concept of multimodal analgesia with different painkillers is a priority, effective and safe technique both after cardiac surgery and in other areas of surgery. The current review article is devoted to the analysis of efficacy and safety of various drug groups for postoperative pain relief in cardiac surgery.

Keywords: pain syndrome, postoperative pain relief, cardiac surgery, multimodal analgesia, pharmacogenetics.

Relationships and Activities. This study was supported by a Russian Federation President grant for state support of leading scientific schools of the Russian Federation № SS-2698.2020.7

(Pharmacogenetic approach to personalization of postoperative pain relief).

Sychev D. A. ORCID: 0000-0002-4496-3680, Morozova T. E. ORCID: 0000-0002-3748-8180, Shatskiy D. A.* ORCID: 0000-0002-2068-2470, Shikh E. V. ORCID: 0000-0001-6589-7654.

*Corresponding author: dmshatsk@gmail.com, klinfarma@mail.ru

Received: 10/09/2020

Revision Received: 09/11/2020

Accepted: 21/12/2020

For citation: Sychev D. A., Morozova T. E., Shatskiy D. A., Shikh E. V. Efficiency and safety of pharmacotherapy for postoperative pain in cardiac surgery. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(3):2683. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2683

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: dmshatsk@gmail.com, klinfarma@mail.ru

Тел.: +7 (965) 145-69-25

[Сычев Д. А. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии, ректор, ORCID: 0000-0002-4496-3680, Морозова Т. Е. — д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних института клинической медицины, зав. кафедрой общей врачебной практики института профессионального образования, ORCID: 0000-0002-3748-8180, Шацкий Д. А.* — аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней института клинической медицины, ORCID: 0000-0002-2068-2470, Ших Е. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней института клинической медицины, ORCID: 0000-0001-6589-7654].

БС — болевой синдром, ВАШ — визуально-аналоговая шкала, в/в — внутривенно(-ое), ДИ — доверительный интервал, ММА — мультимодальная анальгезия, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ЦНС — центральная нервная система, ЦРШ — цифровая рейтинговая шкала.

Введение

Большинство кардиохирургических операций в настоящее время по-прежнему осуществляются путем выполнения срединной стернотомии. Интраоперационная травматизация ряда анатомических структур с формированием стернотомной раны неизбежно сопровождается появлением послеоперационного болевого синдрома (БС). Неадекватная оценка и, как следствие, неэффективное послеоперационное обезболивание зачастую приводят к ряду последствий, оказывающих негативное влияние на течение послеоперационного периода и прогноз пациентов, а также к хронизации БС. Несмотря на появление новых анальгетиков с различным механизмом действия и множество вариантов путей введения обезболивающих препаратов, проблема эффективности послеоперационного обезболивания сохраняется.

Актуальность

Хроническая послеоперационная боль, включеная в новую версию Международной классификации болезней (МКБ-11), безусловно, свидетельствует о наличии в послеоперационном периоде у целой когорты больных неадекватно купированного БС, что сопровождается значительным ухудшением качества жизни.

Послеоперационная боль — часто встречающееся явление в различных областях хирургии. Зарубежные регистры и ряд систематических обзоров свидетельствуют о высокой распространенности БС в послеоперационном периоде. Боль средней интенсивности встречается у трети пациентов в послеоперационном периоде, а у 10% отмечается БС высокой интенсивности [1]. По данным систематического обзора Gregory J, et al. (2016), в который было включено 14 исследований, послеоперационный БС встречается, в среднем, у половины пациентов после хирургических вмешательств; при этом частота возникновения боли высокой интенсивности >65 мм по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и/или 7 баллов по цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ) достигает 35% [2].

Послеоперационный БС в кардиохирургии встречается не менее часто, чем в других областях хирургии. По данным Choinière M, et al. (2014) у 40,1% пациентов после кардиохирургических вмешательств БС сохраняется в течение 3 мес. [3]. В первые 6 мес. после хирургического вмешательства болевые ощущения в области послеоперационной раны отмечаются у более трети больных (37%) и сохраняются в течение двух лет у 17% пациентов [4].

Особого внимания заслуживает наличие БС у детей после кардиохирургических вмешательств. По данным Lauridsen MH, et al. (2014) у 21% детей

отмечается наличие БС в раннем послеоперационном периоде [5]. При этом формирование хронического БС встречается спустя 12 мес. после оперативного вмешательства у >10% детей и сохраняется спустя 5 лет у 3% детей [6].

Вышеперечисленные факторы указывают на необходимость поиска новых методов повышения эффективности и безопасности обезболивания в послеоперационном периоде у больных, перенесших кардиохирургические вмешательства. В настоящем обзоре представлены данные об особенностях эффективности и безопасности обезболивающих препаратов различных фармакологических групп, использующихся в кардиохирургии, а также рассмотрены фармакогенетические особенности их применения.

Целью обзора является анализ результатов зарубежных и отечественных исследований по выбору послеоперационного обезболивания у больных после кардиохирургических вмешательств и определение перспектив дальнейшего изучения этого направления.

Методологические подходы

В текущий обзор отбирали отечественные и зарубежные статьи (оригинальные исследования, систематические обзоры, метаанализ), затрагивающие патогенетические, клинико-фармакологические и диагностические аспекты послеоперационного обезболивания у больных, перенесших кардиохирургические вмешательства. Поиск литературы осуществлялся с помощью медицинских компьютерных баз данных: EMBASE, MEDLINE, eLIBRARY. В обзор включали исследования с оценкой эффективности и безопасности терапии послеоперационной боли препаратами различных фармакологических групп и их комбинациями, исследования с оценкой диагностической эффективности методик и шкал для оценки послеоперационного обезболивания у больных хирургического профиля, работы с оценкой влияния фармакогенетических факторов на эффективность и безопасность обезболивания. В обзор также включались работы, отражающие общепринятые и современные представления о механизмах развития послеоперационного БС.

Поиск научной литературы осуществлялся по следующим ключевым словам: кардиохирургия, послеоперационное обезболивание, фармакогенетика, cardiac surgery, postoperative pain management, pharmacogenetics.

Результаты

Для обзора были отобраны 34 научные работы. В соответствии с вышеуказанными критериями

поиска в анализ были включены 25 исследований, посвященных фармакотерапии послеоперационной боли и фармакогенетическим аспектам применения обезболивающих препаратов, 7 исследований, затрагивающих диагностические аспекты обезболивания, и 2 работы, посвященные патофизиологическим механизмам БС. В обзор включены результаты крупных метаанализов и небольших ретроспективных исследований.

Механизмы развития послеоперационного БС

Острый послеоперационный БС представляет собой сложную нейрофизиологическую реакцию, в которой задействованы различные структуры периферической и центральной нервной системы (ЦНС), возникающую в результате интраоперационной травматизации поверхностных и глубоких тканей в области вмешательства. Общеизвестно, что к ключевым медиаторам, обуславливающим формирование ноцицептивного ответа периферического звена нервной системы, относятся лейкотриены, простагландины, кинины и ряд других соединений. Вовлечение ЦНС по принципу центральной сенситизации обусловлено деполяризацией мембран нейронов задних рогов спинного мозга за счет реализации механизмов возбуждающей глутаматной нейротрансмиссии [7].

Хронизация послеоперационной боли является следствием дисфункции ноцицептивной системы. Одним из ключевых механизмов развития хронического БС является снижение порога возбудимости нейронов ЦНС. Кроме того, не исключается роль поврежденных нервных волокон, а также утрата ряда тормозных интернейронов задних рогов спинного мозга, что в совокупности приводит к упрощению передачи ноцицептивных сигналов [8].

Принципы оценки адекватного послеоперационного обезболивания

Неотъемлемым звеном адекватной послеоперационной анальгезии является оценка выраженности БС [9]. Сложность объективной оценки интенсивности БС очевидна, однако существующие шкалы и опросники позволяют определять адекватность анальгезии даже у пациентов, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии [10-12]. Согласно актуальным рекомендациям Федерации анестезиологов и реаниматологов по послеоперационному обезболиванию от 2019г, оценку интенсивности боли следует осуществлять не реже 4 раз в час на начальном этапе послеоперационного периода, а периодичность оценки в профильных хирургических отделениях должна составлять не <3 раз в день с помощью ВАШ или ЦРШ [13]. При этом максимально допустимая интенсивность боли по ЦРШ не должна превышать 3 баллов в покое и 4 баллов при движении и покашливании.

Стоит учитывать, что на результаты оценки БС после кардиохирургических вмешательств мо-

гут влиять различные факторы. Помимо индивидуального болевого порога, пола и генетических особенностей пациента, наличия сопутствующих заболеваний, комплаэнса, типа наркоза, на результат выявленной интенсивности боли может влиять и пол оценивающего медицинского персонала. Так, в исследовании Meyer-Frießem CH, et al. (2019) было продемонстрировано, что пациенты после кардиохирургических вмешательств сообщали о менее высокой интенсивности боли медицинскому персоналу мужского пола — 3,4 балла и 2,4 балла по шкале ЦРШ, соответственно ($p=0,000$) [14]. Интенсивность боли зависит как от локализации послеоперационной раны, так и от конкретного дня послеоперационной периода. По данным Roca J, et al. (2017) наибольшая интенсивность болей в первые дни послеоперационного периода отмечается в области стернотомии, а на 4-6 сут. послеоперационного периода наибольшая интенсивность отмечается после сафенэктомии в области послеоперационной раны [15].

Клинические рекомендации

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации кардиоторакальной хирургии по послеоперационному ведению пациентов кардиохирургического профиля, а также рекомендациям Федерации анестезиологов и реаниматологов по послеоперационному обезболиванию, внутривенное (в/в) введение опиоидных анальгетиков является “золотым стандартом” послеоперационного обезболивания в отделениях реанимации и интенсивной терапии [13, 16]. Применение парацетамола также является эффективным, безопасным и сопровождается снижением потребности в опиоидах [13, 16]. Допускается использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) у пациентов без наличия противопоказаний и с низким риском острого почечного повреждения (диклофенак, кетопрофен, кеторолак, дескетопрофен и др.) за исключением группы ингибиторов циклооксигеназы-2 (целекоксиб, рофекоксиб) [13, 16]. Однако, с учетом эпидемиологических особенностей и распространенностью БС в послеоперационном периоде, поиск новых методик послеоперационного обезболивания сохраняет свою актуальность.

На сегодняшний день мультимодальная анальгезия (ММА) является общепринятым стандартом послеоперационного обезболивания, предусматривающим использование комбинации анальгетиков различных групп, а также методов их введения [13, 16]. Известно, что у пациентов после кардиохирургических операций применение MMA сопровождается более высокой эффективностью обезболивания и меньшей частотой послеоперационных осложнений. По данным Rafiq S, et al. (2014) в исследуемой группе пациентов ($n=90$) с применени-

ем ММА по сравнению с группой контроля ($n=90$), в которой обезболивание осуществлялось с применением морфина, отмечалась меньшая частота инфаркта миокарда (1 и 2 эпизода, соответственно, инсульта (0 и 3 эпизода, соответственно), желудочно-кишечного кровотечения (0 и 1 эпизод, соответственно), а также более низкая летальность (1 и 2 исхода, соответственно) [17].

Опиоидные анальгетики

Несмотря на эффективность и предпочтительный вариант анальгезии в/в опиоидами (промедол, морфин, трамадол) согласно актуальным клиническим рекомендациям, использование этой группы препаратов, по-прежнему, сопряжено с рядом побочных эффектов, что может ограничивать их применение в клинической практике. Концепция опиоид-сберегающих технологий в виде комбинации с другими анальгетиками в настоящее время является приоритетной ввиду риска общеизвестных опиоид-индуцированных побочных эффектов.

Как известно, опиоидные анальгетики увеличивают активность тормозных нейронов в стволе головного мозга, что может приводить к угнетению дыхания. Обезболивание пациентов с использованием опиоидных анальгетиков должно сопровождаться тщательным мониторингом функции дыхания. По данным Lee LA, et al. (2015) 97% летальных исходов, вызванных опиоид-индуцированным угнетением дыхания, потенциально предотвратимы и являются следствием неадекватного мониторинга [18].

Одной из ключевых особенностей применения опиоидных анальгетиков является режим дозирования. По данным метаанализа Rong LQ, et al. (2019) выявлено, что при использовании низких доз короткодействующих и длительнодействующих опиоидов (морфина <2 мг/кг, фентанила <20 мкг/кг и ремифентанила <1,7 мг/кг), длительность пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии и в стационаре не отличается от длительности при использовании высоких доз, составляет -0,02 (95% доверительный интервал (ДИ): -0,15-0,11) ($p=0,74$) и является предпочтительным у пациентов после кардиохирургических вмешательств [19].

Стоит отметить, что зарубежный опыт применения опиоидов в амбулаторном звене, также указывает на необходимость минимизации их применения. В американском исследовании Brown CR, et al. (2020) продемонстрировано, что у 10,2% пациентов отмечается последующий прием опиоидных анальгетиков в течение 3 мес. после аортокоронарного шунтирования, а у 8,1% после протезирования клапанов сердца ($p=0,01$). При этом в случае, если пациентам при выписке из стационара назначались пероральные опиоиды в дозе, эквивалентной 300 мг морфина, риск повторного приема опиоидов был значительно выше, чем при назначении более низких доз [20].

Известно, что индивидуальные особенности фармакодинамики и фармакокинетики опиоидных анальгетиков могут быть обусловлены наличием генетических полиморфизмов. Так, согласно Kirchheimer J, et al. (2008), у пациентов с полиморфизмом гена печеночного изофермента CYP2D6 — ультрабыстрых метаболизаторов, по сравнению с нормальными метаболизаторами, отмечалось повышение плазменной концентрации активных метаболитов трамадола — 65 ± 17 vs 51 ± 12 мг/л, соответственно ($p=0,005$). Почти у половины (46%) пациентов — ультрабыстрых метаболизаторов — отмечалось появление тошноты, по сравнению с 9% в группе нормальных метаболизаторов [21]. Кроме того, в исследовании Chou WY, et al. (2006) продемонстрировано, что полиморфизм гена μ -опиоидного рецептора (A118G) также вовлечен в формирование ответа на анальгезию морфином. Действительно у гомозигот G118 с генотипом GG потребность в обезболивании морфином оказалась выше, чем у гетерозигот AG и гомозигот AA — $40,4\pm22,0$, $25,6\pm11,7$ и $25,3\pm15,5$ мг, соответственно ($p=0,03$) [22].

Вышеперечисленные особенности безопасности применения опиоидов, безусловно, свидетельствуют о необходимости тщательного наблюдения пациентов при назначении наркотических анальгетиков.

Парацетамол

Обезболивающий эффект парацетамола (ацетаминофена), обусловленный ингибицированием циклооксигеназы-3 и подавлением образования провоспалительных цитокинов, позволяет применять его с целью послеоперационного обезболивания, в т.ч. у детей [23].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании выявлено, что применение парацетамола в максимальной дозе 4 г/сут. в комбинации с опиоидными анальгетиками сопровождается снижением интенсивности БС у больных после кардиохирургических вмешательств на 0,9 баллов по ЦРШ ($p<0,01$) [24]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Subramaniam B, et al. (2019) продемонстрировали, что после кардиохирургических вмешательств комбинация парацетамола в дозе 4 г/сут. в/в с наркотическими анальгетиками уменьшает частоту развития послеоперационного делирия — 10% в группе парацетамола vs 28% в группе плацебо ($p<0,01$) [25]. В исследовании Allen KB, et al. (2018) отмечено, что в/в применение ацетаминофена в комбинации с наркотическими анальгетиками также снижало потребность в опиоидах и длительность пребывания в стационаре при транскатетерном протезировании аортального клапана — 5 vs 7 сут., соответственно ($p=0,007$) [26]. Кроме того, по данным Almoghrabi OA, et al. (2020) у больных после кардио-

хирургических вмешательств применение парацетамола в дозе 4–8 г/сут. в/в в комбинации с в/в опиоидами снижало частоту послеоперационной фибрillation предсердий (7 vs 24,6%, p=0,009), тошноты и рвоты (8,9 vs 32,3%, p=0,002) [27]. Парацетамол также остается одним из анальгетиков “выбора” для послеоперационного обезболивания в кардиохирургии у детей. Согласно исследованию Van Driest SL, et al. (2018) острое почечное повреждение у детей после кардиохирургических вмешательств наблюдалось реже при применении более высоких доз парацетамола в раннем послеоперационном периоде — 78 vs 47 мг/кг, соответственно (p<0,01) [28].

Стоит отметить, что эффективность обезболивания парацетамолом также зависит от наличия полиморфизмов ряда генов. По данным рандомизированного контролируемого исследования Pickering G, et al. (2020) отмечено, что наличие полиморфизмов гена ванилоидных рецепторов (*TRPV1*), а также генов, кодирующих ферменты, участвующие в метаболизме парацетамола — глюкуронилтрансферазы (*UGT*) и сульфотрансферазы (*SULT1A1*), влияет на эффективность обезболивания парацетамолом. У 17 здоровых добровольцев с генотипами *TRPV1 GG* (p=0,049), *UGT 2B15* с наличием аллеля G (p=0,048) и *SULT1A1* с наличием аллеля A (p=0,04) отмечалось снижение болевого порога (-309±281 кПа/мин) при обезболивании парацетамолом в teste с алгезиметром Вон Фрея [29].

НПВП

НПВП, механизм которых связан с ингибиением циклооксигеназы, по-прежнему являются одними из ключевых препаратов для послеоперационного обезболивания в кардиохирургии ввиду их доступности, эффективности, безопасности и удобства применения [16].

По данным метаанализа Bainbridge D, et al. (2006), включившем 1065 пациентов, анальгезия НПВП сопровождается снижением интенсивности БС в среднем на 0,91 балла по шкале ВАШ (95% ДИ: -1,48-0,34), а также снижает потребность больных кардиохирургического профиля в наркотических анальгетиках в среднем на 7,67 мг эквивалентной дозы морфина (95% ДИ: -8,97-6,38) [30]. Согласно Engoren MC, et al. (2007), у пациентов после аортокоронарного шунтирования, обезболивание которых осуществлялось с помощью кеторолака, отмечалось снижение послеоперационной летальности до 1% по сравнению с 5% в контрольной группе (p=0,01) [31].

Стоить отметить, что обезболивающий эффект НПВП является дозозависимым. По данным Eljezi V, et al. (2017) применение кетопрофена только в больших дозах (0,5 мг/кг в/в 4 раза/сут.) достоверно снижало интенсивность БС у пациентов после кардиохирургических вмешательств (p<0,0001). При этом

более низкие дозы кетопрофена интенсивности боли не снижали [32].

Альтернативные пути введения НПВП также описаны в зарубежной литературе. В исследовании Dhawan N, et al. (2009) применение ректальных суппозиториев в дозе 100 мг/сут. уменьшало интенсивность БС на 15 мм по шкале ВАШ в первые 12 ч после эктубации, а также снижало потребность у больных после аортокоронарного шунтирования в дозе трамадола — 92,5±33,5 vs 157,5±63,4 мг/сут. (p=0,002) [33].

Особый интерес представляет исследование Sevuk U, et al. (2015), в котором было продемонстрировано влияние послеоперационного обезболивания диклофенаком на развитие постперикардиотомного синдрома. В исследуемой группе (n=100) после кардиохирургических вмешательств пациенты получали диклофенак в дозе 50 мг ежедневно 3 раза/сут. с первого дня послеоперационного периода до выписки из стационара. У больных, анальгезия которых осуществлялась с помощью диклофенака, частота постперикардиотомного синдрома была ниже по сравнению с группой контроля — 20 и 43%, соответственно (p<0,001), а ниже была и частота перикардиального выпота — 15 и 30%, соответственно (p=0,01) [34].

Несмотря на возрастные ограничения применения НПВП, эффективность и безопасность этой группы препаратов продемонстрирована в зарубежных источниках и у детей. По данным Savva DA, et al. (2019) при анальгезии кеторолаком у детей после кардиохирургических вмешательств в возрасте от 1 мес. до 18 лет отмечалось статистически значимое снижение интенсивности БС по шкале FLACC (Face, Legs, Activity, Cry, Consolability — лицо, ноги, активность, крик, утешительность) (0-2 балла, p=0,003) в течение первых 24 ч послеоперационного периода, а также снижение потребности в морфине (p<0,001) [35].

Метabolizm ряда НПВП зависит от генетических особенностей, что также может влиять на эффективность послеоперационного обезболивания. По данным Calvo AM, et al. (2017), у медленных метаболизаторов с генетическим полиморфизмом CYP2C8*3 и CYP2C9*1/*3 и 3/*3 отмечалась меньшая потребность в пироксикаме после хирургических вмешательств [36].

Противосудорожные препараты

В настоящее время антikonвульсанты для обезболивания в послеоперационном периоде у пациентов кардиохирургического профиля применяются сравнительно редко, однако по-прежнему о них упоминается в актуальных клинических рекомендациях [16]. По данным Anwar S, et al. (2019) послеоперационное обезболивание прегабалином в дозе 150 мг 2 раза/сут. в течение 2-х нед. послеоперационного периода в режиме монотерапии и в комбинации

с кетамином приводило к снижению интенсивности БС у пациентов через 3 и 6 мес. после кардиохирургических вмешательств по сравнению с группой контроля, в которой проводилось обезболивание парацетамолом. Так, БС через 3 мес. после оперативного вмешательства сохранялся у 6% пациентов в группе препабалина, у 2% пациентов в группе с назначением комбинации препабалина и кетамина по сравнению с группой контроля — 34% ($p<0,0001$). А через 6 мес. после операции частота БС составила 6, 0 и 28% в группах препабалина, комбинации препабалина и кетамина и в группе контроля, соответственно ($p<0,0001$) [37].

В исследовании Rapchuk IL, et al. (2010) было показано, что применение антikonвульсантов для послеоперационного обезболивания неэффективно. Премедикация и послеоперационное обезболивание габапентином в дозе 1200 мг/сут. в течение первых сут. послеоперационного периода по сравнению с плацебо не приводили к снижению интенсивности БС — 5 и 5 баллов по шкале ВАШ, соответственно ($p=0,51$) и не уменьшали потребности в фентаниле по сравнению с плацебо у пациентов после кардиохирургических вмешательств [38]. Таким образом, эффективность и безопасность антikonвульсантов для послеоперационного обезболивания у больных после кардиохирургических вмешательств напрямую зависит от конкретного класса антikonвульсанта, дозы, наличия нейропатического компонента боли и может применяться у ограниченной когорты больных в рамках ММА.

Регионарная анальгезия

Среди методов регионарной анальгезии на сегодняшний день в кардиохирургии рекомендовано применение эпидуральной анальгезии и паравертебральных блокад с местными анестетиками, механизм действия которых основан на блокаде натриевых каналов и препятствии генерации потенциала действия нейрональных клеток.

В систематическом обзоре Yeung JH, et al. (2016), включившем 14 исследований и 698 пациентов, было продемонстрировано, что эпидуральная анальгезия и паравертебральные блокады уменьшают интенсивность БС после торакотомных оперативных вмешательств и редко сопровождаются выраженным побочными эффектами. При этом достоверных различий между частотой развития гипотензии, тошноты, рвоты, кожного зуда, задержки мочи, а также смертностью в течение 30 сут. после операции и длительностью пребывания в стационаре между двумя методиками не обнаружено [39].

По данным метаанализа Landoni G, et al. (2015) послеоперационное обезболивание с использованием эпидуральной анальгезии уменьшает смертность от различных причин, которая составляет 1,9% по сравнению с 3,3% в группе контроля

($p=0,003$), и сопряжено с редкой частотой развития эпидуральной гематомы — 1:3552 у больных после кардиохирургических вмешательств [40].

Заключение

Современные принципы послеоперационного обезболивания в кардиохирургии основаны на применении анальгетиков различных групп с целью минимизации назначения опиоидов, которые по-прежнему являются наиболее эффективным и безопасным методом обезболивания, наряду с парацетамолом. Применение НПВП, антikonвульсантов и местных анестетиков также является эффективным и безопасным, активно изучается в зарубежной литературе, но их клиническое применение чаще рассматривается в контексте ММА. Мульти-модальный подход к послеоперационному обезболиванию в кардиохирургии обеспечивает снижение риска послеоперационных осложнений, сокращение длительности пребывания в стационаре и хронизации болевых ощущений. По результатам представленного обзора выявлено, что эффективность послеоперационной анальгезии зависит как от метода обезболивания, выбора комбинации лекарственных препаратов, генетических особенностей пациента, так и от регулярности оценки интенсивности боли при оказании стационарной помощи.

Выбор конкретного метода послеоперационного обезболивания требует персонализированного подхода с учетом как технических особенностей оперативного вмешательства, так и индивидуальных особенностей пациента. По результатам проведенного анализа зарубежных и отечественных научных работ исследований, посвященных фармакогенетическим аспектам послеоперационного обезболивания в кардиохирургии, не обнаружено, что требует детального изучения этого направления. С учетом ограниченного терапевтического диапазона опиоидных анальгетиков и риска угнетения дыхательного центра необходимо проведение исследований, посвященных клинико-фармакологическим аспектам их применения для послеоперационного обезболивания в кардиохирургии, с оценкой взаимосвязи с генетическими особенностями пациентов и особенностями фармакокинетики этой группы препаратов. Также необходимо проведение исследований, посвященных фармакогенетическим аспектам эффективности и безопасности послеоперационного обезболивания НПВП у больных с риском острого почечного повреждения.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки ведущих научных школ Российской Федерации, номер НШ-2698.2020.7, тема “Фармакогенетический подход к персонализации послеоперационного обезболивания”.

Литература/References

1. Dolin S, Cashman JN, Bland JM. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. *Br J Anaesth.* 2002;89(3):409-23. doi:10.1093/bja/89.3.409.
2. Gregory J, McGowan L. An examination of the prevalence of acute pain for hospitalized adult patients: a systematic review. *J Clin Nurs.* 2016;25(5-6):583-98. doi:10.1111/jocn.13094.
3. Choynière M, Watt-Watson J, Victor JC, et al. Prevalence of and risk factors for persistent postoperative nonanginal pain after cardiac surgery: a 2-year prospective multicentre study. *CMAJ.* 2014;186(7):213-23. doi:10.1503/cmaj.131012.
4. Guimarães-Pereira L, Reis P, Abelha F, et al. Persistent postoperative pain after cardiac surgery: a systematic review with meta-analysis regarding incidence and pain intensity. *Pain.* 2017;158(10):1869-85. doi:10.1097/j.pain.0000000000000997.
5. Lauridsen MH, Kristensen AD, Hjortdal VE, et al. Chronic pain in children after cardiac surgery via sternotomy. *Cardiol Young.* 2014;24(5):893-9. doi:10.1017/S104795111300139X.
6. Gjeilo KH, Stenseth R, Wahba A, et al. Chronic postsurgical pain in patients 5 years after cardiac surgery: A prospective cohort study. *Eur J Pain.* 2017;21(3):425-33. doi:10.1002/ejp.918.
7. Brennan TJ, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Mechanisms of incisional pain. *Anesthesiol Clin North Am.* 2005;23(1):1-20. doi:10.1016/j.atc.2004.11.009.
8. Ovechkin AM. Chronic postoperative pain syndrome — “a pitfall” of modern surgery. *Regional anesthesia and acute pain management.* 2016;10(1):5-18. (In Russ) Овчекин А. М. Хронический послеоперационный болевой синдром — подводный камень современной хирургии. *Регионарная анестезия и лечение острой боли.* 2016;10(1):5-18. doi:10.18821/19936508-2016-10-1-5-18.
9. Chapman CR, Donaldson GW, Davis JJ, et al. Improving individual measurement of postoperative pain: the pain trajectory. *J Pain.* 2011;12(2):257-62. doi:10.1016/j.jpain.2010.08.005.
10. Jensen MP, Chen C, Brugge AM. Interpretation of visual analog scale ratings and change scores: a reanalysis of two clinical trials of postoperative pain. *J Pain.* 2003;4(7):407-14. doi:10.1016/s1526-5900(03)00716-8.
11. Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, et al. Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review. *J Pain Symptom Manage.* 2011;41(6):1073-93. doi:10.1016/j.jpainsymman.2010.08.016.
12. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2013;41(1):263-306. doi:10.1097/CCM.0b013e3182783b72.
13. Ovechkin AM, Bayaliyeva AZ, Ezhevskaya AA, et al. Postoperative analgesia. *Annals of critical care.* 2019;4:9-33. (In Russ). Овчекин А. М., Баялиева А. Ж., Ежевская А. А. и др. Послеоперационное обезболивание. Клинические рекомендации. *Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова.* 2019;4:9-33. doi:10.21320/1818-474X-2019-4-9-33.
14. Meyer-Frießem CH, Szalaty P, Zahn PK, et al. A prospective study of patients' pain intensity after cardiac surgery and a qualitative review: effects of examiners' gender on patient reporting. *Scand J Pain.* 2019;28;19(1):39-51. doi:10.1515/sjpain-2018-0111.
15. Roca J, Valero R, Gomar C. Pain locations in the postoperative period after cardiac surgery: Chronology of pain and response to treatment. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2017;64(7):391-400. doi:10.1016/j.redar.2017.01.002.
16. Sousa-Uva M, Head SJ, Milojevic M, et al. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;53(1):5-33. doi:10.1093/ejcts/ezx314.
17. Rafiq S, Steinbrüchel DA, Wanscher MJ, et al. Multimodal analgesia versus traditional opiate based analgesia after cardiac surgery, a randomized controlled trial. *J Cardiothorac Surg.* 2014;20:9:52. doi:10.1186/1749-8090-9-52.
18. Lee LA, Caplan RA, Stephens LS, et al. Postoperative opioid-induced respiratory depression a closed claims analysis. *Anesthesiology.* 2015;122(3):659-65. doi:10.1097/ALN.0000000000000564.
19. Rong LQ, Kamel MK, Rahouma M, et al. High-dose versus low-dose opioid anesthesia in adult cardiac surgery: A meta-analysis. *J Clin Anesth.* 2019;57:57-62. doi:10.1016/j.jclinane.2019.03.009.
20. Brown CR, Chen Z, Khurshlan F, et al. Development of Persistent Opioid Use After Cardiac Surgery. *JAMA Cardiol.* 2020;5(8):889-96. doi:10.1001/jamacardio.2020.1445.
21. Kirchheimer J, Keulen JT, Bauer S, et al. Effects of the CYP2D6 gene duplication on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tramadol. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28(1):78-83. doi:10.1097/JCP.0b013e318160f827.
22. Chou WY, Yang LC, Lu HF, et al. Association of μ-opioid receptor gene polymorphism (A118G) with variations in morphine consumption for analgesia after total knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006;50(7):787-92. doi:10.1111/j.1399-6576.2006.01058.x.
23. Botting R, Ayoub SS. COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2005;72(2):85-7. doi:10.1016/j.plefa.2004.10.005.
24. Mamoun NF, Lin P, Zimmerman NM, et al. Intravenous acetaminophen analgesia after cardiac surgery: A randomized, blinded, controlled superiority trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;152(3):881-9.e1. doi:10.1016/j.jtcvs.2016.04.078.
25. Subramaniam B, Shankar P, Shaefi S, et al. Effect of Intravenous Acetaminophen vs Placebo Combined With Propofol or Dexmedetomidine on Postoperative Delirium Among Older Patients Following Cardiac Surgery: The DEXACET Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321(7):686-96. doi:10.1001/jama.2019.0234.
26. Allen KB, Borkon A, Cohen DJ, et al. Intravenous Acetaminophen Improves Outcomes After Transapical Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Innovations (Phila).* 2018;13(4):287-91. doi:10.1097/IMI.00000000000000513.
27. Almoghrabi OA, Brungardt JG, Helmer SD, et al. Efficacy of Intravenous Acetaminophen as Adjunct Post-Operative Analgesic in Cardiac Surgery: A Retrospective Study. *Kans J Med.* 2020;25;13:143-6. doi:10.17161/kjm.v13i.
28. Van Driest SL, Jooste EH, Shi Y, et al. Association Between Early Postoperative Acetaminophen Exposure and Acute Kidney Injury in Pediatric Patients Undergoing Cardiac Surgery. *JAMA Pediatr.* 2018;172(7):655-63. doi:10.1001/jampediatrics.2018.0614.
29. Pickering G, Creveaux I, Macian N, et al. Paracetamol and pain modulation by TRPV1, UGT2B15, SULT1A1 genotypes: a randomized clinical trial in healthy volunteers. *Pain Med.* 2020;21(4):661-9. doi:10.1093/pain/pnz03.
30. Bainbridge D, Cheng DC, Martin JE, et al. NSAID-analgesia, pain control and morbidity in cardiothoracic surgery. *Can J Anaesth.* 2006;53(1):46-59. doi:10.1007/BF03021527.
31. Engoren MC, Habib RH, Zacharias A, et al. Postoperative analgesia with ketorolac is associated with decreased mortality

- after isolated coronary artery bypass graft surgery in patients already receiving aspirin: a propensity-matched study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2007;21:820-6. doi:10.1053/j.jvca.2007.01.024.
32. Eljezi V, Biboulet C, Boby H, et al. The Dose-Dependent Effects of Ketoprofen on Dynamic Pain after Open Heart Surgery. *Pain Physician.* 2017; 20(6):509-20.
33. Dhawan N, Das S, Kiran U, et al. Effect of rectal diclofenac in reducing postoperative pain and rescue analgesia requirement after cardiac surgery. *Pain Pract.* 2009;9(5):385-93. doi:10.1111/j.1533-2500.2009.00299.x.
34. Sevuk U, Baysal E, Altindag R, et al. Role of diclofenac in the prevention of postpericardiotomy syndrome after cardiac surgery. *Vasc Health Risk Manag.* 2015;30(11):373-8. doi:10.2147/VHRM.S85534.
35. Savva DA, Kishk OA, Morgan JA, et al. Post-operative non-steroidal anti-inflammatory drug use for pain in infant and paediatric cardiac surgery patients. *Cardiol Young.* 2019;29(12):1440-4. doi:10.1017/S1047951119002312.
36. Calvo AM, Zupelari-Gonçalves P, Dionísio TJ, et al. Efficacy of piroxicam for postoperative pain after lower third molar surgery associated with CYP2C8*3 and CYP2C9. *J Pain Res.* 2017 Jul 6;10:1581-89. doi:10.2147/JPR.S138147.
37. Anwar S, Cooper J, Rahman J, et al. Prolonged Perioperative Use of Pregabalin and Ketamine to Prevent Persistent Pain after Cardiac Surgery. *Anesthesiology.* 2019;131(1):119-31. doi:10.1097/ALN.0000000000002751.
38. Rapchuk IL, O'Connell L, Liessmann CD, et al. Effect of gabapentin on pain after cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anaesth Intensive Care.* 2010;38(3):445-51. doi:10.1177/0310057X1003800306.
39. Yeung JH, Gates S, Naidu BV, et al. Paravertebral block versus thoracic epidural for patients undergoing thoracotomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;21;2(2):CD009121. doi:10.1002/14651858.CD009121.pub2.
40. Landoni G, Isella F, Greco M, et al. Benefits and risks of epidural analgesia in cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2015;115(1):25-32. doi:10.1093/bja/aev201.

Биомаркеры сосудистой когнитивной дисфункции

Зимницкая О.В., Можейко Е.Ю., Петрова М.М.

ФГБОУ ВО “Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого” Минздрава России.
Красноярск, Россия

В настоящее время нет утвержденного списка биомаркеров для диагностики сосудистой когнитивной дисфункции. Главной проблемой для практикующего врача при выявлении когнитивных нарушений у пациентов является дифференциальная диагностика болезни Альцгеймера, сосудистой когнитивной дисфункции и других видов когнитивных нарушений, которые встречаются намного реже. Сосудистая когнитивная дисфункция включает в себя постинсультную деменцию, когнитивную дисфункцию при сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваниях. Без определения этиологии заболевания невозможно назначить адекватное лечение. Ещё одной проблемой является выявление когнитивных нарушений до развития деменции. Обзор литературы посвящен поиску и критическому анализу кандидатов в биомаркеры сосудистой когнитивной дисфункции и установлению маркеров умеренной когнитивной дисфункции. Поиск статей проводился в базах данных Web of Science и PubMed. Был составлен перечень ликворных, плазменных, сывороточных и генетических биомаркеров, позволяющих провести дифференци-

альную диагностику между сосудистой дисфункцией и болезнью Альцгеймера, и маркеров умеренной когнитивной дисфункции, дающих возможность на додементной стадии выявить когнитивные нарушения.

Ключевые слова: сосудистая деменция, умеренная когнитивная дисфункция, гомоцистеин, мозговой натриуретический пептид, грелин, протеин S100 β .

Отношения и деятельность: нет.

Поступила: 31/08-2020

Рецензия получена: 27/10-2020

Принята к публикации: 27/11-2020



Для цитирования: Зимницкая О.В., Можейко Е.Ю., Петрова М.М. Биомаркеры сосудистой когнитивной дисфункции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(3):2677. doi:10.15829/1728-8800-2021-2677

Biomarkers of vascular cognitive impairment

Zimnitskaya O.V., Mozheiko E.Yu., Petrova M.M.

V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. Krasnoyarsk, Russia

There is currently no approved list of vascular cognitive impairment biomarkers. The main problem for the practitioner in identifying cognitive impairment in patients is the differential diagnosis of Alzheimer's disease, vascular cognitive impairment, and other diseases, which are much less common. Vascular cognitive impairment includes post-stroke dementia, cognitive dysfunction in cardio- and cerebrovascular diseases. Without etiology identification, it is impossible to prescribe adequate treatment. Another challenge is identifying cognitive impairment before dementia develops. This literature review is devoted to the search and critical analysis of candidates for biomarkers of vascular cognitive impairment and the establishment of markers of moderate cognitive dysfunction. The papers were searched for in the Web of Science and PubMed databases. A list of cerebrospinal fluid, plasma, serum and genetic biomarkers was made, allowing for differential diagnosis between vascular impairment and Alzheimer's disease. The markers of moderate cognitive dysfunction, which make it possible to identify cognitive impairment at the pre-dementia stage, were also identified.

Keywords: vascular dementia, moderate cognitive dysfunction, homocysteine, brain natriuretic peptide, ghrelin, protein S100 β .

Relationships and Activities: none.

Zimnitskaya O.V.* ORCID: 0000-0002-7027-0458, Mozheiko E.Yu. ORCID: 0000-0002-9412-1529, Petrova M.M. ORCID: 0000-0002-8493-0058.

*Corresponding author: zvezda_5786@mail.ru

Received: 31/08-2020

Revision Received: 27/10-2020

Accepted: 21/11-2020

For citation: Zimnitskaya O.V., Mozheiko E.Yu., Petrova M.M. Biomarkers of vascular cognitive impairment. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(3):2677. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2677

БА — болезнь Альцгеймера, КД — когнитивная дисфункция, микроРНК — класс некодирующих рибонуклеиновых кислот, СД — сосудистая деменция, УКД — умеренная когнитивная дисфункция, ВНР — мозговой натриуретический пептид, GFAP — глиальный фибрillлярный кислый протеин, PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена 1 типа, TNF- α — фактор некроза опухоли а, р-тау — фосфорилированный тау-белок.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: zvezda_5786@mail.ru

Тел.: +7 (906) 910-53-31

[Зимницкая О.В.* — к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последипломного образования, врач-кардиолог Профессорской клиники, ORCID: 0000-0002-7027-0458, Можейко Е.Ю. — д.м.н., зав. кафедрой физической и реабилитационной медицины с курсом последипломного образования, ORCID: 0000-0002-9412-1529, Петрова М.М. — д.м.н., первый проректор, зав. кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последипломного образования, врач-кардиолог Профессорской клиники, ORCID: 0000-0002-8493-0058].

Когнитивные (познавательные) функции — высшие функции головного мозга, с помощью которых происходит процесс рационального познания мира и целенаправленное взаимодействие с ним. К когнитивным функциям относятся: внимание, память, гноэзис, праксис, речь, исполнительные функции [1, 2]. **Когнитивная дисфункция (КД)** — ухудшение одной или нескольких когнитивных функций головного мозга по сравнению с индивидуальной нормой для конкретного человека, возникающее вследствие органической патологии головного мозга и нарушений его функций различной этиологии [1, 3]. По степени выраженности сосудистые когнитивные нарушения (VCI — vascular cognitive impairment) разделяют на легкую, умеренную и выраженную КД [1].

Легкая КД соответствует возрастному когнитивному снижению и проявляется снижением скорости обработки информации и оперативной памяти, уменьшением способности быстро переключаться с одного вида деятельности на другой, снижением концентрации внимания, ослаблением рабочей и эпизодической памяти [1, 4]. Легкая КД не влияет на профессиональную, социальную и бытовую активность.

Умеренная КД (УКД, mild cognitive impairment — MCI) — нарушения высших мозговых функций, выходящие за границы возрастной нормы, но не достигшие степени выраженности деменции, вызывающие затруднение при выполнении сложных видов деятельности [1, 5]. По другому определению, УКД — переходное состояние между нормальным когнитивным старением и деменцией [6]. УКД не приводит к утрате независимости и самостоятельности пациента в повседневной жизни, но при отсутствии лечения со временем может перейти в деменцию. Именно на стадии УКД особенно эффективны терапевтические вмешательства, т.к. они могут предотвратить переход в деменцию [7]. Выделяют 2 типа УКД: амнестический и неамнестический [6]. Амнестический тип УКД характеризуется нарушением памяти, а неамнестический тип — нарушением гноэзиса, праксиса, речи, исполнительных функций [8]. Амнестические и неамнестические типы УКД делятся на моно- и мультифункциональный тип. УКД амнестического монофункционального типа может рассматриваться как проромальная стадия болезни Альцгеймера (БА). Амнестический мультифункциональный тип УКД может в дальнейшем перейти как в БА, так и в сосудистую деменцию (СД). Неамнестический моно- и мультифункциональные типы УКД могут в дальнейшем перейти в СД, лобно-височную деменцию или деменцию с тельцами Леви [9].

Деменция — полифункциональные когнитивные нарушения, приобретенные в результате заболевания или повреждения головного мозга, вы-

раженные в значительной степени, которые определяются на фоне ясного сознания [1]. Важным критерием деменции в отличие от УКД является потеря самостоятельности в повседневной жизни, в отличие от афазии — множественный характер КД, а также стойкость когнитивного дефицита, отсутствие признаков острого инфекционного заболевания или интоксикации. Большинством исследователей указывается еще один критерий — диагноз деменции выставляется, если выраженные когнитивные нарушения отмечаются не менее 6 мес. [3]. Причинами развития деменции могут быть: нейродегенеративные заболевания (БА, деменция с тельцами Леви, болезнь Паркинсона и др.), сосудистые заболевания головного мозга, дисметаболические энцефалопатии, опухоли головного мозга, нейроинфекции, демиелинизирующие заболевания, психические расстройства (депрессия, мания, шизофрения и др.), травматические повреждения головного мозга и ликвородинамические нарушения [1].

СД — устойчивые нарушения памяти и других высших мозговых функций, приобретенные в результате органического заболевания головного мозга (постинсультная деменция, деменция при дисциркуляторной энцефалопатии) или болезней системы кровообращения (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность), которые вызывают профессиональную, социальную и бытовую дезадаптацию [3]. СД развивается вследствие нарушения кровоснабжения головного мозга [9].

Степень выраженности КД можно установить с помощью нейropsихологических шкал [9]. Но это не дает нам возможности отличить сосудистую КД от других видов КД. А без знания этиологии невозможно подобрать адекватное лечение данной патологии. Поиск биомаркеров необходим для ранней диагностики сосудистых когнитивных нарушений, когда еще не произошло значительное повреждение головного мозга, т.к. на этой стадии своевременное лечение может быть эффективным и предотвратить деменцию.

Настоящий обзор посвящен анализу исследований для установления биомаркеров, которые были точно указывали на сосудистую природу когнитивных нарушений. Для достижения поставленной цели был проведен поиск статей в базах данных Web of Science и PubMed с 2006г по август 2020г по ключевым словам: vascular cognitive impairments biomarker, vascular dementia biomarker, mild cognitive impairments biomarker. Было просмотрено 104 публикации, из которых были отобраны и проанализированы 26 оригинальных статей.

Определение идеального биомаркера

Согласно определению группы экспертов Национального института здоровья США, биомар-

кер — это количественно измеряемый показатель, являющийся индикатором биологических процессов в норме, при патологии и при оценке эффективности проводимой терапии [10]. Выделяют следующие типы биомаркеров: антецедентные (идентифицирующие риск возникновения заболеваний), скрининговые (использующиеся для верификации субклинических стадий заболевания на скрининге), диагностические (позволяющие уточнить наличие определенного заболевания), биомаркеры состояния (характеризующие тяжесть заболевания) и прогностические биомаркеры (отражающие эволюцию развития заболевания, в т. ч. позволяющие прогнозировать ожидаемый ответ на лечение) [11]. Предполагается, что “идеальный” биомаркер повреждения головного мозга должен соответствовать следующим параметрам: обладать высокой специфичностью в отношении повреждения вещества головного мозга; выявляться в крови или ликворе; обеспечивать информацию о характере повреждения вещества головного мозга и коррелировать с тяжестью его повреждения; обладать высокой чувствительностью; быть независимым от пола и возраста; его концентрация должна быть легко измеримой в ходе лабораторных исследований; он должен отражать динамику заболевания и эффективность лечения [12]. Для сосудистой КД до настоящего времени официальных биомаркеров не установлено [13], но ученые из разных стран занимаются поиском потенциальных биомаркеров сосудистой КД.

В представленном обзоре проанализированы исследования ученых за последние 15 лет, в которых тот или иной потенциальный биомаркер оценивался у пациентов с УКД, СД и БА для установления перечня тех диагностических биомаркеров, уровень которых повышается или снижается в крови или ликворе при сосудистой дисфункции, но не при БА. Выявление этих маркеров необходимо для дифференциальной диагностики сосудистой дисфункции (УКД или СД) и БА. Все выявленные биомаркеры условно разделили на ликворные и плазменные/сывороточные. Плазменные/сывороточные биомаркеры разделили по природе биомаркера на биохимические и генетические. Кроме того, составлен список биомаркеров для диагностики УКД.

Потенциальные ликворные биомаркеры сосудистой КД

В исследовании, проведенном Nielsen HM, et al. (2007), было выявлено, что уровень α 1-антихимотрипсина в ликворе был значительно выше у пациентов с БА по сравнению с контрольной группой [14]. В этой статье под контрольной группой подразумеваются пациенты без когнитивных нарушений, соответствующие по возрасту исследуемой группе. В исследовании Olsson B, et al. (2013) установлено, что у пациентов с УКД, переходящей со

временем в СД, в ликворе был повышен уровень маркёра глиальной активации YKL-40. Уровень YKL-40 в ликворе был значительно повышен при БА [15]. Таким образом, этот маркер не позволяет различить БА и СД, но показывает наличие КД.

Основной белок миелина служит маркером поражения белого вещества головного мозга. В исследовании, проведенном Brouns R, et al. (2010), было установлено, что при инсультах и транзиторных ишемических атаках в ликворе значимо повышается уровень основного белка миелина [16]. Таким образом, основной белок миелина может служить потенциальным диагностическим биомаркером сосудистой КД.

Глиальный фибрillярный кислый протеин (GFAP — glial fibrillary acidic protein) — ключевой белок промежуточного филамента III, синтезируемый астроцитами, немиелинизирующими шванновскими клетками периферической нервной системы и глиальными клетками кишечника. GFAP отвечает за структуру цитоскелета глиальных клеток, за поддержание их механической прочности и за поддержку соседних нейронов и гематоэнцефалического барьера, участвует в нейроглиальных взаимодействиях [17, 18]. Повышенная выработка GFAP является признаком активации астроцитов и реактивного глиоза в ответ на повреждение, ишемию или нейродегенерацию [19, 20]. Brouns R, et al. (2010) установили, что при инсультах и транзиторных ишемических атаках в ликворе значимо повышается уровень GFAP [16]. Oeckl P, et al. (2019) выявили, что GFAP в ликворе был повышен при БА, деменции с тельцами Леви, лобно-височкой деменции [21]. Таким образом, GFAP в ликворе повышается не только при сосудистых заболеваниях, но и при различных нейродегенеративных заболеваниях, поэтому не может выступать в роли маркера сосудистой КД.

Липокалин-2 (lipocalin 2 — LCN2) — белок острой фазы, который синтезируется и секретируется как индуцибельный фактор из реактивных астроцитов, активированной микроглии, нейронов и эндотелиальных клеток в ответ на инфекционные, воспалительные или повреждающие воздействия. Липокалин-2 модулирует некоторые биоповеденческие реакции, такие как эмоциональное поведение, гиперчувствительность к боли, КД, депрессию, возбудимость нейронов и тревогу [22]. В исследовании Llorens F, et al. (2020) установлено, что уровень липокалина-2 в ликворе значительно повышается при СД по сравнению со здоровыми добровольцами и пациентами с БА [23]. Исследование Naude PJW, et al. (2012) показало, что у пациентов с БА и у пациентов, имеющих УКД, уровень липокалина-2 в ликворе снижен [24]. Таким образом, липокалин 2 может выступать в роли биомаркера СД и позволяет провести дифференциальную диагностику

Таблица 1

Сравнительная характеристика ликворных биомаркеров при СД и БА

Биомаркер	СД	БА
Липокалин-2	↑	↓
Основной белок миелина	↑	-
GFAP	↑	↑
Маркёр глиальной активации	↑	↑
YKL-40		
Лактат	*	↑
P-tau (181)	* или незначительно повышен	↑↑

Примечание: * — референсные значения; - — нет данных; ↑ — повышен; ↑↑ — значительно повышен; ↓ — понижен.

между СД и БА. Liguori C, et al. (2015) выявили, что уровень лактата в ликворе существенно повышен у пациентов с БА по сравнению с пациентами с СД и контрольной группой [25]. Согласно метаанализу Tang W, et al. (2014), концентрация фосфорилированного тау-белка (р-тау 181) в ликворе была значительно выше при БА по сравнению с УКД и СД [26]. В таблице 1 приведена сравнительная характеристика ликворных биомаркеров при СД и БА.

Потенциальные плазменные биохимические биомаркеры сосудистой КД

Shen XN, et al. (2019) установили, что у пациентов с УКД по сравнению с лицами контрольной группы был повышен уровень фактора некроза опухоли α (TNF- α) и снижен уровень ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1) [27]. При БА плазменный уровень PAI-1 повышается [28]. В нескольких исследованиях выявлен значительно повышенный уровень TNF- α у пациентов с БА по сравнению с контрольной группой [29, 30]. Таким образом, PAI-1 и TNF- α могут выступать в роли биомаркеров УКД.

Согласно метаанализу Loures CMG, et al. (2019), у пациентов с СД по сравнению с пациентами с БА были повышенены плазменные уровни фибриногена, тромбомодулина, активированного VII и VIII факторов свертывания крови [28]. Jang WJ, et al. (2019) исследовали уровень фибриногена плазмы крови у пациентов с умеренной когнитивной дисфункцией, БА и контрольной группой. Было установлено, что уровни фибриногена в плазме крови пациентов с УКД и БА не отличались от уровня фибриногена в группе контроля [31]. Таким образом, фибриноген, тромбомодулин, активированные VII и VIII факторы свертывания крови могут выступать в роли биомаркеров СД.

Oztürk C, et al. (2007) установили, что при СД по сравнению с контрольной группой значительно повышены уровни α 1-антихимотрипсина в сыворотке крови [32]. Однако уровень α 1-антихимотрипсина

в сыворотке крови повышается и при БА [33]. Таким образом, α 1-антихимотрипсин не может выступать в роли биомаркера сосудистой КД.

Уровни D-димера и гомоцистеина в плазме крови были повышены у пациентов с СД и БА [28]. Гомоцистеин по своей природе является тиолсодержащей незаменимой аминокислотой, не входящей в состав белков [34]. Гипергомоцистенимия служит независимым фактором риска инсульта, БА и СД [35, 36]. Kim J, et al. (2007) показали, что уровень гомоцистеина в плазме крови был значительно выше у пациентов с УКД по сравнению с контрольной группой [37]. Таким образом, гомоцистеин и D-димер не могут выступать в роли диагностических маркеров СД, т.к. их уровень повышен и при БА.

Мозговой натрийуретический пептид (BNP) секретируется желудочками сердца в ответ на чрезмерное растяжение кардиомиоцитов. Kondziella D, et al. (2009) установили, что уровень BNP в плазме крови значительно повышен у пациентов с СД по сравнению с пациентами с БА и контрольной группой [38]. Исходя из этого, можно сделать вывод о том, что BNP может выступать в роли потенциального диагностического биомаркера сосудистой КД.

Грелин — гормон эндокринной системы и нейромедиатор, вызывающий повышение аппетита, оказывающий влияние практически на все системы организма [39]. Грелин повышает выживаемость нейронов за счет уменьшения апоптоза, снижения воспаления, окислительного стресса и улучшения функции митохондрий [40]. Cao X, et al. (2018) установили, что у пациентов с УКД уровень циркулирующего ацилированного грелина в сыворотке крови значительно повышен по сравнению с контрольной группой [41]. Akbarzadeh S, et al. (2013) выявили, что у пациентов с БА также значительно повышается уровень ацилированного грелина в плазме крови по сравнению с контрольной группой [42]. Авторам представляется важным, что уровень ацилированного грелина повышается в крови уже на уровне УКД. Таким образом, ацилированный грелин может быть ранним маркером когнитивных додементальных нарушений.

Нейрофиламенты — гетерополимеры, состоящие из субъединиц легкой, средней и тяжелой цепи. При повреждении аксонов происходит выброс белков нейрофиламентов во внеклеточное пространство, затем они диффундируют в ликвор и переносятся по перipherической крови. Уровни белков нейрофиламентов могут служить количественной оценкой повреждения аксонов [43]. Bjerke M, et al. (2009) установили, что плазменный уровень легкой цепи нейрофиламента (NF-L) значительно повышен у пациентов с УКД, переходящей в сосудистую деменцию, по сравнению с пациентами с БА [44]. Это позволяет сделать вы-

Таблица 2

Сравнительная характеристика
плазменных/сывороточных биомаркеров
при СД и БА

Биомаркер	СД	БА
BNP	↑	*
Легкая цепь нейрофиламента (NF-L)	↑	*
Фибриноген	↑	*
Тромбомодулин	↑	*
Активированный VII фактор свертывания крови	↑	*
Активированный VIII фактор свертывания крови	↑	*
Астроцитарный белок S100β	—	↓
Ацилированный грелин	—	↑
Оксидаза D-аминокислот	↑	↑
GFAP	—	↑
PAI-1	—	↑
Гомоцистеин	↑	↑
TNF-α	—	↑

Примечание: * — референсные значения, — нет данных; ↑ — повышен; ↓ — понижен.

вод о том, что легкая цепь нейрофиламента может выступать в роли плазменного биомаркера сосудистой КД. Кроме того, уровень легкой цепи нейрофиламента повышается в плазме крови уже при умеренной КД.

Оксидаза D-аминокислот (DAO) — флавоэнзим, расщепляющий D-аминокислоты, в основном D-серин. [45]. В исследовании, проведенном Chen YC, et al. (2019), установлено, что уровни D-аминокислотной оксидазы в плазме крови были выше у пациентов с постинсультной деменцией, чем у лиц после инсульта без деменции и представителей контрольной группы [46]. Lin CH, et al. (2017) выявили, что оксидаза D-аминокислот в плазме крови значительно повышена у пациентов с УКД и БА по сравнению со здоровыми добровольцами [45]. Таким образом, оксидаза D-аминокислот не может быть диагностическим маркером СД, поскольку повышается в крови не только при постинсультной деменции (разновидности СД), но и при БА.

Астроцитарный белок S100β является потенциально полезным периферическим маркером проницаемости гематоэнцефалического барьера [13]. S100β высвобождается из поврежденных астроцитов и попадает во внеклеточное пространство и в кровоток [13]. В исследовании, проведенном Wang F, et al. (2017), установлено, что уровень белка S100β у пациентов с болезнью мелких сосудов головного мозга и УКД значительно выше по сравнению с пациентами, страдающими этой болезнью, но имеющим нормальные когнитивные функции, и по сравнению с контрольной группой [47]. Chaves ML, et al. (2010) установили, что концентрация белка S100β в сыворотке крови значительно сниже-

Таблица 3

Сравнительная характеристика
сывороточных генетических биомаркеров
при СД и БА

Биомаркер	СД	БА
miR-31	↑	↓
miR-93	↑	↓
miR-146a	↑	↓

Примечание: ↑ — повышен; ↓ — понижен.

на у пациентов с БА по сравнению с контрольной группой [48]. Таким образом, белок S100β может быть диагностическим плазменным маркером сосудистой УКД.

Benussi A, et al. (2020) установили, что у пациентов с лобно-височной дегенерацией значительно повышен сывороточный уровень GFAP [49]. В исследовании, проведенном Oeckl P, et al. (2019), было установлено, что сывороточный уровень GFAP был значительно повышен у пациентов с БА по сравнению с контрольной группой [21]. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования GFAP в плазме крови у пациентов с СД и УКД. В таблице 2 приведена сравнительная характеристика плазменных и сывороточных биомаркеров при СД и БА.

Потенциальные сывороточные генетические биомаркёры сосудистой КД

МикроРНК (miRNA) — класс некодирующих рибонуклеиновых кислот (РНК), конечным продуктом которых является функциональная молекула РНК размером примерно 22 нуклеотида. Они осуществляют регуляцию генов-мишеней, связываясь с комплементарными областями транскриптов мессенджеров и препрессируя их трансляцию или регулируя деградацию. МикроРНК являются значимыми эпигенетическими регуляторами многих клеточных процессов. Кроме того, бесклеточная микроРНК стабильна в образцах крови [50]. Dong H, et al. (2015) установили, что микроРНК сыворотки miR-93 и miR-146a повышены у пациентов с УКД; miR-93, miR-146a и miR-31 значительно повышены у пациентов с СД по сравнению с контрольной группой. У пациентов с БА уровни miR-31, miR-93 и miR-146a в сыворотке крови значительно снижены по сравнению с контролем [51]. Следовательно, miR-93, miR-146a и miR-31 можно отнести к биомаркерам сосудистой КД и использовать их для дифференциальной диагностики СД и БА (таблица 3). Кроме того, уровни miR-93, miR-146a повышаются в сыворотке крови уже на стадии умеренных когнитивных нарушений и могут выступать в роли биомаркеров УКД. Все изменения уровней биомаркеров при формировании УКД отражены в таблице 4.

Таблица 4

Изменение уровней биомаркеров при формировании УКД

Ликворные биомаркеры	Плазменные биомаркеры	Генетические биомаркеры
↓ уровня липокалин-2	↑ уровня легкой цепи нейрофиламента	↑ miR-93
	↑ уровня астроцитарного белка S100β	↑ miR-146a
	↑ уровня ацилированного грелина	
	↑ TNF-α	
	↓ PAI-1a	

Примечание: ↑ — повышен; ↓ — понижен.

Заключение

Проблема когнитивных нарушений при сердечно-сосудистых заболеваниях является темой многочисленных научных работ как в России, так и за рубежом. Наиболее важным представляется выявление сосудистой КД у пациентов на стадии УКД. Однако в настоящее время нет списка официальных диагностических плазменных, сывороточных и генетических биомаркеров, которые бы применялись для установления УКД, нет и перечня биомаркеров, позволяющих провести дифференциальную диагностику сосудистой КД и БА. Авторами статьи проанализированы исследования последних 15 лет (2006-2020гг), направленные на выявление потенциальных плазменных, сывороточных, ликворных и генетических биомаркеров УКД и СД, составлен перечень наиболее подходящих биомаркеров сосудистой КД и УКД.

Биомаркерами УКД можно считать:

- 1) ликворные: липокалин 2;
- 2) плазменные/сывороточные: легкая цепь нейрофиламента, белок s100β, ацилированный грелин, PAI-1, TNF-α;
- 3) генетические: miR-93, miR-146a.

Данные биомаркеры позволяют на ранней стадии, т.е. на стадии УКД, диагностировать когнитивные нарушения и проводить лечебные и профилактические мероприятия для предотвращения перехода этих когнитивных нарушений в деменцию.

Биомаркерами сосудистой КД можно считать:

- 1) ликворные биомаркеры: липокалин-2, основной белок миелина;
- 2) плазменные/сывороточные биомаркеры: BNP, легкая цепь нейрофиламента, фибриноген, тромбомодулин, активированные VII и VIII факторы свертывания крови, астроцитарный белок S100β, PAI-1;
- 3) генетические биомаркеры: miR-31, miR-93, miR-146a.

Эти биомаркеры дают возможность проводить дифференциальную диагностику между сосудистой КД и БА, что позволяет подобрать более эффективное лечение, направленное на этиологию и патогенетические звенья заболевания. Авторы настоящего обзора считают, что требуются дальнейшие исследования для поиска новых диагностических плазменных, сывороточных и генетических биомаркеров сосудистой УКД отдельно у группы пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, отдельно у группы пациентов с цереброваскулярными заболеваниями.

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

Литература/References

1. Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. Semiotics of cognitive disorders. In: Dementia: a guide for doctors. M.: Medpress-inform, 2011:8-27. (In Russ.) Яхно Н. Н., Захаров В. В., Локшина А. Б. и др. Семиотика когнитивных нарушений. В кн: Деменция: руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2011:8-27. ISBN: 978-5-98322-723-1.
2. Oganov RG, Denisov IN, Simanenkov VI, et al. Comorbid pathology in clinical practice. Clinical recommendations. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(6):5-56. (In Russ.) Оганов Р. Г., Денисов И. Н., Симаненков В. И. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(6):5-56. doi:10.15829/1728-8800-2017-6-5-56.
3. Shishkova VN, Kapustina LA. The algorithm for the diagnosis of cognitive impairment and rational selection of therapy for a comorbid patient. Difficult Patient. 2018;16(11):28-34. (In Russ.) Шишкова В. Н., Капустина Л. А. Алгоритм диагностики когнитивных нарушений и рациональный подбор терапии для коморбидного пациента. Трудный пациент. 2018;16(11):28-34. doi:10.24411/2074-1995-2018-10027.
4. Nyberg L, Lovden M, Riklund K, et al. Memory Aging and Brain Maintenance. Trends Cogn Sci. 2012;16:292-305. doi:10.1016/j.tics.2012.04.005.
5. Eremina OV, Petrova MM, Prokopenko SV, et al. Cognitive dysfunction in patients with ischemic heart disease. Bulletin of Siberian Medicine. 2014;13(6):48-56. (In Russ.) Ерёмина О. В., Петрова М. М., Прокопенко С. В. и др. Когнитивные нарушения у пациентов с ишемической болезнью сердца. Бюллетень сибирской медицины. 2014;13(6):48-56. doi:10.20538/1682-0363-2014-6-48-56.
6. Roberts RO, Knopman DS, Geda YE, et al. Coronary Heart Disease Is Associated with Non-amnestic Mild Cognitive

- Impairment. *Neurobiol Aging.* 2010;31(11):1894-902. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2008.10.018.
7. Bogolepova AN. Cognitive disorders in patients with cerebro-vascular pathology. *Lechenie zabolеваний нервной системы.* 2011;3(3):16-22. (In Russ.) Богоlepова А. Н. Когнитивные нарушения у больных цереброваскулярной патологией. Лечение заболеваний нервной системы. 2011;3(3):16-22.
 8. Zakharov VV, Kabaeva AR. Non-cognitive cognitive impairment: subjective, mild and moderate. *The Journal of Nervous Diseases.* 2017;4:3-9. (In Russ.) Захаров В. В., Кабаева А. Р. Недементные когнитивные нарушения: субъективные, легкие и умеренные. Нервные болезни. 2017;4:3-9.
 9. Levin OS. Light and mild cognitive impairment as precursors of dementia. In: *Diagnostics and treatment of dementia in clinical practice.* M: Medpress-inform, 2014:29-42. (In Russ.) Левин О. С. Легкие и умеренные когнитивные нарушения как предвестники деменции. В кн: Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2014:29-42. ISBN: 978-5-00030-137-1.
 10. Atkinson AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, et al. Biomarkers and Surrogate Endpoints: Preferred Definitions and Conceptual Framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69:89-95. doi:10.1067/mcp.2001.113989 .
 11. Sadvakas AS. Modern concepts of ideal biomarkers in medicine. *Sovremennaya meditsina: aktual'nye voprosy.* 2014;31(5):230-1. (In Russ.) Садвакас А. С. Современные концепции идеальных биомаркеров в медицине. Современная медицина: актуальные вопросы. 2014;31(5):230-1.
 12. Markelova EV, Zenina AA, Kadyrov RV. Neuropeptides as markers of brain damage. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2018;5:206. (In Russ.) Маркелова Е. В., Зенина А. А., Кадыров Р. В. Нейропептиды как маркёры повреждения головного мозга. Современные проблемы науки и образования. 2018;5:206.
 13. Wallin A, Kapaki E, Boban M, et al. Biochemical Markers in Vascular Cognitive Impairment Associated with Subcortical Small Vessel Disease — A Consensus Report. *BMC Neurol.* 2017;17:102. doi:10.1186/s12883-017-0877-3.
 14. Nielsen HM, Minthon L, Londos E, et al. Plasma and CSF serpins in Alzheimer disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology.* 2007;69(16):1569-79. doi:10.1212/01.wnl.0000271077.82508.a0.
 15. Olsson B, Hertz J, Lautner R, et al. Microglial Markers Are Elevated in the Prodromal Phase of Alzheimer's Disease and Vascular Dementia. *J Alzheimers Dis.* 2013;33(1):45-53. doi:10.3233/JAD-2012-120787.
 16. Brouns R, De Vil B, Cras P, et al. Neurobiochemical Markers of Brain Damage in Cerebrospinal Fluid of Acute Ischemic Stroke Patients. *Clin Chem.* 2010;56(3):451-8. doi:10.1373/clinchem.2009.134122.
 17. Yang Z, Wang KK. Glial fibrillary acidic protein: from intermediate filament assembly and gliosis to neurobiomarker. *Trends Neurosci.* 2015;38(6):364-74. doi:10.1016/j.tins.2015.04.003.
 18. Sukhorukova EG, Korzhevskii DE, Alekseeva OS. Glial fibrillary acidic protein: the component of intermediate filaments in the vertebrate brain astrocytes. *Journal of Evolutionary biochemistry and Physiology.* 2015;51(1):3-10. (In Russ.) Сухорукова Е. Г., Коржевский Д. Э., Алексеева О. С. Глиальный фибрillлярный кислый белок — компонент промежуточных филаментов астроцитов мозга позвоночных. Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2015;51(1):3-10.
 19. Shigetomi E, Saito K, Sano F, et al. Aberrant Calcium Signals in Reactive Astrocytes: A Key Process in Neurological Disorders. *Int J Mol Sci.* 2019;20(4):996. doi:10.3390/ijms20040996.
 20. Wilhelmsson U, Pozo-Rodrigalvarez A, Kalm M. The role of GFAP and vimentin in learning and memory. *Biol Chem.* 2019;40(9):1147-56. doi:10.1515/hsz-2019-0199.
 21. Oeckl P, Halbgewaber S, Sarah Anderl-Straub S, et al. Glial Fibrillary Acidic Protein in Serum is Increased in Alzheimer's Disease and Correlates with Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis.* 2019;67(2):481-8. doi:10.3233/JAD-180325.
 22. Jha MK, Lee S, Park DH, et al. Diverse functional roles of lipocalin-2 in the central nervous system. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;49:135-56. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.12.006.
 23. Llorens F, Hermann P, Villar-Piqué A, et al. Cerebrospinal fluid lipocalin 2 as a novel biomarker for the differential diagnosis of vascular dementia. *Nat Commun.* 2020;11:619. doi:10.1038/s41467-020-14373-2.
 24. Naude PJW, Csaba N, Eiden LE, et al. Lipocalin 2: Novel component of proinflammatory signaling in Alzheimer's disease. *FASEB J.* 2012;26(7):2811-23. doi:10.1096/fj.11-202457.
 25. Liguori C, Stefani A, Sancesario G, et al. CSF lactate levels, tau proteins, cognitive decline: a dynamic relationship in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(6):655-9. doi:10.1136/jnnp-2014-308577.
 26. Tang W, Huang Q, Yao YY, et al. Does CSF p-tau181 help to discriminate Alzheimer's disease from other dementias and mild cognitive impairment? A meta-analysis of the literature. *J Neural Transm (Vienna).* 2014;121(12):1541-53. doi:10.1007/s00702-014-1226-y.
 27. Shen XN, Lu Y, Tan CTV, et al. Identification of Inflammatory and Vascular Markers Associated with Mild Cognitive Impairment Aging. *Aging.* 2019;11(8):2403-19. doi:10.18632/aging.101924.
 28. Loures CMG, Duarte RCF, Silva MVF, et al. Hemostatic Abnormalities in Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Semin Thromb Hemost.* 2019;45(5):514-22. doi:10.1055/s-0039-1688444.
 29. Gezen-Ak D, Dursun E, Hanağası H. BDNF, TNFa, HSP90, CFH, and IL-10 serum levels in patients with early or late onset Alzheimer's disease or mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis.* 2013;37(1):185-95. doi:10.3233/JAD-130497.
 30. Demirci S, Aynali A, Demirci K, et al. The Serum Levels of Resistin and Its Relationship with Other Proinflammatory Cytokines in Patients with Alzheimer's Disease. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2017;15(1):59-63. doi:10.9758/cpn.2017.151.59.
 31. Jang WJ, Kim H, Lee KJ. Plasma Fibrinogen and C-Reactive Protein Levels in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *J Korean Geriatr Psychiatry.* 2019;45:50. doi:10.1016/j.jalz.2018.06.1422.
 32. Oztürk C, Ozge A, Yalin OO, et al. The diagnostic role of serum inflammatory and soluble proteins on dementia subtypes: correlation with cognitive and functional decline. *Behav Neurol.* 2007;18(4):207-15. doi:10.1155/2007/432190.
 33. Licastro F, Pedrini S, Caputo L, et al. Increased plasma levels of interleukin-1, interleukin-6 and alpha-1-antichymotrypsin in patients with Alzheimer's disease: peripheral inflammation or signals from the brain? *J Neuroimmunol.* 2001;103(1):97-102. doi:10.1016/s0165-5728(99)00226-x.
 34. Kamchatnov PR, Damulin IV. Cognitive impairments in vitamin B12 and folic acid deficiencies and hyperhomocysteinemia. *The Clinician.* 2015;1:18-23. (In Russ.) Камчатнов П. Р., Дамулин И. В. Когнитивные нарушения при дефиците витамина B12, фолиевой кислоты и гипергомоцистинемии. Клиницист. 2015;1:18-23. doi:10.17650/1818-8338-2015-1-18-23.
 35. Hainsworth AH, Yeo NE, Weekman EM, et al. Homocysteine, Hyperhomocysteinemia and Vascular Contributions to Cognitive

- Impairment and Dementia (VCID). *Biochim Biophys Acta.* 2016;1862(5):1008-17. doi:10.1016/j.bbadi.2015.11.015.
36. Jagtap A, Gawande S, Sharma S. Biomarkers in Vascular Dementia: A Recent Update. *Biomark Genom Med.* 2015;7(2):43-56. doi:10.1016/j.bgm.2014.11.001.
37. Kim J, Park MH, Kim E, et al. Plasma Homocysteine Is Associated with the Risk of Mild Cognitive Impairment in an Elderly Korean Population. *J Nutr.* 2007;137(9):2093-7. doi:10.1093/jn/137.9.2093.
38. Kondziella D, Gothlin M, Fu M, et al. B-type Natriuretic Peptide Plasma Levels Are Elevated in Subcortical Vascular Dementia. *Neuroreport.* 2009;20(9):825-7. doi:10.1097/WNR.0b013e328326f82f.
39. Akalu Y, Molla MD, Dessie G, et al. Physiological Effect of Ghrelin on Body Systems. *Int J Endocrinol.* 2020;1385138. doi:10.1155/2020/1385138.
40. Jiao Q, Du X, Li Y, et al. The neurological effects of ghrelin in brain diseases: Beyond metabolic functions. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;73:98-111. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.12.010.
41. Cao X, Zhu M, He Y, et al. Increased Serum Acylated Ghrelin Levels in Patients with Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis.* 2018; 61(2):545-52. doi:10.3233/JAD-170721.
42. Akbarzadeh S, Yusefi F, Jafari SM, et al. Plasma concentration of acylated ghrelin in patients with Alzheimer's disease. *AFRICAN J Biotechnol.* 2013;7(1):8-12. doi:10.5897/AJBR12.093.
43. Giovannoni G. Peripheral blood neurofilament light chain levels: the neurologist's C-reactive protein? *Brain.* 2018;141(8):2235-7. doi:10.1093/brain/awy200.
44. Bjerke M, Andreasson U, Rolstad S, et al. Subcortical Vascular Dementia Biomarker Patternin Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2009;28(4):348-56. doi:10.1159/000252773.
45. Lin CH, Yang HT, Chiu CC, et al. Blood levels of D-amino acid oxidase vs. D-amino acids in reflecting cognitive aging. *Sci Rep.* 2017;7:14849. doi:10.1038/s41598-017-13951-7.
46. Chen YC, Chou WH, Tsou HH. A Post-hoc Study of D-Amino Acid Oxidase in Blood as an Indicator of Post-stroke Dementia. *Front Neurol.* 2019;10:402. doi:10.3389/fneur.2019.00402.
47. Wang F, Zou ZR, Yuan D, et al. Correlation between serum S100 β protein levels and cognitive dysfunction in patients with cerebral small vessel disease: a case-control study. *Biosci Rep.* 2017;37(2):BSR20160446. doi:10.1042/BSR20160446.
48. Chaves ML, Camozzato AL, Eduardo DF, et al. Serum levels of S100B and NSE proteins in Alzheimer's disease patients. *J Neuroinflammation.* 2010;7:6. doi:10.1186/1742-2094-7-6.
49. Benussi A, Ashton NJ, Karikari TK, et al. Serum Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) Is a Marker of Disease Severity in Frontotemporal Lobar Degeneration. *J Alzheimers Dis.* 2020;77(3):1129-1141. doi:10.3233/JAD-200608.
50. Sheinerman KS, Tsivinsky VG, Crawford F, et al. Plasma microRNA biomarkers for detection of mild cognitive impairment. *Aging (Albany NY).* 2012;4(9):590-605. doi:10.18632/aging.100486.
51. Dong H, Li J, Huang L, et al. Serum MicroRNA Profiles Serve as Novel Biomarkers for the Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Dis Markers.* 2015;625659. doi:10.1155/2015/625659.

Рецепторы протеолитических ферментов и адипонектина как потенциальные мишени лекарственной терапии COVID-19

Рубина К. А.², Сабитова Н. Р.², Ефименко А. Ю.^{2,3}, Калинина Н. И.^{2,3}, Акопян Ж. А.^{2,3},
Семина Е. В.^{1,2}

¹ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии” Минздрава России. Москва; ²Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины. Москва; ³Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Институт регенеративной медицины Медицинского научно-образовательного центра. Москва Россия

Пандемическая ситуация с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (COraNaVIruse Disease 2019) требует не только создания вакцин для предотвращения распространения заболевания, но и разработки новых лекарств, направленных на снижение вирусной нагрузки, подавление избыточного иммунного ответа и предотвращение развития тяжелых осложнений, таких как фиброз легких и острый респираторный дистресс-синдром. Одной из перспективных мишеней для изучения механизмов развития пневмонии, системного воспаления и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания при COVID-19 является система активаторов плазминогена. У пациентов с тяжелым течением заболевания нарушение активности или экспрессии активаторов плазминогена значительно повышает уровень D-димера и фибриногена в крови, и коррелирует с внутрисосудистым свертыванием и тромбообразованием. Второй перспективной мишенью для изучения патогенеза заболевания при COVID-19 является система адипонектин-Т-кадгерин: адипонектин способен снижать содержание провоспалительных цитокинов, повышение которых характерно при COVID-19, и стимулировать продукцию противовоспалительного цитокина — интерлейкина-10. В обзоре описана роль активаторов пла-

миногена и Т-кадгерина с точки зрения их возможного участия в развитии фиброза легких при COVID-19, в регуляции системы гемостаза, кардио- и вакуло-протективной функции адипонектина и его рецептора — Т-кадгерина.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, система активаторов плазминогена, урокиназа uPA, рецептор урокиназы uPAR, Т-кадгерин, адипонектин, фиброз легких.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант РФФИ № 20-04-60029).

Поступила 02/02/2021

Рецензия получена 04/03/2021

Принята к публикации 13/03/2021



Для цитирования: Рубина К. А., Сабитова Н. Р., Ефименко А. Ю., Калинина Н. И., Акопян Ж. А., Семина Е. В. Рецепторы протеолитических ферментов и адипонектина как потенциальные мишени лекарственной терапии COVID-19. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(3):2791. doi:10.15829/1728-8800-2021-2791

Proteolytic enzyme and adiponectin receptors as potential targets for COVID-19 therapy

Rubina K. A.², Sabitova N. R.², Efimenko A. Yu.^{2,3}, Kalinina N. I.^{2,3}, Akopyan J. A.^{2,3}, Semina E. V.^{1,2}

¹National Medical Research Center of Cardiology. Moscow; ²Lomonosov Moscow State University, Faculty of Fundamental Medicine. Moscow;

³Lomonosov Moscow State University, Institute of Regenerative Medicine, Medical Research and Educational Center. Moscow, Russia

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic requires not only the creation of vaccines to prevent the spread of the disease, but also the development of novel drugs aimed at reducing viral load, suppressing an excessive immune response and preventing the severe complications such as lung fibrosis and acute respiratory distress syndrome. One of the promising targets for studying the development of pneumonia, systemic inflammation and disseminated intravascular coagulation in COVID-19 is the plasminogen activator system. In patients with a severe disease course, impaired activity or expression

of plasminogen activators significantly increases the blood level of D-dimer and fibrinogen, as well as correlates with intravascular coagulation and thrombus formation. The second promising target for studying the pathogenesis of COVID-19 is the adiponectin/T-cadherin system: adiponectin is able to reduce the content of pro-inflammatory cytokines, the increase of which is characteristic of COVID-19, and stimulate the production of an anti-inflammatory cytokine interleukin-10. The review describes the role of plasminogen and T-cadherin activators in their possible participation in the development of pulmonary

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: e-semina@yandex.ru

Тел.: +7 (905) 701-68-72

[Рубина К. А. — д.б.н., доцент кафедры биохимии и молекулярной медицины, зав. лабораторией морфогенеза и ремоделирования тканей, ORCID: 0000-0002-7166-7406, Сабитова Н. Р. — лаборант-исследователь, ORCID: 0000-0002-0570-1880, Ефименко А. Ю. — к.м.н., доцент кафедры биохимии и молекулярной медицины, зав. лабораторией ремоделирования и регенерации тканей, ORCID: 0000-0003-3497-9619, Акопян Ж. А. — к.м.н., зав. кафедрой клинического моделирования и мануальных навыков, ORCID: 0000-0002-0989-7825, Семина Е. В.* — к.б.н., в.н.с. лаборатории молекулярной эндокринологии, с.н.с. НИЛ генных и клеточных технологий по совместительству, ORCID: 0000-0002-3927-9286].

fibrosis in COVID-19 and hemostasis regulation, as well as cardio- and vasculoprotective function of adiponectin and its receptor, T-cadherin.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, plasminogen activator system, urokinase-type plasminogen activator, urokinase-type plasminogen activator receptor, T-cadherin, adiponectin, pulmonary fibrosis.

Relationships and Activities. This study was financially supported by the Russian Foundation for Basic Research (grant № 20-04-60029).

Rubina K. A. ORCID: 0000-0002-7166-7406, Sabitova N. R. ORCID: 0000-0002-0570-1880, Efimenko A. Yu. ORCID: 0000-0002-0696-1369, Kalinina N. I. ORCID: 0000-0003-3497-9619, Akopyan J. A. ORCID: 0000-0002-0989-7825, Semina E. V.* ORCID: 0000-0002-3927-9286

АПФ2 — ангиотензинпревращающий фермент 2 типа, ЛПН — липопротеины низкой плотности, ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром, РНК — рибонуклеиновая кислота, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХС — холестерин, COVID-19 — CoRonavirus Disease 2019, новая коронавирусная инфекция, IFN — интерферон, IL — интерлейкин, MERS-CoV — Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus, NF-кБ — ядерный фактор kB, SARS-CoV — Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus, iPA — тканевой активатор плазминогена, uPA — урокиназный активатор плазминогена, uPAR — рецептор урокиназы, МНС — Major Histocompatibility Complex (основной комплекс гистосовместимости), TNF-α — фактор некроза опухоли-α, TGF-β — трансформирующий фактор роста-β.

Введение

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) является одним из наиболее серьезных симптомов при новой коронавирусной инфекции COVID-19 (CoRonavirus Disease 2019); у больных, имеющих ОРДС, высока вероятность летального исхода. Известно, что одним из основных путей проникновения вируса в клетки легких является высокая экспрессия альвеолоцитами мембранныго белка — ангиотензинпревращающего фермента 2 типа (АПФ2). Массивное повреждение альвеолоцитов II типа провоцирует развитие фиброза легких, а бурная иммунная реакция, сменяемая лимфоцитопенией и последующим цитокиновым штормом, приводит к полиорганной недостаточности, вовлекая практически все ткани и органы в патогенез коронавирусной инфекции [1].

Помимо альвеолоцитов II типа, эндотелия, перицитов и кардиомиоцитов, относительно высокий уровень экспрессии АПФ2 обнаруживается в эпителии желудочно-кишечного тракта, желчном пузыре, почках, яичках, семенных канальцах, и надпочечниках как на уровне матричной рибонуклеиновой кислоты (РНК), так и белка АПФ2 [2]. Использование вирусом АПФ2 для проникновения в клетку предопределяет органы и ткани, потенциально подверженные инфицированию и повреждению. Высокий уровень экспрессии АПФ2 на эндотелии и перицитах может приводить к микрососудистой дисфункции и острому коронарному синдрому, этим же обусловлен негативный прогноз у пациентов с гипертензией [2]. У пациентов с сердечной недостаточностью уровень экспрессии АПФ2 на кардиомиоцитах, как правило, повышен, что является возможным объяснением увеличения вирусной нагрузки и высокой смертности [2].

Лечение пациентов в критическом состоянии и реабилитация после острого периода заболевания остается одной из сложнейших и актуальных задач

*Corresponding author:
e-semina@yandex.ru

Received: 02/02/2020

Revision Received: 04/03/2020

Accepted: 13/03/2021

For citation: Rubina K. A., Sabitova N. R., Efimenko A. Yu., Kalinina N. I., Akopyan J. A., Semina E. V. Proteolytic enzyme and adiponectin receptors as potential targets for COVID-19 therapy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(3):2791. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2791

в клинической практике COVID-19, поэтому исследования общих механизмов развития патологических состояний при коронавирусной инфекции, в т.ч. развития фиброза легких, лимфоцитопении, тромботического и цитокинового шторма, являются актуальными и перспективными для поиска новых диагностических и терапевтических мишеньей.

В обзоре суммированы данные литературы, включающие клинические, научные и обзорные статьи, индексируемые в базах данных PubMed, WoS, Scopus и РИНЦ (Российский индекс научного цитирования). Проанализированы >70 статей, из них в список литературы включено 40 публикаций, которые посвящены изучению патогенеза COVID-19, молекулярных и клеточных мишений коронавирусов, результатам исследований авторов обзора о роли активаторов плазминогена и Т-кадгерина в развитии фиброза, в регуляции системы гемостаза, кардио- и васкуло-протективной функции. Предпочтение отдано публикациям, которые были сделаны на основе анализа клинических данных профильных госпиталей, и опубликованы в высоко рейтинговых журналах.

Патогенез COVID-19

Коронавирусы семейства *Coronaviridae* представляют собой одноцепочечные РНК-вирусы с положительной цепью и длиной 26 и 32 килобаз [2]. Существуют четыре рода в подсемействе *Orthocoronavirinae*, а именно: альфа-, бета-, гамма- и дельта-коронавирусы; из них альфа- и бета-коронавирусы инфицируют млекопитающих, а гамма- и дельта-коронавирусы — птиц. Из семи коронавирусов, которые инфицируют людей, альфа-коронавирусы (HCoV-NL63 и 229E) обычно характеризуются легким течением заболевания у взрослых; бета-коронавирусы MERS (Middle East Respiratory Syndrome) и SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) вызывают тяжелый острый респираторный синдром, а коронавирусы OC43

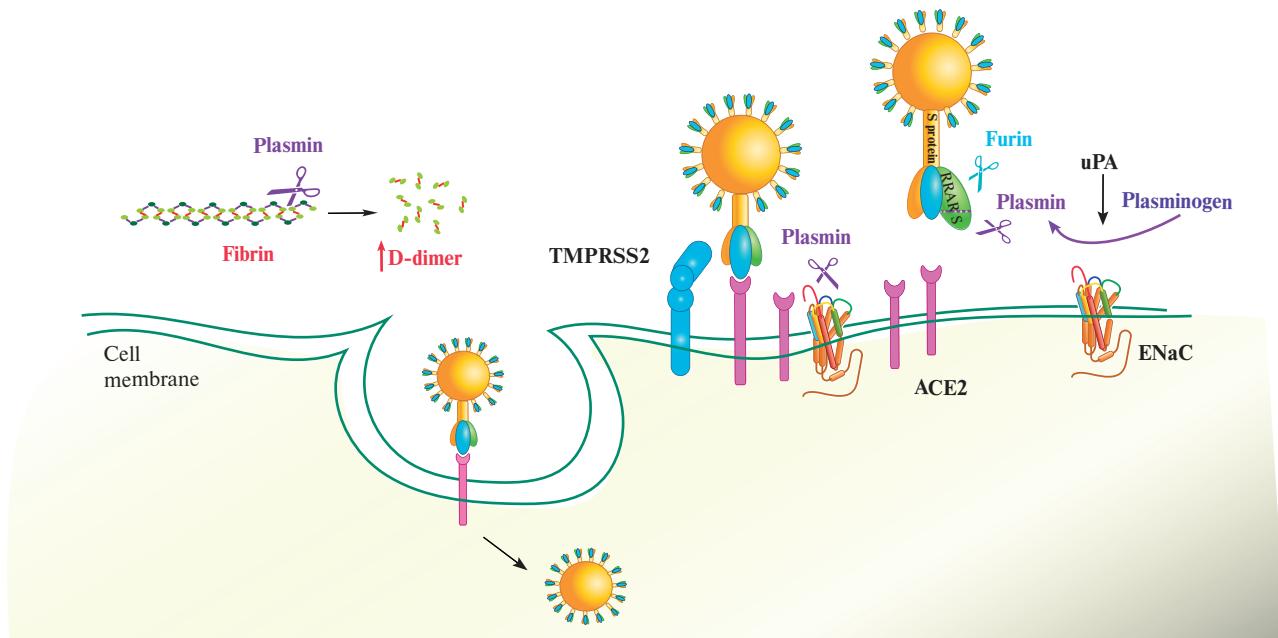


Рис. 1 Роль протеаз в патогенезе COVID-19 (Рубина К.А., Семина Е.В., 2021).

Примечание: плазмин (Plasmin), фурин (Furin) и трансмембранный сериновая протеаза TMPRSS2 расщепляют S белок (S protein) SARS-CoV-2 вируса, повышая его способность связываться с рецептором на мемbrane клетки-хозяина — АПФ2 (ACE2), таким образом обеспечивая возможность слияния двух мембран — вируса и клетки. Одним из основных активаторов плазминогена (plasminogen) является сериновая протеаза урокиназа (uPA). Протеолитически активный плазмин расщепляет избыток фибрин (Fibrin) с образованием высоких концентраций D-димера (D-dimer) как непосредственно в жидкости бронховоальвеолярного лаважа, так и в плазме, что приводит к изменению фибринолитических свойств крови. Помимо этого, плазмин также протеолизирует субъединицу эпителиального натриевого канала (ENaC), расположенную на апикальной поверхности мембран эпителиальных клеток легких и почек. Это увеличивает способность ионов Na⁺ проникать внутрь эпителиальных клеток и приводит к нарушению водно-солевого обмена в тканях.

Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

и HKU1 связаны с легким течением заболевания. COVID-19 вызывается новым бета-коронавирусом и, вероятно, происходит от летучих мышей после возникновения мутаций в рецептор-связывающем домене и приобретения сайта расщепления фурипротеазой [2]. Слияние коронавирусной частицы с клеткой происходит благодаря S-белку (spike protein) в составе вирусного капсида [3], который на мемbrane клетки хозяина связывается с АПФ2 или CD209L (L-SIGN белком лектина C-типа) для коронавирусов SARS или с белком DPP4 (dipeptidyl-peptidase 4) для MERS [4].

Для слияния липидной оболочки вируса с мембраной клетки и для проникновения РНК вируса вместе с окружающей его оболочкой, содержащей белок N, необходимо протеолитическое расщепление S-белка сериновыми протеазами — плазмином и трансмембранный сериновой протеазой TMPRSS2 [5] (более подробно роль протеаз в патогенезе COVID-19 рассмотрена ниже). В случае трансмембранной протеазы TMPRSS2 для эффективного инфицирования вирусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus) необходима ко-экспрессия АПФ2 и TMPRSS2 на одних и тех же клетках (рисунок 1).

На сегодняшний день известен альтернативный путь проникновения вируса COVID-19, который минует АПФ2-зависимый механизм. Дей-

ствительно, в нескольких работах была показана способность коронавируса поражать клетки при связывании с GRP78 рецептором и с трансмембранным гликопротеином CD147 (альтернативное название Basigin). О важности данного пути свидетельствуют широкий паттерн экспрессии CD147 в разных органах и тканях и полигранная недостаточность, возникающая при тяжелых формах течения COVID-19. Кроме того, использование в клинике препарата моноклональных антител меплазумаб, блокирующих CD147, приводит к достоверному снижению тяжести течения заболевания и ускоряет элиминацию вируса из организма [6].

За счет активности РНК-зависимой РНК-полимеразы в инфицированных SARS-CoV клетках транскрибуируется 12 субгеномных РНК, которые кодируют 4 структурных S-белка, белки оболочки (E-proteins), мембранные белки (M-proteins), белки нуклеокапсида (N-proteins) и ряд других аксессорных белков, которые не участвуют непосредственно в репликации вирусных частиц, но влияют на врожденный иммунитет хозяина [3]. После слияния мембранны вируса либо с плазматической мембраной, либо с мембраной эндосом клетки-хозяина, вирусный РНК геном попадает в цитоплазму и освобождается от оболочки. В цитоплазме происходит трансляция с образованием двух по-

липротеинов (pp1a и pp1ab), транскрипция субгеномной РНК и репликация вирусного генома [3]. Вновь синтезированные гликопротеины вирусной оболочки транслоцируются в просвет шероховатого эндоплазматического ретикулума клетки-хозяина и/или транспортируются в цистерны аппарата Гольджи; в результате комбинации геномной РНК вируса и белков капсида формируется нуклеокапсид, вирусные частицы отпочковываются от везикулярно-тубулярного компартмента (ER-Golgi intermediate compartment), уже покрыты липидной оболочкой, и сливаются с плазматической мембраной, обеспечивая высвобождение новых вирусных частиц из инфицированных клеток [3].

Презентация антигена при коронавирусной инфекции, развитие гуморального и клеточного иммунитета

При попадании вируса в организм его антигены представляют антиген-презентирующие клетки, которые играют центральную роль в противовирусном иммунитете организма. Антигенные пептиды представляются основным комплексом гистосовместимости МНС (Major Histocompatibility Complex или человеческий лейкоцитарный антиген HLA), и далее распознаются вирус-специфичными цитотоксическими Т-лимфоцитами. Схожие механизмы этиологии и патогенеза при заболеваниях, вызываемых SARS-CoV и MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome CoronaVirus), позволяют предполагать общие механизмы, которые опосредуют развитие иммунных реакций и при COVID-19. Показано, что презентация антигена при SARS-CoV в основном зависит от молекул МНС I класса, и в меньшей степени от МНС II. Впоследствии презентация антигена запускает гуморальный и клеточный иммунитет, опосредуемый вирус-специфичными В- и Т-лимфоцитами. Аналогично другим вирусным инфекциям, антитела против вируса SARS-CoV имеют типичную картину формирования иммуноглобулинов IgM и IgG, причем последние имеют специфичность к двум типам белков коронавируса — S и N [7].

Помимо данных о формировании гуморального иммунитета, в литературе имеются сведения относительно формирования клеточного иммунитета при коронавирусной инфекции. На фоне развития COVID-19 показана значительная лимфоцитопения, сопровождаемая резким уменьшением количества CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов в периферической крови больных; в то же время, статус этих лимфоцитов характеризуется как активированный за счет увеличения субпопуляции цитотоксических Т-лимфоцитов, двойных положительных по маркерам HLA-DR+ (CD4 3,47%) и CD8+ (CD8 39,4%) [7]. Аналогичным образом наблюдается осткая фаза ответа у пациентов с SARS-CoV, которая связа-

на с выраженным снижением содержания CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов.

Исследования пациентов, переболевших SARS-CoV, показывают длительное присутствие (4 года) CD4+ и CD8+ Т-клеток памяти, реакцию гиперчувствительности замедленного типа и продукцию этими клетками интерферона (IFN)- γ . С использованием библиотеки S-пептидов вируса SARS-CoV у переболевших пациентов даже через 6 лет выявляли специфический Т-клеточный ответ [8]. Более того, у мышей, экспериментально зараженных MERS-CoV, были обнаружены аналогичные эффекты в отношении CD8+ Т-лимфоцитов.

Развитие цитокинового шторма при COVID-19

Основной причиной смерти при COVID-19 является ОРДС. ОРДС — общее иммунопатологическое событие для всех коронавирусных инфекций, в т.ч. SARS-CoV и MERS-CoV [7]. Одним из основных механизмов развития тяжелого ОРДС является цитокиновый шторм, представляющий собой неконтролируемый системный воспалительный ответ, обусловленный выбросом иммунокомпетентными клетками большого количества провоспалительных цитокинов: INF- α и γ , интерлейкины (IL)-1b, -6, -12, -18, -33, фактор некроза опухоли (TNF- α), трансформирующий ростовой фактор (TGF- β -1b) и др., и хемокинов: CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10 и др. В качестве компенсации повышается концентрация иммuno-супрессивного цитокина IL-10. Аналогичным образом у пациентов с тяжелой формой течения при MERS-CoV и SARS-CoV в сыворотке обнаруживается повышенный уровень IL-6, IFN- α и хемокинов CCL5, CXCL8, CXCL10 по сравнению с пациентами с легкой формой заболевания и средней тяжести. IL-6 участвует в сигнальных каскадах, основными компонентами которых являются киназы, такие как, митоген-активируемая протеинкиназа (MAPK), фосфоинозитид-3-киназа (PI3K/AKT) и транскрипционный фактор (STAT3), и является важным регулятором воспаления и пролиферации. IL-6-опосредованная активация STAT3 ведет к активации экспрессии различных белков, в т.ч. и антиапоптотического белка Mcl-1 [9, 10]. В конечном счете, неконтролируемый цитокиновый шторм вызывает ОРДС и полиорганную недостаточность, что и является причиной смерти [7]. Полностью причины инициации цитокинового шторма и дальнейшая картина его развития до сих пор неизвестны.

Роль протеаз и системы активаторов плазминогена в патогенезе коронавирусной инфекции

S-белок SARS-CoV-2 содержит два функциональных домена: домен, связывающий АПФ на клетке, и домен, который содержит последователь-

ности, обеспечивающие слияние вирусной оболочки и клеточной мембранны; для экспонирования этих последовательностей и проникновения нуклеокапсида внутрь клетки, необходимо расщепление S-белка под действием клеточных протеаз [11]. При этом благодаря рецептор-связывающему домену протеолизированный S-белок SARS-CoV-2 связывается с АПФ2 на мемbrane клеток (рисунок 1). Исследование полипептидной последовательности S-белка у SARS-CoV-2 показывает присутствие сайта узнавания протеазы фурина (682RRAR/S686). Поскольку фурин в высокой концентрации существует в клетках дыхательных путей, то S-белок может подвергаться фурин-зависимому протеолизу при выходе синтезированных вирусных частиц из пораженных эпителиальных клеток, и локально с высокой эффективностью инфицировать другие типы клеток легких (эндотелий, макрофаги, гладкомышечные клетки и др.), ухудшая, таким образом, течение COVID-19 [12].

Известно, что помимо фурина, S-белок расщепляется нефуриновыми протеазами, которые также экспрессируются в тканях дыхательных путей. Это трипсин, плазмин и трансмембранный сериновая протеаза 11а (TMPRSS11a). Аналогично фурину, протеолиз S-белка этими протеазами повышает взаимодействие вируса с эпителиальными клетками бронхов и альвеол через АПФ2. Анализ профиля экспрессии протеаз в тканях легких человека, который можно найти на портале LGE Web Portal (<https://research.cchmc.org/pbge/lunggens/mainportal.html>), показывает, что фурин преимущественно экспрессируется в альвеолоцитах II типа, в то время как плазминоген/плазмин, калликреин и трипсин экспрессируются, как в эпителиальных клетках бронхов, так и в альвеолоцитах, причем и I, и II типов. Плазминоген также экспрессируется в эндотелиальных клетках сосудов, однако наибольший его синтез происходит в печени [13].

Результаты проведенного метаанализа показали, что средний возраст пациентов с SARS-CoV-2, составляет 46,62 года при относительно равномерном распределении по полу (55,6% мужчин). Более трети (35,6%) составляют коморбидные пациенты, в анамнезе у которых гипертоническая болезнь (18,3%), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) (11,2%), сахарный диабет (СД) (10,3%), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (3,9%) или онкология (1,1%) [14]. Следует отметить, что тяжелое течение заболевания наблюдается не только у пациентов с сопутствующими патологиями, но и у здоровых лиц молодого возраста. Более того, в последнее время появились данные о возможной наследственной предрасположенности к определенному варианту течения заболевания COVID-19 [15]. Эти данные делают особенно актуальным поиск новых мишней и механизмов развития пато-

логических состояний и осложнений при коронарно-вирусной инфекции.

Одной из перспективных мишней для изучения общих механизмов развития легочной пневмонии и последующего фиброза, нарушений системы гемостаза и системного воспаления являются плазминоген и его активаторы. Активаторы плазминогена включают в себя группу белков, в числе которых: сериновые протеазы (активатор плазминогена урокиназного типа или урокиназа uPA, и тканевой активатор плазминогена tPA), рецептор урокиназы uPAR, а также ингибиторы активаторов плазминогена (plasminogen activator inhibitor, PAI-I и PAI-II). Активируемый урокиназой плазмин в свою очередь сам активирует урокиназу, и этот процесс, по принципу положительной обратной связи, постоянно поддерживается в активированном состоянии, пока не происходит его истощение или снижение концентрация uPA и/или плазмина. Протеазы катализируют расщепление плазминогена с образованием плазмина — протеазы широкого спектра субстратной специфичности. Плазмин является важным активатором фибринолиза в крови — процесса деградации полимеров фибрина, образующихся при свертывании крови. В здоровом легком уровень фибрина во внеклеточном матриксе контролируется активностью плазмина и урокиназы [16].

Нарушения экспрессии или активности системы активаторов плазминогена ассоциированы с кровоизлиянием и накоплением фибрина в сосудах. Поскольку при COVID-19 происходит усиленное тромбообразование в сосудах мелкого калибра жизненно важных органов, блокада микроциркуляции, часто имеющая необратимый характер, есть основания полагать, что система активаторов плазминогена может играть решающую роль при неблагоприятном течении заболевания. Несмотря на то, что опосредованное плазмином ремоделирование внеклеточного матрикса является крайне важным этапом в регенерации легочной ткани, нарушение этого процесса может сместить баланс в сторону активации процессов фиброза, особенно в связи с патогенезом респираторной коронавирусной инфекции, т.к. решающую роль в проникновении вируса внутрь клетки играет плазмин-зависимый протеолиз вирусного S-белка [17].

В сосудах высокие концентрации урокиназы способны вызвать отрицательное ремоделирование и увеличение неоинтимы [18], тем самым уменьшая просвет сосудов. В основе этого процесса лежит взаимодействие урокиназы со своим рецептором uPAR, который является гликозилфосфатидилинозитол (GPI)-заякоренным белком. Было показано, что связывание uPA с uPAR на мемbrane клеток сосудов вызывает запуск внутриклеточной сигнализации с участием митоген-активируемых протеинкиназ, индукцию экспрессии НАДФ-оксидаз (Nox1/4),

которые увеличивают продукцию активных форм кислорода и оказывают стимулирующее влияние на пролиферацию клеток, хемотаксис нейтрофилов, а также транс-дифференцировку фибробластов в миофибробласти [19]. Накопленные данные о роли uPA и uPAR в сосудах говорят о том, что функции урокиназной системы выходят за пределы фибринолиза, и в тканях активная урокиназа и ее рецептор оказывают ряд эффектов, направленных на их регенерацию и восстановление, однако длительное присутствие uPA в системе или чрезмерная активация uPAR могут иметь ряд противоположных эффектов. Опубликованные данные [20] свидетельствуют в пользу предположения о том, что uPAR является ловушкой урокиназы на мемbrane, препятствуя ее транслокации в ядро и активации транскрипционного фактора NF- κ B, регулирующего эпителиально-мезенхимальный переход, как одного из маркеров фиброза. Кроме того, uPAR может регулировать продукцию клетками IL-6, а переходя в растворимую форму за счет частичного протеолиза, uPAR может функционировать как хемоаттрактант для клеток иммунной системы, связываясь с хемокиновым рецептором пептида fMLP (N-формилметионил-лейцил-фенилаланина) [21]. Отсутствие uPAR у мышей приводит к значимому снижению количества T-reg лимфоцитов, подавляющих активацию иммунной системы [22]. Одновременно с этим у таких мышей увеличивается содержание цитотоксических (CD8+) Т-лимфоцитов и активированных (CD25+/FOXP3+) Т-лимфоцитов, что определяет роль uPAR в поддержании баланса различных типов Т-лимфоцитов [22] и сдвигает равновесие в сторону провоспалительных реакций.

Урокиназа может опосредовать фиброз по другому механизму, не связанному с uPAR: у мышей, нокаутных по гену *PLAUR* (Plasminogen Activator Urokinase Receptor), урокиназа связывается с никотиновым ацетихолиновым рецептором мышечного типа (nAChR α 1), который экспрессируется на фибробластах, макрофагах, эндотелиальных и эпителиальных клетках и опосредует его метаболические эффекты — стимулирует пролиферацию фибробластов и провоцирует развитие тяжелого фиброза почек.

Известно, что острые и хронические заболевания легких характеризуются нарушением функции активаторов плазминогена. На модели блеомицин-индуцированного фиброза было показано, что у мышей отсутствие генов плазминогена и tPA вызывает увеличение содержания коллагена и усиление интерстициального фиброза в легких по сравнению с носителями дикого типа этих генов. При этом у мышей, нокаутных по генам, кодирующими uPA и uPAR, снижено геморрагическое повреждение легких [23]. Результаты этого единичного исследования указывают на вовлеченность активатор-

ров плазминогена в патогенез фиброза легких, однако детально не раскрывают механизмов.

В пользу того, что uPA и uPAR играют важную роль в патогенезе COVID-19, указывают опубликованные в Critical Care данные о том, что высокие сывороточные концентрации растворимого uPAR (suPAR) — его растворимые формы появляются благодаря урокиназо-зависимому слущиванию (shedding) uPAR с мембраны клетки — являются ранним маркером тяжелой респираторной недостаточности при COVID-19 [24]. Несмотря на то, что авторы показали устойчивую взаимосвязь между высоким содержанием suPAR и развитием ОРДС, роль suPAR в патогенезе COVID-19 по-прежнему остается неизвестной. Высокие концентрации suPAR могут быть причиной развития фиброза не только легких, но и почек, что в совокупности свидетельствует о возможной роли урокиназной системы в развитии полиорганной недостаточности при COVID-19.

Инфицирование эндотелиальных клеток у пациентов с COVID-19

Эндотелий играет роль основного регулятора гомеостаза сосудов, поскольку осуществляет барьерную функцию в сосудах и способен отвечать на различные физические и химические стимулы путем выработки факторов, регулирующих межклеточные взаимодействия, пролиферацию, адгезию и миграцию клеток, тонус сосудов, воспаление в сосудистой стенке и формирование тромбов. Дисфункция эндотелия характеризует многие заболевания, такие как атеросклероз, артериальная гипертония и СД. На физиологическом уровне при эндотелиальной дисфункции описывают изменение фенотипа эндотелиальных клеток, характеризующееся нарушением межклеточных контактов и увеличением проницаемости эндотелия.

Анализ постмортальных образцов пациентов с COVID-19 выявил наличие вирусных частиц в эндотелии сосудов, что сопровождалось инфильтрацией сосудистой стенки иммунными клетками, нарушением целостности эндотелиального монослоя и его адгезивных свойств, повышенным тромбообразованием, апоптозом и пироптозом эндотелиальных клеток. COVID-19-индуцируемый эндотелиит (васкулит) может быть причиной наблюдаемых системных нарушений микроциркуляторной функции сосудов различных органов и служить объяснением наблюдавшихся клинических последствий у пациентов с COVID-19 [25]. Первоначально SARS-CoV-2 был описан как вирус, поражающий нижние дыхательные пути с последующей вирусной пневмонией, а также желудочно-кишечный тракт, сердце, почки, печень и центральную нервную систему. Однако в настоящее время ясно, что огромную роль в патогенезе COVID-19 играет и по-

ражение кровеносных сосудов. Эти данные обосновывают терапию, направленную на стабилизацию эндотелия при помощи противовоспалительных антицитокиновых препаратов, ингибиторов АПФ, антикоагулянтов и статинов, снижающих уровень холестерина (ХС) в крови, и объясняют тяжелое течение инфекции у больных с эндотелиальной дисфункцией (arterиальная гипертония, СД, ожирение, ССЗ).

Известно, что повышение содержания ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) в крови является фактором риска, т.к. приводит к накоплению ХС в сосудистой стенке и коррелирует с развитием атеросклероза. Эндоцитоз ЛНП осуществляется за счет связывания ЛНП с “классическим” апо В, Е-рецептором. Однако для ЛНП описан ряд эффектов, опосредующих изменения фенотипа и функциональной активности целого ряда клеток, которые не связаны с эндоцитозом ЛНП [26]. Так, ЛНП могут активировать макрофаги, инициировать изменение формы тромбоцитов и вызывать их агрегацию, стимулировать секрецию сурфактана альвеолоцитами, регулировать тонус сосудов, пролиферацию, адгезию и миграцию клеток крови и сосудистой стенки [27]. В основе этих изменений лежат быстрые, обратимые “гормоноподобные” эффекты ЛНП, а именно, активация фосфоинозитидного обмена, повышение концентрации ионов кальция $[Ca^{2+}]_{in}$ в цитоплазме и активация протеинкиназы С. В частности, рецептором, обуславливающим быстрые эффекты ЛНП, служит Т-кадгерин [28]. Т-кадгерин относится к суперсемейству кадгеринов, но в своей структуре не имеет цитоплазматического и трансмембранных доменов и заякорен через гликозилфосфатидилинозитольный якорь на плазматической мембране [29]. Общепринятой является точка зрения, что Т-кадгерин является сигнальной молекулой. Введение ЛНП в среду культивирования вызывает повышение внутриклеточного $[Ca^{2+}]_{in}$, усиление миграционной способности и пролиферативной активности клеток [28].

По данным лаборатории в норме Т-кадгерин экспрессируется в интиме, меди и адвентиции аорты во всех слоях: в эндотелии, в гладкомышечных клетках и в перицитах. При ССЗ, таких как атеросклероз и рестеноз, экспрессия Т-кадгерина в клетках сосудов повышается [30]. Однако функция Т-кадгерина при этих патологиях остается не выявленной. Неизвестно, является ли повышение экспрессии Т-кадгерина при атеросклерозе компенсаторной защитной реакцией в ответ на повышенный уровень ХС ЛНП в плазме крови. Было показано, что содержание Т-кадгерина в крови пациентов с атеросклерозом повышено по сравнению с нормой [31], что может свидетельствовать об активации/дисфункции эндотелия и об участии

Т-кадгерина в этих процессах. В лаборатории с использованием модели для изучения проницаемости эндотелиального монослоя *in vitro* было показано, что при увеличении экспрессии Т-кадгерина снижается барьера функция эндотелия за счет нарушения межклеточной адгезии, происходящей за счет клатрин-опосредованного эндоцитоза VE-кадгерина и его деградации в лизосомах. Интернализация VE-кадгерина обусловлена сигнализацией, идущей от Т-кадгерина, в результате которой происходит активация Rho ГТФаз и их находящих сигналных посредников — киназ ROCK-II, LIMK и PAK1, фосфорилирование T731 цитоплазматического домена VE-кадгерина, сборка актиновых стресс-фибрилл и деполимеризация микротрубочек [32].

Понимание физиологической роли Т-кадгерина в организме осложняется данными о том, что Т-кадгерин служит рецептором сразу двух лигандов — ЛНП и высокомолекулярного адипонектина [26]. Адипонектин — гормон, секретируемый жировой тканью, оказывает протективное действие в сердечно-сосудистой системе [33]. Были получены данные, подтверждающие гипотезу о конкуренции между ЛНП и адипонектином на уровне сигнализации: адипонектин подавляет выход кальция из внутриклеточных депо, который вызывается ЛНП [34]. Была сформулирована гипотеза, что, являясь рецептором двух лигандов, Т-кадгерин, в зависимости от концентрации лигандов в плазме крови, может опосредовать как защитные свойства адипонектина, так и повреждающие эффекты ЛНП в сердечно-сосудистой системе. Экспрессируясь на клетках сосудов, Т-кадгерин может быть оккупирован ЛНП или адипонектином в зависимости от соотношения этих лигандов в плазме крови, которое различается у здоровых людей и при прогрессировании атеросклероза, при ожирении или онкологии.

Адипонектин является секретируемым гормоном жировой ткани, который обладает выраженным антиатерогенным, кардиопротективным и противовоспалительным системным действием, выполняет защитную функцию против гипергликемии и инсулинерезистентности [33]. Кроме того, снижение концентрации циркулирующего в крови адипонектина (норма составляет 5-30 мкг/мл) [35] ассоциировано с воспалительными заболеваниями легких и коррелирует с тяжестью состояния у больных с ХОБЛ. В ряде исследований было показано, что адипонектин способен снижать содержание провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6 и NF- κ B) [36] и стимулировать продукцию противовоспалительных цитокинов (IL-10 и др.). Изменения содержания сывороточного адипонектина связывают с нарушением экспрессии рецепторов адипонектина (AdipoR1, AdipoR2) и прежде всего

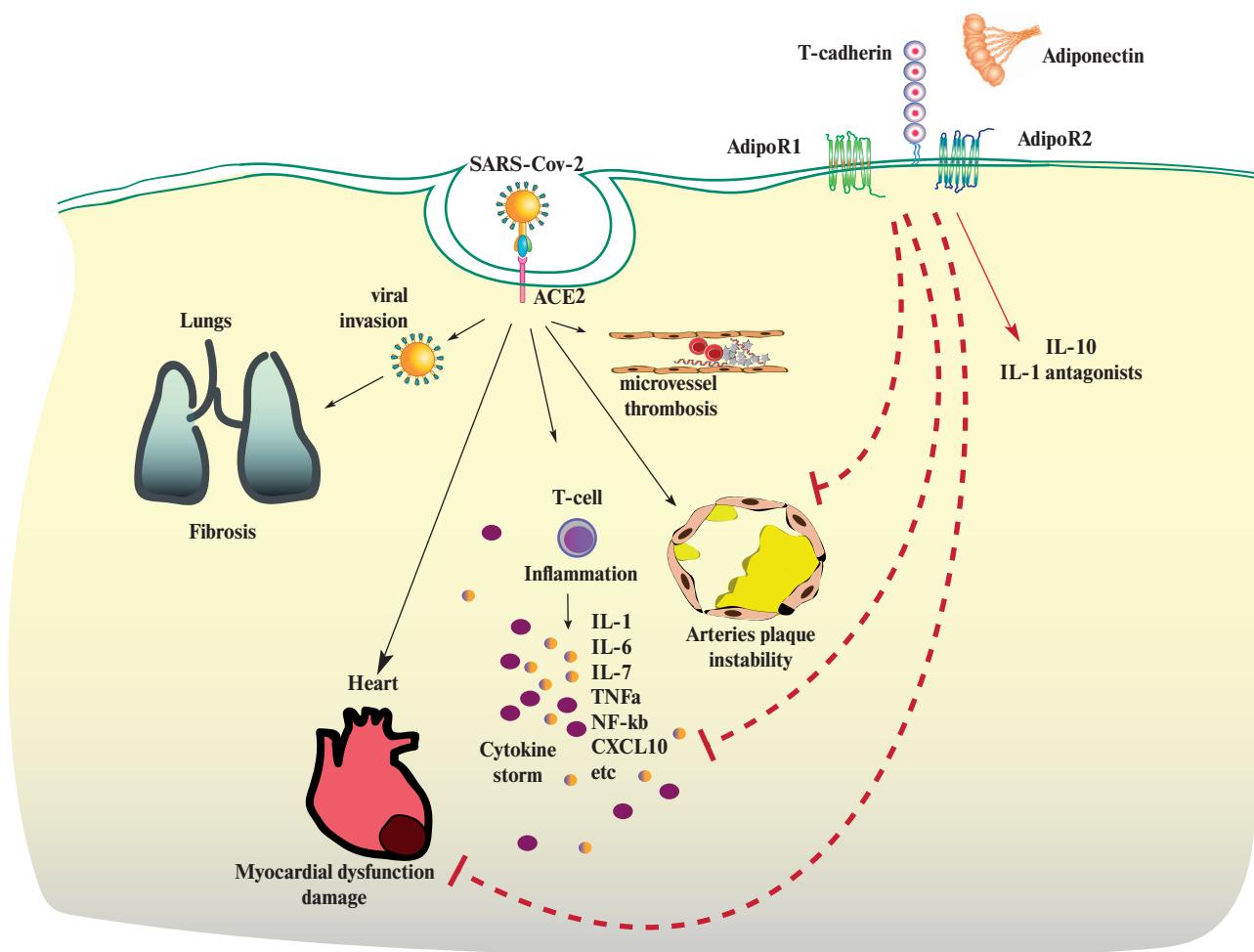


Рис. 2 Повреждение сердечно-сосудистой системы при COVID-19 — ключевые участники патогенеза и механизмы развития (Рубина К. А., Семина Е. В., 2021).

Примечание: ACE2 — АПФ2, Т-кадгерин — T-cadherin, AdipoR1/2 — рецептор адипонектина 1/2, CXCL10 — С-Х-С мотив хемокиновых лигандов 10.

Используя трансмембранный АПФ2 (ACE2) рецептор, SARS-CoV-2 способен проникать в различные клетки хозяина, включая альвеолоциты II типа легких, макрофаги, эндотелиальные клетки, перициты и кардиомиоциты, что приводит к развитию воспаления и полиорганной недостаточности. В частности, поражение эндотелиальных клеток вызывает дисфункцию эндотелия, дестабилизирует атеросклеротические бляшки и приводит к развитию острого коронарного синдрома. Повреждение дыхательных путей проявляется в прогрессировании системного воспаления и гиперактивации иммунных клеток, результатом которой является “цитокиновый шторм”. Рецепторы адипонектина — AdipoR1/2 и Т-кадгерин, реализуя сигнальные эффекты в эндотелии, могут оказывать протективные эффекты в сердце и сосудах за счет выброса противовоспалительного IL-10, antagonистов IL-1, а также подавлять гиперпродукцию цитокинов, снижая токсические эффекты в сердце и в сосудах.

Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

с Т-кадгерином. Поскольку изменение содержания адипонектина в крови ассоциировано с различными сердечно-сосудистыми и легочными патологиями, а также с воспалительными заболеваниями, нарушение продукции адипонектина или экспрессии/функционирования его рецепторов может способствовать негативному течению коронавирусной инфекции.

Помимо того, что Т-кадгерин является рецептором ЛНП и адипонектина, он способен опосредовать слабую Ca^{2+} -зависимую гомофильную адгезию клеток в супензии. Т-кадгерин экспрессируется на клетках сосудов (в эндотелии, перицитах

и гладкомышечных клетках) и является молекулой, регулирующей процессы роста сосудов при физиологическом ангиогенезе [26], реваскуляризации тканей после повреждения и опухолевом неоангиогенезе [37]. Функция Т-кадгерина в сосудах обусловлена взаимодействием и гомофильным узнаванием между молекулами Т-кадгерина на мембранах контактирующих клеток [29]. Т-кадгерин функционирует как молекула негативного регулирования роста сосудов *in vivo* и *in vitro*, в основе эффектов Т-кадгерина лежит ингибирование начальных этапов ангиогенеза, обусловленное подавлением миграции эндотелиальных кле-

ток, инициации роста и ветвления капилляро-подобных структур [26].

Т-кадгерин — рецептор адипонектина, опосредующий защитную роль адипонектина при легочных и сердечно-сосудистых патологиях

В сосудистой стенке адипонектин обладает защитным антиатерогенным действием. Именно Т-кадгерин, а не два других рецептора адипонектина (AdipoR1 и AdipoR2), необходим для связывания адипонектина на поверхности кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток и обеспечения защитной функции адипонектина [33]. Адипонектин предотвращает формирование атеросклеротических поражений у мышей, дефицитных по гену *APOE*. В модельных экспериментах на нокаутных по Т-кадгерину мышах было показано, что отсутствие Т-кадгерина приводит к развитию гипертрофии сердца и увеличении зоны инфаркта миокарда [38], а также тормозит реваскуляризацию ишемизированной конечности у этих мышей.

Т-кадгерин играет важную роль не только в патогенезе ССЗ, но и при легочных патологиях различного генеза. Т-кадгерин опосредует защитное противовоспалительное действие адипонектина, которое описано при ХОБЛ, астме, системных воспалительных реакциях, сепсисе, тяжелом ОРДС [39]. В большинстве исследований защитную функцию адипонектина связывают с подавлением продукции провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6, молекул адгезии эндотелиальных клеток ICAM-1 и VCAM-1, NF- κ B), и индукции противовоспалительных цитокинов IL-10 и антагонистов IL-1. При острой дыхательной недостаточности уровень содержания адипонектина в плазме крови пациентов напрямую коррелирует с системным уровнем противовоспалительного IL-10 и обратно коррелирует с уровнем провоспалительных цитокинов.

Протективное действие адипонектина, как правило, связывают именно с экспрессией Т-кадгерина и его способностью рекрутировать адипонектин из плазмы крови, тем самым фиксируя его на мемbrane клеток различных органов и тканей [33]. Результаты проведенного метаанализа показали наличие ассоциации между полиморфизмами в гене *CDH13* (Т-кадгерин) и изменением уровня циркулирующего адипонектина в плазме крови пациентов с ХОБЛ [40]. Известно, что полиморфизмы в гене Т-кадгера могут изменять способность Т-кадгера рекрутировать адипонектин из плазмы крови в органы и ткани, тем самым влияя на концентрацию циркулирующего в крови адипонекти-

на, что может отражаться на течении заболевания в острой и хронической фазе ХОБЛ [33].

Перечисленные данные указывают на участие Т-кадгера в регуляции физиологического ответа клеток сосудов; нарушения в экспрессии или функционировании Т-кадгера или связывания адипонектина с Т-кадгерином коррелируют с эндотелиальной дисфункцией и развитием легочных и сердечно-сосудистых патологий различного генеза. В этой связи второй перспективной мишенью для изучения механизмов развития легочной пневмонии, нарушений системы гемостаза, системного воспаления и осложнений, связанных с нарушением функционирования сердечно-сосудистой системы при COVID-19, является адипонектин и его рецептор Т-кадгерин (рисунок 2).

Заключение

Исследование общих механизмов развития патологических состояний при коронавирусной инфекции, таких как фиброз легких, лимфоцитопения, цитокиновый шторм, нарушение системы гемостаза являются актуальными и перспективными в связи с эпидемиологической обстановкой в мире и тяжестью течения заболевания. Фундаментальные исследования по изучению роли системы активаторов плазминогена и Т-кадгера/адипонектина необходимы с точки зрения поиска новых диагностических и терапевтических мишней COVID-19. Известно, что экспрессия Т-кадгера необходима для обеспечения защитной функции эндотелия в сердечно-сосудистой системе, а изменение экспрессии Т-кадгера и его лиганда адипонектина коррелирует с дисфункцией эндотелия и различными легочными патологиями. С другой стороны, активаторы плазминогена, урокиназа и ее рецептор uPAR, а также сам плазмин, могут способствовать инфицированию клеток вирусом за счет протеолиза S-белка и связывания его с АПФ2, и, тем самым, провоцировать развитие тромбозов легочных сосудов в результате истощения пула плазмина и накопления D-димеров фибрина. Ранняя диагностика с использованием данных по экспрессии Т-кадгера, адипонектина, концентрации ХС ЛНП и белков-активаторов плазминогена в плазме крови может иметь важное значение для прогнозирования тяжелого течения и возможных осложнений в виде ОРДС и цитокинового шторма при COVID-19.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант РФФИ № 20-04-60029).

Литература/References

1. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2017;39(5):529-39. doi:10.1007/s00281-017-0629-x.
2. Guzik TG, Mohiddin SA, Dimarco A, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res.* 2020;116(10):1666-87. doi:10.1093/cvr/cvaa106.
3. De Wit E, van Doremale N, Falzarano, D, Munster V. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(8):523-34. doi:10.1038/nrmicro.2016.81.
4. Medina-Enríquez M, Lopez-León S, Carlos-Escalante J, et al. ACE2: the molecular doorway to SARS-CoV-2. *Cell Biosci.* 2020;10(148). doi:10.1186/s13578-020-00519-8.
5. Hoffmann M, Kleine-Weber Y, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-80. e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
6. Bian H, Zheng ZH, We D, et al. Meplazumab treats COVID-19 pneumonia: an open-labelled, concurrent controlled add-on clinical trial. *Medrxiv [Preprint]* 2020. Available from: doi:10.1101/2020.03.21.20040691.
7. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420-2. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
8. Tang F, Quan Y, Xin ZT, et al. Lack of Peripheral Memory B Cell Responses in Recovered Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome: A Six-Year Follow-Up Study. *J Immunol.* 2011;186(12):7264-8. doi:10.4049/jimmunol.0903490.
9. Zhou J, Jin J, Patel E, et al. Interleukin-6 inhibits apoptosis of exocrine gland tissues under inflammatory conditions. *Cytokine.* 2015;76(2):244-52. doi:10.1016/j.cyto.2015.07.027.
10. Nakajima W, Sharma K, Lee JY, et al. DNA damaging agent-induced apoptosis is regulated by MCL-1 phosphorylation and degradation mediated by the Noxa/MCL-1/CDK2 complex. *Oncotarget.* 2016;7(24):36353-65. doi:10.18632/oncotarget.9217.
11. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270-3. doi:10.1038/s41586-020-2012-7.
12. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Pöhlmann S. A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells. *Mol Cell.* 2020;78(4):779-84.e5. doi:10.1016/j.molcel.2020.04.022.
13. Raum D, Marcus D, Alpe CA, et al. Synthesis of human plasminogen by the liver. *Science.* 1980;208(4447):1036-7. doi:10.1126/science.6990488.
14. Cao Y, Liu X, Xiong L, Cai K. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(9):1449-59. doi:10.1002/jmv.25822.
15. Williams FMK, Freydin M, Mangino M, et al. Clinical and molecular characterization of COVID-19 hospitalized patients. *medRxiv [Preprint]* 2020. doi:10.1101/2020.05.22.20108845.
16. Schuliga M, Grainge C, Westall G, et al. The fibrogenic actions of the coagulant and plasminogen activation systems in pulmonary fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol.* 2018;97:108-17. doi:10.1016/j.biocel.2018.02.016.
17. Ji HL, Zhao R, Matalon S, Matthay MA. Elevated Plasmin(ogen) as a Common Risk Factor for COVID-19 Susceptibility. *Physiol Rev.* 2020;100(3):1065-75. doi:10.1152/physrev.00013.2020.
18. Tkachuk V, Plekhanova O, Beloglazova I, Parfenova E. Role of multidomain structure of urokinase in regulation of growth and remodeling of vessels. *Ukr Biochem J.* 2013;85(6):18-45. doi:10.15407/ubj85.06.018.
19. Tkachuk VA, Parfyonova YeV, Plekhanova OS, et al. Fibrinolitics: from the thrombolysis to the processes of blood vessels growth and remodeling, neurogenesis, carcinogenesis and fibrosis. *Terapevticheskii arkhiv.* 2019;91(9):4-9. (In Russ.) Ткачук В.А., Парфенова Е.В., Плеханова О.С. и др. Фибринолитики: от разрушения тромбов до процессов роста и ремоделирования сосудов, нейрогенеза, канцерогенеза и фиброза. *Терапевтический архив.* 2019;91(9):4-9. doi:10.26442/00403660.2019.09.000411.
20. Semina EV, Rubina KA, Shmakova AA, et al. Downregulation of uPAR promotes urokinase translocation into the nucleus and epithelial to mesenchymal transition in neuroblastoma. *J Cell Physiol.* 2020;235(9):6268-86. doi:10.1002/jcp.29555.
21. Klimovich PS, Semina EV. Mechanisms of Participation of the Urokinase Receptor in Directed Axonal Growth. *Molecular Biology.* 2020;54(1):103-13. (In Russ.) Климович П.С., Семина Е.В. Механизмы участия урокиназного рецептора в направленном росте аксонов. *Молекулярная биология.* 2020;54(1):103-13. doi:10.31857/S0026898420010097.
22. Kulebyakina MA, Dyikanov DT, Rubtsov YP, et al. The components of the urokinase system have a reciprocal effect on the accumulation of anti-inflammatory regulatory and pro-inflammatory cytotoxic T-lymphocytes in the spleen. *Immunology.* 2018;329(1):38-43. (In Russ.) Кулебякина М.А., Дыйканов Д.Т., Рубцов Ю.П. и др. Компоненты урокиназной системы оказывают reciprocalное влияние на накопление антивоспалительных регуляторных и провоспалительных цитотоксических Т-лимфоцитов в селезенке. *Иммунология.* 2018;39(1):38-43. doi:10.18821/0206-4952-2018-39-1-38-43.
23. Swaisgood CM, French EL, Noga C, et al. The development of bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice deficient for components of the fibrinolytic system. *Am J Pathol.* 2000;157(1):177-87. doi:10.1016/S0002-9440(10)64529-4.
24. Rovina N, Akinosoglou K, Eugen-Olsen J, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) as an early predictor of severe respiratory failure in patients with COVID-19 pneumonia. *Crit Care.* 2020;24(1):187. doi:10.1186/s13054-020-02897-4.
25. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417-8. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
26. Rubina KA, Kalinina NI, Parfenova EV, Tkachuk VA. T-cadherin as a receptor involved in the regulation of angiogenesis and remodeling of blood vessels. *Biologicheskie Membrany.* 2007;24(1):65-72. (In Russ.) Рубина К.А., Калинина Н.И., Парфенова Е.В., Ткачук В.А. Т-кадгерин как рецептор, участвующий в регуляции ангиогенеза и ремоделировании кровеносных сосудов. *Биологические мембранны.* 2007;24(1):65-72.
27. Liu J, Ren Y, Kang L, et al. Oxidized low-density lipoprotein increases the proliferation and migration of human coronary artery smooth muscle cells through the upregulation of osteopontin. *Int J Mol Med.* 2014;33:1341-7. doi:10.3892/ijmm.2014.1681.
28. Rubina K, Talovskaya E, Cherenkov V, et al. LDL induces intracellular signalling and cell migration via atypical LDL-binding protein T-cadherin. *Mol Cell Biochem.* 2005;273(1-2):33-41. doi:10.1007/s11010-005-0250-5.

29. Rubina KA, Tkachuk VA. Molecular and cellular mechanisms of physiological and tumor growth of blood vessels. *Russian Journal of Physiology im. I. M. Sechenova.* 2017;2017(2):121-37. (In Russ.) Рубина К.А., Ткачук В.А. Молекулярные и клеточные механизмы физиологического и опухолевого роста кровеносных сосудов. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова.* 2017;103(2):121-37.
30. Frismantene A, Pfaff D, Frachet A, et al. Regulation of contractile signaling and matrix remodeling by T-cadherin in vascular smooth muscle cells: constitutive and insulin-dependent effects. *Cell Signal.* 2014;26(9):1897-908. doi:10.1016/j.cellsig.2014.05.001.
31. Philippova M, Suter Y, Toggweiler S, et al. T-cadherin is present on endothelial microparticles and is elevated in plasma in early atherosclerosis. *Eur Heart J.* 2011;32(6):760-71. doi:10.1093/euroheartj/ehq206.
32. Semina EV, Rubina KA, Sysoeva VY, et al. Novel mechanism regulating endothelial permeability via T-cadherin-dependent VE-cadherin phosphorylation and clathrin-mediated endocytosis. *Mol Cell Biochem.* 2014;387(1-2):39-53. doi:10.1007/s11010-013-1867-4.
33. Rubina KA, Semina EV, Balatskaya MN, et al. Mechanisms of regulation of directed growth of nerves and blood vessels by components of the fibrinolytic system and GPI-anchored navigation receptors. *Russian Journal of Physiology im. I. M. Sechenova.* 2018;104(9):1001-26. (In Russ.) Рубина К.А., Семина Е.В., Балацкая М.Н. и др. Механизмы регуляции направленного роста нервов и сосудов компонентами фибринолитической системы и GPI-заякоренными навигационными рецепторами. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова.* 2018;104(9):1001-26. doi:10.7868/S0869813918090010.
34. Balatskaya M, Sharonov G, Baglay A, et al. One receptor, two ligands, different responses: T-cadherin as a receptor for low density lipoprotein and adiponectin. *FEBS J.* 2017;284:153. doi:10.1111/febs.14174.
35. Min X, Lemon B, Tang J, et al. Crystal structure of a single-chain trimer of human adiponectin globular domain. *FEBS Lett.* 2012;586(6):912-7. doi:10.1016/j.febslet.2012.02.024.
36. Choi H, Doss H, Kim K. Multifaceted Physiological Roles of Adiponectin in Inflammation and Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21(4):1219. doi:10.3390/ijms21041219.
37. Rubina KA, Sysoeva VYu, Semina EV, et al. Features of T-cadherin expression in keratinocytes and vessels of epithelial skin tumors. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2013;2013(1):9-14. (In Russ.) Рубина К.А., Сысоева В.Ю., Семина Е.В. и др. Особенности экспрессии Т-кадгерина в кератиноцитах и сосудах эпителиальных опухолей кожи. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2013;2013(1):9-14.
38. Clark L, Taylor C, Zahradka P. Exploring the Cardio-metabolic Relevance of T-cadherin: A Pleiotropic Adiponectin Receptor. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets.* 2017;17(3):200-6. doi:10.2174/1871530317666170818120224.
39. Nigro E, Matteis M, Roviezzo F, et al. Role of adiponectin in sphingosine-1-phosphate induced airway hyperresponsiveness and inflammation. *Pharmacol Res.* 2016;103:114-22. doi:10.1016/j.phrs.2015.10.004.
40. Zhong YH, Peng H, Cheng HZ, Wang P. Quantitative assessment of the diagnostic role of CDH13 promoter methylation in lung cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(3):1139-43. doi:10.7314/apjcp.2015.16.3.1139.

ЕЩЁ 736 МАМИНЫХ ИСТОРИЙ

КАК ВАЖНО ЭТО СОХРАНИТЬ!

Защищая то, что действительно имеет значение

По данным исследования COMPASS добавление Ксарелто® 2,5 мг 2 р/день к терапии АСК у пациентов с хронической ИБС способствует:

26%

снижению риска сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта^{*1}

23%

снижению риска смерти от всех причин^{*1}

44%

снижению риска -инсульта^{*1}

Благоприятный профиль безопасности без статистически значимого повышения частоты наиболее тяжелых кровотечений^{*1}



Ацетилсалициловая кислота

75–100 мг 1 раз/день



Ксарелто®
2,5 мг 2 раза/день

КСАРЕЛТО®. Международное непатентованное или группировочное наименование: ривароксабан. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой, 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 2,50 мг ривароксабана микронизированного. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоцисилических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиенотропидинами - клотидигролем или тиоклопидином. Профилактика инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактика острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий (ЗПА) в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой. ПРОТИВОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата; клинически значимые активные кровотечения (например, внутреннее кровоизлияние, желудочно-кишечное кровотечение); заболевания печени, протекающие с коагулопатией, ведущей к клинически значимому риску кровотечения, в том числе цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью, бременность и период грудного вскармливания, детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность для пациентов данной возрастной группы не установлены); тяжелая степень нарушения функции почек (КтР < 15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, дalteптарин и др.), производными гепарина (фondапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, апиксабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция), поскольку в состав данного лекарственного препарата входит лактоза. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертонии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной острой язве желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном или внутримозговом кровоизлиянии, при наличии известных аномалий сосудов спinalного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах, при наличии бронхозастоев или легочного кровотечения в анамнезе). При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КтР 15–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови. При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КтР 15–29 мл/мин). У пациентов, получающих одновременно лекарствен-

ные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие анти тромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэpineфрина (СИОЗСН). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (напри мер, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протеазы ВЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КтР < 15–29 мл/мин) или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может быть связано с повышенiem риска скрытых или явных кровотечений из любых тканей и органов, которые могут привести к развитию постстегмограммической анемии. Риск развития кровотечения может увеличиваться у пациентов с тяжелой, неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Принуди, симптомы и тяжесть (включая возможный летальный исход) будут варьировать в зависимости от источника и степени или выраженности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развития которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях, как следствие анемии, наблюдаются симптомы ишемии миокарда, такие, как боль в грудной клетке или стенокардия. Наиболее частыми НПР у пациентов, принимавших препарат, являлись кровотечения, также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в области желудочно-кишечного тракта и в животе, диспепсия, тошнота, запор⁴, диарея, рвота⁴, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экзема, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях⁵, кровотечение из уrogenитального тракта (включая гематурию и менингракти⁶), нарушение функции почек (включая повышенные концентрации креатинина крови, повышение концентрации мочевины крови⁷, лихорадка⁸, периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), повышенная активность печеночных трансаминаз, кровотечение после медицинской манипуляции (включая послепроперационную анемию и кровотечение из раны), гематома.

⁴Находились преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.

⁵Находились при лечении ВЧ как очень частные у женщин в возрасте <5 лет.

⁶Регистрационный номер: ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 29.08.2019. Производитель: Байер АГ, Германия.

Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

^{*1}По данным субанализа исследования COMPASS у пациентов со стабильным течением ИБС, в сравнении с монотерапией ацетилсалициловой кислотой.

[†]Фатальные, внутричерепные, кровотечения в жизненно важные органы. ИБС – ишемическая болезнь сердца.

1. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2017; doi: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3.

ПЛАГРИЛ®

ПЛАГРИЛ® А

**ЭФФЕКТИВНО
ПРЕДОТВРАЩАЕТ ИШЕМИЧЕСКИЕ
ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ НАИМЕНЬШЕМ РИСКЕ КРОВОТЕЧЕНИЙ^{1,2}**



- ▶ Защита от атеротромбоза различной локализации²
- ▶ Рекомендован Orange Book FDA в группе А³
- ▶ Двойная антиагрегантная терапия в 1 капсуле с модифицированным высвобождением⁴
- ▶ Высокая приверженность к терапии⁵
- ▶ Высокое качество по доступной цене^{6,7}



1. T. Cuisset et al. TOPIC. Eur Heart J. 2017 Nov 18(41):3070-3078. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Плагрил® от 05.02.2018. 3. Комитет по контролю над лекарственными средствами и продуктами питания США www.accessdata.fda.gov/scripts/sdr/ob/search_products.cfm [дата обращения: 10.06.2020]. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Плагрил® А от 05.02.2018 г. 5. Bangalore S, Kamakkannan G, Parkar S, Messel F H. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. American Journal of Medicine 2007; 120(8): 713-719. 6. Средние розничные цены согласно данным MMS Q1 2020 RUR. 7. Заключение о соответствии производителю (иностранный производитель) лекарственных средств для медицинского применения Правил надлежащей производственной практики №GMP-00637/16/ПН, №GMP-00033/16/ПН.

Плагрил® Регистрационный номер: ЛР-003351/09. Международное непатентованное наименование: ацтепидогрел. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг. Показания для применения: Вторичная профилактика атеротромбозических осложнений у взрослых пациентов с инфарктом миокарда (с давностью от нескольких дней до 3–5 лет) и ишемической болезнью сердца (с давностью от 7 дней до 6 месяцев) или диагностированной окклюзивной болезнью периферических артерий. У взрослых пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболизиса (в комбинации с ацтепидогрелом/аспирином). У пациентов с фибралгией предсердий (меридательной аритмии), которые имеют как минимум один фактор риска развития тромбоза (в комбинации с ацтепидогрелом/аспирином). Противопоказания: - повышенная чувствительность к клопидогрелу или любому из вспомогательных веществ препарата; - тяжелая почечная недостаточность; - острое кровотечение, например, кровотечение из полости носа или внутреннее кровотечение; - детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены). С осторожностью: состояния, при которых возможна передислокация к кровотечению, Способы применения и дозы*: клопидогрел следует принимать внутрь, независимо от приема пищи. Вторичная профилактика атеротромбозических осложнений у взрослых пациентов с инфарктом миокарда (с давностью от нескольких дней до 3–5 лет) и диагностированной окклюзией периферических артерий. Препарат следует принимать из расчета 75 мг один раз в сутки (в сочетании с АКС в дозах 75–325 мг в сутки). Помимо приема АКС, прием АКС не является обязательным. При приеме АКС в дозах 75–325 мг в сутки клопидогрел следует принимать из расчета 75 мг один раз в сутки (в сочетании с АКС в дозах 75–325 мг в сутки). Комбинированная терапия: при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболизиса (в комбинации с ацтепидогрелом/аспирином). У взрослых пациентов с инфарктом миокарда (с давностью от 7–12 месяцев) и повышенной чувствительностью к АКС (прием АКС не является обязательным). Вторичная профилактика атеротромбозических осложнений у взрослых пациентов с инфарктом миокарда (с давностью от нескольких дней до 3–5 лет) и диагностированной окклюзией периферических артерий. Препарат следует принимать одноразово в сутки в дозе 75 мг с пероральными однодневными приемами на протяжении 300 дней. Комбинированная терапия: при приеме АКС (75–100 мг/сутки). Способ применения и дозы в особых группах пациентов см. в инструкции по медицинскому применению. Перебое действие: диспепсию, абдоминальные боли, диарею. Перечень всех побочных действий представлен в инструкции по медицинскому применению. Способы применения и дозы: способ применения и дозы в особых группах пациентов см. в инструкции по медицинскому применению. Комбинированная терапия: необходима быстрая коррекция удлиняющегося времени кровотечения, то рекомендуется проведение переливаний тромбоцитарной массы. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: Одновременное с клопидогрелем применение лекарственных препаратов, не имеющих механизма действия на АКС, не является противопоказанием. При приеме клопидогрела, особенно в течение первых недель лечения и/или после инвазивных кардиологических процедур/хирургического вмешательства, необходимо вести тщательное наблюдение за пациентами на предмет исключения признаков кровотечения, в том числе и скрытого. Влияние на способность к управлению автомобилем или другими механизмами: Препарат Плагрил® не оказывает существенное влияние на способность, необходимую для управления автомобилем или занятия другими потенциально опасными видами деятельности. Условия отпуска: Отпускают по рецепту.

*Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению, СИЛ от 11.11.2019, с основаниями ИМП от 05.02.2018 г.

Плагрил® Регистрационный номер: ЛР-003351/09. Международное непатентованное название: ацтепидогрел. Лекарственная форма: капсулы с модифицированным высвобождением, 75 мг/75 мг. Показания для применения: Вторичная профилактика атеротромбозических осложнений у взрослых пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (острый инфаркт миокарда) или инфаркт миокарда без рубца (0), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве (в комбинации с ацтепидогрелом/аспирином). У пациентов с фибралгией предсердий (меридательной аритмии). Предотвращение атеротромбозических осложнений, включая инфаркт, при фибралгии предсердий (меридательной аритмии). У пациентов с ацтепидогрелом/аспирином. Противопоказания: - повышенная чувствительность к клопидогрелу или любому из вспомогательных веществ препарата; - тяжелая почечная недостаточность; - острое кровотечение, например, кровотечение из полости носа или внутреннее кровотечение; - детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены). С осторожностью: состояния, при которых возможна передислокация к кровотечению, Способы применения и дозы*: клопидогрел следует принимать из расчета 75 мг один раз в сутки (в сочетании с АКС в дозах 75–325 мг в сутки). Помимо приема АКС, прием АКС не является обязательным. При приеме АКС в дозах 75–325 мг в сутки клопидогрел следует принимать из расчета 75 мг один раз в сутки (в сочетании с АКС в дозах 75–325 мг в сутки). Комбинированная терапия: при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболизиса (в комбинации с ацтепидогрелом/аспирином). У взрослых пациентов с инфарктом миокарда (с давностью от 7–12 месяцев) и повышенной чувствительностью к АКС (прием АКС не является обязательным). Вторичная профилактика атеротромбозических осложнений у взрослых пациентов с инфарктом миокарда (с давностью от нескольких дней до 3–5 лет) и диагностированной окклюзией периферических артерий. Препарат следует принимать одноразово в сутки в дозе 75 мг с пероральными однодневными приемами на протяжении 300 дней. Комбинированная терапия: одновременное с клопидогрелем применение лекарственных препаратов, не имеющих механизма действия на АКС, не является противопоказанием. Прием клопидогрела, особенно в течение первых недель лечения и/или после инвазивных кардиологических процедур/хирургического вмешательства, необходимо вести тщательное наблюдение за пациентами на предмет исключения признаков кровотечения, в том числе и скрытого. Влияние на способность к управлению автомобилем или другими механизмами: Препарат Плагрил® не оказывает существенное влияние на способность, необходимую для управления автомобилем или занятия другими потенциально опасными видами деятельности. Условия отпуска: Отпускают по рецепту.

Плагрил® Регистрационный номер: ЛР-003351/09. Международное непатентованное название: ацтепидогрел. Лекарственная форма: капсулы с модифицированным высвобождением, 75 мг/75 мг. Показания для применения: Вторичная профилактика атеротромбозических осложнений у взрослых пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболизиса. Предотвращение атеротромбозических и тромбозомиокардических осложнений, включая инфаркт, при фибралгии предсердий (меридательной аритмии). У взрослых пациентов с фибралгии предсердий (меридательной аритмии), которые имеют как минимум один фактор риска развития сосудистых осложнений, но могут принимать непрямые антикоагулянты и имеют низкий риск развития тромбоза (в комбинации с ацтепидогрелом/аспирином). Противопоказания: - повышенная чувствительность к клопидогрелу или любому из действующих или вспомогательных веществ препарата; - тяжелая почечная недостаточность (более 6 баллов по шкале Найд-Тью): - тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин) из-за задержки ацтепидогрелом/аспирином. Комбинированная терапия начинает как можно раньше после появления симптомов и продолжается на протяжении 300 дней. Продолжительность терапии должна соответствовать времени кровотечения, то рекомендуется проведение переливаний тромбоцитарной массы, антикоагулянтов и антикоагулянтов в комбинации с ацтепидогрелом/аспирином. Противопоказания: - повышенная чувствительность к любому из действующих или вспомогательных веществ препарата; - тяжелая почечная недостаточность (более 6 баллов по шкале Найд-Тью); - тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин) из-за задержки ацтепидогрелом/аспирином в составе препарата ацтепидогрелом/аспирином. Способы применения и дозы: способ применения и дозы в особых группах пациентов см. в инструкции по медицинскому применению. Перебое действие: диспепсию, абдоминальные боли, диарею. Перечень всех побочных действий представлен в инструкции по медицинскому применению. Способы применения и дозы: способ применения и дозы в особых группах пациентов см. в инструкции по медицинскому применению. Комбинированная терапия: одновременное с клопидогрелем применение лекарственных препаратов, не имеющих механизма действия на АКС, не является противопоказанием. Прием клопидогрела, особенно в течение первых недель лечения и/или после инвазивных кардиологических процедур/хирургического вмешательства, необходимо вести тщательное наблюдение за пациентами на предмет исключения признаков кровотечения, в том числе и скрытого. Влияние на способность к управлению автомобилем или другими механизмами: Препарат Плагрил® не оказывает существенное влияние на способность, необходимую для управления автомобилем или занятия другими потенциально опасными видами деятельности. Условия отпуска: Отпускают по рецепту.

Российское общество
профилактики
неинфекционных
заболеваний

Российское
кардиологическое общество

Национальный медицинский
исследовательский центр
терапии и профилактической
медицины

**Научно-практический
рецензируемый
медицинский журнал**

Журнал зарегистрирован Министерством РФ
по делам печати, телерадиовещания и средств
массовых коммуникаций 30.11.2001 г.
(ПИ № 77-11335)

Журнал с открытым доступом

**Журнал включен в Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК**

Журнал включен в Scopus, EBSCO, DOAJ

**Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX 2,625**
импакт-фактор 1,305

Полнотекстовые версии всех номеров размещены
на сайте Научной Электронной Библиотеки:
www.elibrary.ru

**Правила публикации авторских материалов
и архив номеров:** <http://cardiovascular.elpub.ru>

Информация о подписке:
www.roscardio.ru/ru/subscription

Объединенный каталог "Пресса России":
42434 — для индивидуальных подписчиков
42524 — для предприятий и организаций

**Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства**

**Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель**

Периодичность: 8 раз в год

Установочный тираж: 5 000 экз.

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

Ответственный переводчик
Клещеногов А. С.

Компьютерная верстка
Андреева В. Ю., Морозова Е. Ю.

Отпечатано: типография "OneBook",
ООО "Сам Полиграфист",
129090, Москва, Протопоповский пер., д. 6
www.onebook.ru

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Основан в 2002 г.

Том 20 3'2021 Часть 2

Главный редактор

Драпкина О. М. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, член-корр. РАН,
ORCID: 0000-0002-4453-8430

Заместители главного редактора

Голухова Е. З. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, акад. РАН, ORCID: 0000-0002-6252-0322

Карпов Ю. А. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0003-1480-0458

Шальнова С. А. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0003-2087-6483

Ответственный секретарь

Кутищенко Н. П. (Москва, Россия) д.м.н., ORCID: 0000-0001-6395-2584

Заведующий редакцией

Минина Ю. В. (Москва, Россия) к.м.н., ORCID: 0000-0002-5689-2074

Редакционная коллегия

Джозеф С. Альперт (Тусон, Аризона, США) профессор, Scopus ID 8921956300

Бадтиева В. А. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН,
ORCID: 0000-0003-4291-679X

Бойцов С. А. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, акад. РАН, ORCID: 0000-0001-6998-8406

Бузашвили Ю. И. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, акад. РАН,
ORCID: 0000-0001-7016-7541

Бубнова М. Г. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0003-2250-5942

Васюк Ю. А. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0003-2913-9797

Габинский Я. Л. (Екатеринбург, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0001-7356-7807

Галявич А. С. (Казань, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-4510-6197

Глазер М. Г. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-0995-1924

Горбунов В. М. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0001-5195-8997

Гринштейн Ю. И. (Красноярск, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-4621-1618

Джисоева О. Н. (Москва, Россия) к.м.н., ORCID: 0000-0002-5384-3795

Калинина А. М. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0003-2458-3629

Комаров А. Л. (Москва, Россия) д.м.н., ORCID: 0000-0001-9141-103X

Концевая А. В. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-4453-8430

Томас Лошер (Лондон, Великобритания) д.м.н., профессор, Scopus ID 55956533700

Мамедов М. Н. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0001-7131-8049

Марцевич С. Ю. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-7717-4362

Метельская В. А. (Москва, Россия) д.б.н., профессор, ORCID: 0000-0001-8665-9129

Небиериձե Դ. Բ. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-5265-3164

Недогода С. В. (Волгоград, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0001-5981-1754

Ойнаткинова О. Ш. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-9856-8643

Пекка Пуска (Хельсинки, Финляндия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0001-8916-1035

Подзолков В. И. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-0758-5609

Скрипникова И. А. (Москва, Россия) д.м.н., ORCID: 0000-0002-1763-0725

Таратухин Е. О. (Москва, Россия) к.м.н., ORCID: 0000-0003-2925-0102

Толпышева С. Н. (Москва, Россия) д.м.н., ORCID: 0000-0003-0160-0158

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург, Россия) д.м.н., профессор, акад. РАН,
ORCID: 0000-0003-2929-0980

Научный редактор

Метельская В. А. (Москва, Россия)

Чекрыгина Л. Л. (Москва, Россия)

Рыжкова Е. В. (Москва, Россия)

Родионова Ю. В. (Москва, Россия)

101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

е-mail: cardiovasc.journal@yandex.ru

Тел. +7 (499) 553 67 78

ООО "Силицея-Полиграф"

е-mail: cardio.nauka@yandex.ru

Тел. +7 (985) 768 43 18 www.roscardio.ru

Издательство:

Russian Society for Prevention
of Noncommunicable Diseases
Russian Society of Cardiology
National Medical Research
Center for Therapy
and Preventive Medicine

**Scientific peer-reviewed
medical journal**

Mass media registration certificate
ПИ № 77-11335 dated 30.11.2001

Open Access

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

The Journal is included in Scopus, EBSCO, DOAJ

**Russian Science Citation Index (RSCI):
SCIENCE INDEX 2,625
Impact-factor 1,305**

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

Instructions for authors:
<http://cardiovascular.elpub.ru>

Submit a manuscript:
<http://cardiovascular.elpub.ru>

Subscription:
www.roscardio.ru/ru/subscription

United catalogue "Pressa of Russia":
42434 — for individual subscribers
42524 — for enterprises and organizations

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

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

Periodicity: 8 issues per year

Circulation: 5 000 copies

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

Translator
Kleschenogov A. S.

Design, desktop publishing
Andreeva V. Yu., Morozova E. Yu.

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

Font's license № 180397 от 21.03.2018

©CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

founded in 2002

Vol.20 3'2021 Part 2

Editor-In-Chief

Oxana M. Drapkina (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-4453-8430

Deputy Chief Editors

Elena Z. Golukhova (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-6252-0322

Yuri A. Karpov (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-1480-0458

Svetlana A. Shalnova (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-2087-6483

Executive Secretary

Natalia P. Kutishenko (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0001-6395-2584

Editorial Assistant

Yulia V. Minina (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-5689-2074

Editorial Board

Josef S. Alpert (Tucson, Arizona, USA) Scopus ID 8921956300

Victoria A. Badtjeva (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-4291-679X

Sergey A. Boytsov (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0001-6998-8406

Marina G. Bubnova (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-2250-5942

Yuri I. Buzashvili (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0001-7016-7541

Yuri A. Vasyuk (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-2913-9797

Yan L. Gabinskiy (Ekaterinburg, Russia) ORCID: 0000-0001-7356-7807

Albert S. Galyavich (Kazan, Russia) ORCID: 0000-0002-4510-6197

Maria G. Glezer (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-0995-1924

Vladimir M. Gorbunov (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0001-5195-8997

Yuri I. Grinshteyn (Krasnoyarsk, Russia) ORCID: 0000-0002-4621-1618

Olga N. Dzhioeva (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-5384-3795

Anna M. Kalinina (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-2458-3629

Andrei L. Komarov (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0001-9141-103X

Anna V. Kontsevaya (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-4453-8430

Thomas Lüscher (London, The United Kingdom) Scopus ID 55956533700

Mekhman N. Mamedov (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-2458-3629

Sergey Yu. Martsevich (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-7717-4362

Victoria A. Metelskaya (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0001-8665-9129

David V. Nebieridze (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-5265-3164

Sergey V. Nedogoda (Volgograd, Russia) ORCID: 0000-0001-5981-1754

Olga Sh. Oynotkinova (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-9856-8643

Valery I. Podzolkov (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-0758-5609

Pekka Puska (Helsinki, Finland) ORCID: 0000-0001-8916-1035

Irina A. Skripnikova (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-1763-0725

Evgeny O. Taratukhin (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-2925-0102

Svetlana N. Tolpygina (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-0160-0158

Evgeny V. Shlyakhto (St-Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0003-2929-0980

Senior editor *Metelskaya V.A.* (Moscow, Russia)

Proofreader *Chekrygina L. L.* (Moscow, Russia)

Managing editors *Ryzhova E. V.* (Moscow, Russia)

Rodionova Yu. V. (Moscow, Russia)

Editorial office Petroverigsky per., 10, str. 3

Moscow 101990, Russia

e-mail: cardiovasc.journal@yandex.ru

+7 (499) 553 67 78

Publisher Silicea-Poligraf

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

Tel. +7 (985) 768 43 18 www.roscardio.ru

Антитромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте: согласованное мнение экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии

Рабочая группа: Ткачёва О.Н., Воробьёва Н.М., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Стражеско И.Д., Виллевальде С.В., Драпкина О.М., Комаров А.Л., Орлова Я.А., Панченко Е.П., Погосова Н.В., Фролова Е.В., Явелов И.С.

Комитет экспертов: профессор Аверков О.В. (Москва), профессор Архипов М.В. (Екатеринбург), профессор Баранова Е.И. (Санкт-Петербург), член-корр. РАН Барбараши О.Л. (Кемерово), академик РАН Бойцов С.А. (Москва), профессор Болотнова Т.В. (Тюмень), к.м.н. Булгакова С.В. (Самара), профессор Галлявич А.С. (Казань), профессор Глезер М.Г. (Москва), профессор Гринштейн Ю.И. (Красноярск), профессор Дупляков Д.В. (Самара), д.м.н. Зенин С.А. (Новосибирск), д.м.н. Ильницкий А.Н. (Москва), к.м.н. Кириллов О.В. (Волгоград), член-корр. РАН Кобалава Ж.Д. (Москва), профессор Козиолова Н.А. (Пермь), член-корр. РАН Конради А.О. (Санкт-Петербург), профессор Напалков Д.А. (Москва), профессор Новикова Н.А. (Москва), профессор Павлова Т.В. (Самара), профессор Прощаев К.И. (Москва), профессор Терещенко С.Н. (Москва), профессор Фомин И.В. (Нижний Новгород), профессор Чесникова А.И. (Ростов-на-Дону), профессор Якушин С.С. (Рязань)

Ключевые слова: антитромботическая терапия, пожилой возраст, согласованное мнение.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 19/03/2021

Рецензия получена 26/03/2021

Принята к публикации 05/04/2021



Комаров А.Л., Орлова Я.А., Панченко Е.П., Погосова Н.В., Фролова Е.В., Явелов И.С. Антитромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте: согласованное мнение экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(3):2847.

doi:10.15829/1728-8800-2021-2847

Для цитирования: Ткачёва О.Н., Воробьёва Н.М., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Стражеско И.Д., Виллевальде С.В., Драпкина О.М.,

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: natalyavorobjeva@mail.ru

[Ткачёва О.Н. — д.м.н., профессор, директор ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова" Минздрава России — ОСП "Российский геронтологический научно-клинический центр", Москва, ORCID: 0000-0002-4193-688X, Воробьёва Н.М.* — д.м.н., зав. лабораторией сердечно-сосудистого старения ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова" Минздрава России — ОСП "Российский национальный исследовательский научно-клинический центр", Москва, ORCID: 0000-0002-6021-7864, Котовская Ю.В. — д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова" Минздрава России — ОСП "Российский геронтологический научно-клинический центр", Москва, ORCID: 0000-0002-1628-5093, Рунихина Н.К. — д.м.н., профессор, зам. директора по гериатрической работе ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова" Минздрава России — ОСП "Российский геронтологический научно-клинический центр", Москва, ORCID: 0000-0001-5272-0454, Стражеско И.Д. — д.м.н., зам. директора по трансляционной медицине ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова" Минздрава России — ОСП "Российский геронтологический научно-клинический центр", Москва, ORCID: 0000-0002-3657-0676, Виллевальде С.В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова" Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0001-7652-2962, Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Комаров А.Л. — д.м.н., в.н.с. отдела клинических проблем атеротромбоза ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии" Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0001-9141-103X, Орлова Я.А. — д.м.н., профессор, зав. отделом возраст-ассоциированных заболеваний Медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, ORCID: 0000-0002-8160-5612, Панченко Е.П. — д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии" Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-1174-2574, Погосова Н.В. — д.м.н., профессор, зам. генерального директора по научно-аналитической работе и профилактической кардиологии ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии" Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-4165-804X, Фролова Е.В. — д.м.н., профессор кафедры семейной медицины ФГБОУ ВО "Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова", Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-5569-5175, Явелов И.С. — д.м.н., руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0003-2816-1183].

Antithrombotic therapy in the elderly and senile age: the consensus opinion of experts of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and the National Society of Preventive Cardiology

Task Force: Tkacheva O. N., Vorobyeva N. M., Kotovskaya Yu. V., Runikhina N. K., Strazhesco I. D., Villevalde S. V., Drapkina O. M., Komarov A. L., Orlova Ya. A., Panchenko E. P., Pogosova N. V., Frolova E. V., Yavelov I. S.

Committee of Experts: Averkov O. V. (Moscow), Arkhipov M. V. (Yekaterinburg), Baranova E. I. (Saint Petersburg), Barbarash O. L. (Kemerovo), Boytsov S. A. (Moscow), Bolotnova T. V. (Tyumen), Bulgakova S. V. (Samara), Galyavich A. S. (Kazan), Glezer M. G. (Moscow), Grinstein Yu. I. (Krasnoyarsk), Duplyakov D. V. (Samara), Zenin S. A. (Novosibirsk), Il'inskiy A. N. (Moscow), Kirillov O. V. (Volgograd), Kobalava Zh. D. (Moscow), Kozilova N. A. (Perm), Konradi A. O. (Saint Petersburg), Napalkov D. A. (Moscow), Novikova N. A. (Moscow), Pavlova T. V. (Samara), Proshchaev K. I. (Moscow), Tereshchenko S. N. (Moscow), Fomin I. V. (Nizhny Novgorod), Chesnikova A. I. (Rostov-on-Don), Yakushin S. S. (Ryazan)

Keywords: antithrombotic therapy, old age, consensus opinion.

*Corresponding author: natalyavorobjeva@mail.ru

Relationships and Activities: none.

Received: 19/03/2021

Revision Received: 26/03/2021

Accepted: 05/04/2021

Tkacheva O. N. ORCID: 0000-0002-4193-688X, Vorobyeva N. M.*
ORCID: 0000-0002-6021-7864, Kotovskaya Yu. V. ORCID: 0000-0002-1628-5093, Runikhina N. K. ORCID: 0000-0001-5272-0454, Strazhesco I. D. ORCID: 0000-0002-3657-0676, Villevalde S. V. ORCID: 0000-0001-7652-2962, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Komarov A. L. ORCID: 0000-0001-9141-103X, Orlova Ya. A. ORCID: 0000-0002-8160-5612, Panchenko E. P. ORCID: 0000-0002-1174-2574, Pogosova N. V. ORCID: 0000-0002-4165-804X, Frolova E. V. ORCID: 0000-0002-5569-5175, Yavelov I. S. ORCID: 0000-0003-2816-1183.

For citation: Tkacheva O. N., Vorobyeva N. M., Kotovskaya Yu. V., Runikhina N. K., Strazhesco I. D., Villevalde S. V., Drapkina O. M., Komarov A. L., Orlova Ya. A., Panchenko E. P., Pogosova N. V., Frolova E. V., Yavelov I. S. Antithrombotic therapy in the elderly and senile age: the consensus opinion of experts of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and the National Society of Preventive Cardiology. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(3):2847. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2847

АВК — антагонисты витамина К, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АСК — ацетилсалциловая кислота, АТТ — антитромботическая терапия, в/в — внутривенно, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ВТЭО — венозные тромбоэмбolicкие осложнения, ГП — гликопротеин, ДАТ — двойная антитромботическая терапия, ДИ — доверительный интервал, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ЗПА — заболевания периферических артерий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИЛП — ингибитор протонной помпы, КК — клиренс креатинина, КШ — коронарное шунтирование, ЛС — лекарственное средство, МНО — международное нормализованное отношение, НМГ — низкомолекулярный гепарин, ОР — отношение рисков, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, НФГ — нефракционированный гепарин, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбнST — острый коронарный синдром без подъёма сегмента ST, ОКСнST — острый коронарный синдром с подъёмом сегмента ST, ПОАК — пероральные антикоагулянты прямого действия, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, РФ — Российская Федерация, СА — старческая астения, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, СЭ — системные эмболии, ТГВ — тромб глубоких вен, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТЛТ — тромболитическая терапия, ТЭЛА — тромбоэмболия лёгочной артерии, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

ACUITY — Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy, ADVANCE-2 — Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement, AMPLIFY — Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-Line Therapy, ARISTOTLE — Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation, ASPIRE — ASPIrin in Reducing Events in the Elderly, ASSENT-3 — Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic, ATLANTIC — Administration of Ticagrelor in the cath Lab or in the Ambulance for New ST elevation myocardial infarction to open the Coronary artery, ATLAS ACS TIMI 46 — Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes, ATLAS ACS 2 TIMI 51 — Rivaroxaban for Secondary Prevention of Acute Coronary Syndrome in Patients With History of Congestive Heart Failure, AVERROES — Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid (ASA) to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment, BAFTA — Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, CLARITY-TIMI 28 — Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction, COMMIT — Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial, COMPASS — Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies, CURE — Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events, DAPT — Dual antiplatelet therapy, ELDERCARE-AF — Edoxaban Low-Dose for Elder CARE AF patients, ENGAGE-AF TIMI 48 — Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48, ExTRACT-TIMI 25 — Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction (ExTRACT) — Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 25, Hokusai-VTE — Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism, ISAR REACT-2 — Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment, JPPP — Japanese Primary Prevention Project, OASIS — Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes, PEGASUS-TIMI 54 — Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolytic in Myocardial Infarction, PEITHO — Pulmonary Embolism Thrombolysis, PLATO — PLATElet inhibition and patient Outcomes, POPular AGE — Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome, RE-COVER — first study on the treatment of venous thromboembolism (VTE) with dabigatran, RE-LY — Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy, RE-MODEL — Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement, RE-NOVATE — Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty, RECORD — Regulation of Coagulation in Orthopedic surgery to pRevent Deep venous thrombosis and pulmonary embolism, ROCKET-AF — Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation, SYNERGY — Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors, TRITON-TIMI 38 — TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet InhibitioN with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38, TRILOGY ACS — Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes.

Оглавление

Введение	138
Раздел 1. Возрастные изменения органов и систем	138
Раздел 2. Влияние возраста на риск тромбоза и кровотечения	139
Раздел 3. Антитромбоцитарные препараты	142
3.1. Ацетилсалициловая кислота	142
3.2. Ингибиторы P2Y ₁₂ рецепторов тромбоцитов.....	143
3.2.1. Производные тиенопиридина	143
3.2.2. Тикагрелор	145
3.3. Ингибиторы рецепторов гликопротеина IIb/IIIa	146
3.4. Дипиридамол	146
3.5. Двойная антитромбоцитарная терапия.....	147
Раздел 4. Парентеральные антикоагулянты	149
4.1. Нефракционированный и низкомолекулярные гепарины.....	149
4.2. Фондапаринукс натрия	150
4.3. Бивалирудин	150
Раздел 5. Пероральные антикоагулянты	151
5.1. Антагонисты витамина K	151
5.2. Пероральные антикоагулянты прямого действия	152
5.2.1. Профилактика ВТЭО после ортопедических операций	153
5.2.2. Профилактика инсульта и СЭ у пациентов с неклапанной ФП	154
5.2.3. Лечение и вторичная профилактика ВТЭО	156
5.2.4. ОКС	158
5.2.5. Стабильная ИБС и ЗПА	159
Раздел 6. Тромболитические препараты	160
6.1. Острый коронарный синдром с подъёмом сегмента ST	161
6.2. Венозные тромбоэмболические осложнения	161
6.3. Ишемический инсульт	162
Раздел 7. Особенности антитромботической терапии при возраст-ассоциированных заболеваниях и состояниях	163
7.1. Синдром старческой астении	163
7.2. Падения и высокий риск падений	165
7.3. Когнитивные нарушения и деменция	165
7.4. Полиморбидность.....	166
7.5. Полипрагмазия	166
7.6. Хроническая болезнь почек	167
7.7. Анемия и тромбоцитопения.....	167
7.8. Высокий риск желудочно-кишечных кровотечений	168
7.9. Нарушения глотания	168
7.10. Применение пероральных антикоагулянтов у лиц в возрасте ≥ 80 лет	168
Раздел 8. Безопасность антитромботической терапии	170
8.1. План обследования перед назначением пероральных антикоагулянтов	170
8.2. Вопросы безопасности при назначении двойной и тройной антитромботической терапии	171
8.3. Возможности гастро- и энтеропротекции у пожилых пациентов, получающих антитромботическую терапию.....	171
8.4. Профилактика кровотечений у пожилых пациентов, получающих антитромботическую терапию...	172
8.5. Рекомендации по применению антитромботических препаратов	173
8.6. Применение антидотов	173
8.7. Критерии STOPP/START, система FORTA	174
8.8. Тактика при кровотечении	176
8.9. Прекращение и возобновление антитромботической терапии	176
Заключение	176
Литература/References	177

Введение

Улучшение качества оказания медицинской помощи и увеличение продолжительности жизни способствуют росту популяции людей пожилого и старческого возраста. По прогнозам экспертов [1], к 2050 г во всём мире доля лиц старше 60 лет удвоится (с 11% до 22%) и достигнет 2 млрд человек, а численность населения в возрасте 80 лет и старше увеличится почти в 4 раза. Старение населения сопровождается повышением спроса на медицинскую помощь и оказывает негативное влияние на социально-экономическое развитие страны. По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), разработка и внедрение мер общественного здравоохранения, направленных на снижение заболеваемости и инвалидизации в пожилом и старческом возрасте, является приоритетным направлением в решении данной проблемы.

В соответствии с классификацией ВОЗ, возраст 60-74 года считается пожилым, 75-89 лет — старческим, а лица в возрасте ≥ 90 лет являются долгожителями. Однако, несмотря на это, широко распространена и является общепринятой точка зрения, что пожилыми считаются лица в возрасте ≥ 75 лет. Вместе с тем, в шкалы по оценке риска неблагоприятных событий входит возраст, начиная с 65 лет, а в клинических исследованиях, результаты которых использовали при подготовке данного документа, границы пожилого возраста были различными: ≥ 65 , ≥ 70 , ≥ 75 и ≥ 80 лет. Учитывая имеющиеся разногласия при определении возрастных границ, эксперты рабочей группы по тромбозам Европейского общества кардиологов (ЕОК) в консенсусном документе по антитромботической терапии (ATT) у пожилых пациентов [2] намеренно избежали определения границ пожилого возраста. В данном документе мы придерживаемся той же точки зрения, что и европейские эксперты, и не устанавливаем какую-то одну границу пожилого возраста, но указываем возрастные критерии конкретно для каждой рекомендации или клинического исследования, о которых упоминаем.

Основной причиной инвалидизации и смертности пожилых людей являются заболевания, связанные с тромбозами, — как артериальными (инфаркт миокарда (ИМ), инсульт), так и венозными (тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА)). С возрастом риск тромбозов увеличивается, а у лиц старше 75 лет — удваивается. Так, более одной трети пациентов, госпитализированных с острым ИМ, и две трети умирающих от него относятся к возрастной группе ≥ 75 лет [3]. В связи с этим пожилым пациентам чаще требуется назначение ATT. В то же время у пожилых людей наблюдаются возрастные изменения системы гемостаза, нарушение функции печени и почек, что обуславливает модификацию фармакокинети-

ки и фармакодинамики антитромботических препаратов, приводя к снижению их эффективности наряду с повышением риска кровотечений. Поэтому к назначению антитромботических препаратов у лиц пожилого возраста следует подходить индивидуально, тщательно оценивая соотношение риска/польза.

В данном документе обсуждаются особенности ATT у лиц пожилого и старческого возраста в различных клинических ситуациях.

Раздел 1. Возрастные изменения органов и систем

Изменение с возрастом уровней или активности компонентов системы гемостаза увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [4]. В пожилом возрасте повышается содержание прокоагулянтных факторов (фибриногена, факторов VII и VIII) и ингибиторов фибринолитической системы (ингибитора активатора плазминогена-1 и активируемого тромбином ингибитора фибринолиза), что увеличивает тромбогенный потенциал плазмы со снижением фибринолитической активности [5-7] (таблица 1). У пожилых женщин может наблюдаться увеличение концентрации естественных антикоагулянтов (протеина C, антитромбина и ингибитора пути тканевого фактора) и снижение уровня плазминогена [5, 8, 9]. Эндотелиальная дисфункция, хроническое воспаление, а также дисбаланс между оксидативным стрессом и антиоксидантной защитой могут играть ключевую роль в развитии возраст-ассоциированного атеротромбоза [10-13]. С возрастом также ухудшаются реологические свойства крови за счёт увеличения вязкости плазмы и ригидности эритроцитов [14].

Кроме того, у пожилых людей наблюдается ряд возрастных физиологических изменений, влияющих на эффективность и безопасность ATT (таблица 2). Уменьшение печёночного кровотока, из-

Таблица 1

Изменения в системе гемостаза
у лиц пожилого и старческого возраста [2]

Компоненты системы гемостаза	Изменение с возрастом
Прокоагулянтные факторы	
Фибриноген	↑
Фактор VII	↑
Фактор VIII	↑
Фибринолитическая система	
Ингибитор активатора плазминогена-1	↑
Активируемый тромбином ингибитор фибринолиза	↑
Плазминоген	↓ (у женщин)
Антикоагулянтные факторы	
Протеин C	↑ (у женщин)
Антитромбин	↑ (у женщин)
Ингибитор пути тканевого фактора	↑ (у женщин)

Таблица 2

Возраст-ассоциированные изменения в организме,
влияющие на фармакокинетику антитромботических ЛС [2]

Возрастные изменения	Изменение фармакокинетики
Желудочно-кишечный тракт	
Незначительное увеличение рН желудка	Снижение абсорбции (клинически незначимое)
Замедление опорожнения желудка	Изменение биодоступности/растворимости рН-чувствительных ЛС
Снижение висцерального кровотока	
Уменьшение площади абсорбции	
Снижение моторики	
Состав тела и распределение ЛС	
Увеличение жира и уменьшение мышечной массы	Увеличение объёма распределения и периода полувыведения липофильных ЛС
Снижение объёма воды на 10-15%	Снижение объёма распределения и увеличение концентрации в плазме гидрофильных ЛС
Снижение сывороточного альбумина на ~10%	Увеличение свободной фракции ЛС с кислой реакцией
Повышение уровня кислого α_1 -гликопротеина	Изменение содержания свободной фракции основных ЛС
Печень	
Снижение кровотока на 30-50%	Снижение эффекта первого прохождения через печень
Снижение функциональной массы гепатоцитов на 20-40%	Снижение активности ряда изоферментов цитохрома P450
Изменение архитектоники	
Почки	
Снижение почечного кровотока	Нарушение элиминации
Снижение скорости клубочковой фильтрации	
Изменение морфологии нефрона	

Примечание: ЛС — лекарственное средство.

менение размеров и архитектоники печени приводят к снижению активности ряда изоферментов цитохрома P450, участвующих в метаболизме антитромботических препаратов [15, 16]. С возрастом снижается и функция почек, ухудшается их кровоснабжение, изменяется морфология нефрона, уменьшается количество функционирующих нефронов и объём воды в организме [17-20]. Частое присоединение интеркуррентных заболеваний (пневмония, декомпенсация хронической сердечной недостаточности и др.) на фоне хронического ухудшения почечной функции у пожилых людей может приводить к более выраженному и быстрому снижению клиренса креатинина (КК), что в свою очередь изменяет фармакокинетику антитромботических препаратов, имеющих преимущественно почечный путь элиминации (низкомолекулярные гепарины (НМГ), фондапаринукс, бивалирудин, эптифебатид, дабигатран) [21, 22]. Подобные изменения индивидуальны и весьма вариабельны.

Раздел 2. Влияние возраста на риск тромбоза и кровотечения

Антитромботические препараты, с одной стороны, способны предотвратить или замедлить развитие артериального или венозного тромбоза, а с другой — повышают риск геморрагических осложнений. При этом риски тромбоза и кровотечений тесно взаимосвязаны и с возрастом увеличиваются параллельно.

Возраст ≥ 65 лет является важной клинической характеристикой и интегрирован во многие шка-

Таблица 3

Шкала CHA₂DS₂-VASc для оценки риска инсульта у пациентов с ФП [23]

Фактор риска	Баллы
Клинические симптомы ХСН; объективно подтверждённая умеренная или тяжёлая систолическая дисфункция ЛЖ (в т.ч. бессимптомная); гипертрофическая кардиомиопатия	1
АГ или приём антигипертензивных препаратов	1
Возраст ≥ 75 лет	2
СД 1 и 2 типа (глюкоза крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л или приём пероральных сахароснижающих препаратов или инсулинотерапия)	1
Инсульт, ТИА или тромбоэмболии в анамнезе	2
ССЗ (ангиографически подтверждённая ИБС; ИМ в анамнезе; клинически значимый атеросклероз периферических артерий; атеросклеротические бляшки в аорте)	1
Возраст 65-74 года	1
Женский пол	1
Максимально возможная сумма баллов	9

Примечание: риск инсульта оценивается по сумме баллов: 0 баллов — низкий риск; 1 балл — средний риск; ≥ 2 балла — высокий риск. АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

лы по оценке риска тромботических и геморрагических осложнений. Например, шкалы CHA₂DS₂-VASc (таблица 3) и HAS-BLED (таблица 4) применяются у пациентов с неклапанной фибрилляцией

Таблица 4

Шкала HAS-BLED для оценки риска кровотечений у пациентов с ФП [23]

Фактор риска	Баллы
Неконтролируемая АГ (САД >160 мм рт.ст.)	1
Нарушенная функция печени (цирроз; повышение билирубина >2 раз от верхней границы нормы в сочетании с повышением АСТ/АЛТ/щелочной фосфатазы >3 раз от верхней границы нормы)	1
Возраст >65 лет или “хрупкий” пациент	1
Нарушенная функция почек (диализ, трансплантация, сывороточный креатинин >200 мкмоль/л)	1
Ишемический или геморрагический* инсульт в анамнезе	1
Кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечениям (большое кровотечение в анамнезе; анемия; тяжёлая тромбоцитопения)	1
Лабильное МНО (<60% времени в терапевтическом диапазоне) у пациентов, получающих варфарин [§]	1
Злоупотребление алкоголем (“запой” или >14 единиц в нед.)	1
Приём лекарств, повышающих риск кровотечения (НПВП, антиагреганты)	1
Максимально возможная сумма баллов	9

Примечание: риск кровотечения оценивается по сумме баллов: 0-2 балла — низкий риск; ≥3 баллов — высокий риск. * — геморрагический инсульт также оценивается в 1 балл по критерию “кровотечение в анамнезе”, [§] — у пациентов, не получающих варфарин, оценивается в 0 баллов. АГ — артериальная гипертензия, АЛТ — аланиновая аминотрансфераза, АСТ — аспарагиновая аминотрансфераза, МНО — международное нормализованное отношение, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, САД — систолическое артериальное давление.

предсердий (ФП) для оценки риска инсульта и кровотечений, соответственно [23]. Эксперты ЕОК также выделяют модифицируемые, потенциально модифицируемые и немодифицируемые факторы риска кровотечений (таблица 5) [23].

Примечательно, что в шкале HAS-BLED возраст >65 лет оценивается в 1 балл, а в CHA₂DS₂-VASC значимость возраста ранжирована: возрастному промежутку 65-74 года соответствует 1 балл, а возрасту ≥75 лет — 2 балла, что указывает на более весомый “вклад” возраста в риск тромбоза, нежели кровотечения, у лиц старше 75 лет. Такая интерпретация, конечно, достаточно условна, поскольку риск тромботических и геморрагических осложнений зависит от многих факторов, не только от возраста. Тем не менее, значение одного только возраста ≥75 лет как фактора риска инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASC уже соответствует высокому риску и имеет ту же градацию в баллах, что и инсульт в анамнезе, поэтому значимость возраста как фактора риска неблагоприятных событий нельзя недооценивать. Результаты крупного шведского исследования [24] с участием 170292 пациентов с ФП (средний возраст 76 лет; 53% мужчин) подтверждают, что частота тромбоэмбологических осложнений преобладает над частотой любых кровотечений вне зависимости от риска кровотечений по шкале

Таблица 5

Факторы риска кровотечений у пациентов с ФП [23]

Немодифицируемые ФР
Возраст >65 лет
Большое кровотечение в анамнезе
Тяжёлое нарушение функции почек (трансплантация почки или гемодиализ)
Тяжёлое нарушение функции печени (цирроз)
Онкологическое заболевание
Генетические факторы (в т.ч. полиморфизмы гена CYP2C9)
Инсульт в анамнезе
СД 1 или 2 типа
Когнитивные нарушения/деменция
Потенциально модифицируемые ФР
Синдром “хрупкости” и/или высокий риск падений
Анемия
Снижение количества или нарушение функции тромбоцитов
Нарушение функции почек (КК <60 мл/мин)
Контроль уровня антикоагуляции на терапии АВК*
Модифицируемые ФР
АГ/повышенное САД
Сопутствующий приём антиагрегантов/НПВП
Злоупотребление алкоголем
Отсутствие приверженности к антикоагулянтной терапии
Опасные профессии/увлечения
Терапия “моста” с гепарином
Лабильное МНО [§]
Ошибки при назначении антикоагулянта и/или выборе дозы

Примечание: * — стратегии контроля: более частый контроль МНО, специальные антикоагулянтные клиники, обучение пациентов, [§] — у пациентов, получающих АВК. АГ — артериальная гипертензия, АВК — антагонисты витамина К, КК — клиренс креатинина, МНО — международное нормализованное отношение, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ФР — фактор риска.

HAS-BLED (рисунок 1), т.е. у пожилых пациентов риск тромбоза всё же превалирует над риском кровотечений, в т.ч. у больных с высоким риском кровотечений.

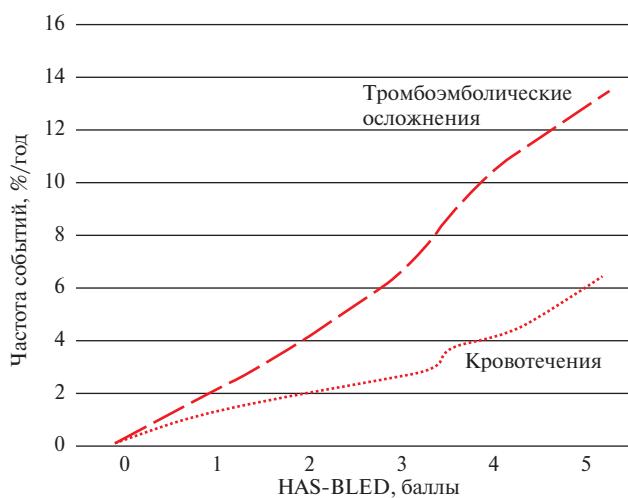


Рис. 1. Взаимосвязь между риском кровотечения по шкале HAS-BLED и ежегодной частотой тромбоэмбологических осложнений и любых кровотечений у пациентов с неклапанной ФП [24].

Таблица 6

Шкала CRUSADE для оценки риска большого кровотечения в стационаре у больных ОКСбпСТ [26]

Фактор риска	Значение фактора риска	Баллы
Пол	Мужской	0
	Женский	8
Признаки сердечной недостаточности при госпитализации	Нет	0
	Да	7
Сосудистое заболевание в анамнезе (инфаркт, периферический атеросклероз)	Нет	0
	Да	6
Сахарный диабет	Нет	0
	Да	6
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.	<91	10
	91-100	8
	101-120	5
	121-180	1
	181-200	3
	>201	5
Частота сердечных сокращений, уд./мин	<71	0
	71-80	1
	81-90	3
	91-100	6
	101-110	8
	111-120	10
	>120	11
Гематокрит, %	<31	9
	31-33,9	7
	34-36,9	3
	37-39,9	2
	>39,9	0
Клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Гаулта, мл/мин	<15,1	39
	15,1-30	35
	30,1-60	28
	60,1-90	17
	90,1-120	7
	>120	0
Риск большого кровотечения в стационаре		
Категория риска	Сумма баллов	
Очень низкий	<20	
Низкий	21-30	
Умеренный	31-40	
Высокий	41-50	
Очень высокий	>50	

При отсутствии абсолютных противопоказаний высокий риск кровотечений не должен являться причиной отказа от назначения антикоагулянтов. Эксперты рекомендуют рассмотреть использование шкалы HAS-BLED для оценки риска кровотечений и выявления модифицируемых и потенциально модифицируемых факторов риска кровотечений с целью их коррекции (по возможности), а также для идентификации пациентов с высоким риском кровотечений (HAS-BLED ≥ 3 баллов), для которых следует обеспечить более раннее и частое наблюдение [23]. Данная рекомендация основана на результатах систематического обзора 38 исследований [25], продемонстрировавшего, что по сравнению с другими шкалами (BRI, HEMORR₂HAGES, ATRIA, ABC) шкала HAS-BLED обладает лучшей прогностической ценностью при стратификации риска кровотечений у пациентов с неклапанной ФП.

В обновлённых рекомендациях ЕОК по лечению ФП, опубликованных осенью 2020г [23], представлены модификации данных шкал, в которых расширен и конкретизирован перечень клинических состояний. Так, в шкале HAS-BLED теперь учитывается статус “хрупкости”, а в список факторов риска кровотечений включены некоторые гериатрические синдромы: синдром “хрупкости”, высокий риск падений, когнитивные нарушения и деменция. Важно отметить, что пожилой возраст рассматривается как немодифицируемый фактор риска кровотечений.

Для оценки риска больших кровотечений у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъёма сегмента ST (ОКСбпСТ) рекомендуется использовать шкалу CRUSADE (таблица 6) [26], однако возраст в ней не учитывается.

Для оценки риска кровотечений у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), разработана шкала PRECISE-DAPT [27], которая может быть использована для принятия решения о продолжительности двойной антитромботической терапии (ДАТ) у конкретного пациента. В эту шкалу входит возраст; электронный калькулятор представлен на сайте www.precisedaptscore.com. Значение индекса PRECISE-DAPT ≥ 25 баллов указывает на высокий риск кровотечений.

Ключевые положения

- Пожилой возраст — значимый фактор риска как тромбоза, так и кровотечений, однако риск тромбоза всё же преобладает над риском кровотечений, в т.ч. у пациентов с высоким риском кровотечений.
- Перед назначением АТТ следует оценить риски тромбоза и кровотечений при помощи специальных шкал, а также выявить и по возможности скорректировать модифицируемые и потенциально модифицируемые факторы риска кровотечений.
- Пожилой возраст не является противопоказанием для назначения АТТ.
- При отсутствии абсолютных противопоказаний высокий риск кровотечений не должен являться причиной отказа от назначения АТТ.
- Пожилые пациенты с высоким риском кровотечений требуют более раннего и частого наблюдения.

Раздел 3. Антигеморбидные препараты

3.1. Ацетилсалициловая кислота

Ацетилсалициловая кислота (ACK) необратимо ингибитирует фермент циклооксигеназу тромбоцитов, в результате чего снижается образование тромбоксана A₂ — мощного вазоконстриктора и стимулятора агрегации тромбоцитов. Поскольку тромбоциты не имеют ядра и не способны синтезировать белки, то необратимое ингибирование циклооксигеназы приводит к тому, что блокада образования тромбоксана A₂ под действием ACK сохраняется в течение всего периода жизни тромбоцита (7-10 дней), что обуславливает длительный антигеморбидный эффект.

Основное показание для назначения ACK — первичная и вторичная профилактика ССЗ. Если необходимость терапии ACK для вторичной профилактики ССЗ сомнений не вызывает, то целесообразность её применения с целью первичной профилактики окончательно не определена. За последние несколько десятилетий выполнен ряд рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по оценке эффективности и безопасности ACK для первичной профилактики ССЗ, в т.ч. 2 исследования, организованные специально у лиц пожилого возраста.

В одно из них — японское исследование JPPP (Japanese Primary Prevention Project) [28] — включили 14464 человек в возрасте 60-85 лет с факторами риска ССЗ (сахарным диабетом (СД), артериальной гипертензией (АГ) или дислипидемией), которых рандомизировали к приёму ACK 100 мг/сут. (n=7220) или в группу контроля (n=7244). Исследование было прекращено досрочно в связи с отсутствием преимуществ терапии ACK. 5-летняя на-копительная частота ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смерти составила 2,77% в группе ACK vs 2,96% в группе контроля (отношение рисков (ОР) 0,94; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,77-1,15; p=0,54). Терапия ACK приблизительно в 2 раза снижала частоту нефатального ИМ (ОР 0,53; 95% ДИ 0,31-0,91; p=0,02) и транзиторной ишемической атаки (ТИА) (ОР 0,57; 95% ДИ 0,32-0,99; p=0,04), но при этом практически в 2 раза увеличивала риск больших внечерепных кровотечений (ОР 1,85; 95% ДИ 1,22-2,81; p=0,004).

В другое исследование ASPREE (ASPIrin in Reducing Events in the Elderly) [29, 30] включили 19114 лиц европеоидной расы в возрасте ≥ 70 лет без ССЗ, деменции и инвалидности, проживающих в Австралии и США, из которых 9525 человек рандомизировали в группу ACK (100 мг/сут.), 9589 — в группу плацебо. Медиана периода наблюдения составила 4,7 года. Приём ACK не приводил к снижению риска ССЗ (ОР 0,95; 95% ДИ 0,83-1,08), но сопровождался повышением риска больших кровотечений на 38% (ОР 1,38; 95% ДИ 1,18-1,62; p<0,001) [29].

Помимо этого, в группе ACK риск смерти от всех причин оказался выше на 14% (ОР 1,14; 95% ДИ 1,01-1,29), чем в группе плацебо [30]. Поскольку половина (49,6%) всех случаев смерти была вызвана онкологическими заболеваниями, то риск смерти от злокачественных новообразований также был выше в группе ACK (ОР 1,31; 95% ДИ 1,10-1,56). Авторы отмечают, что в контексте предыдущих исследований этот результат оказался неожиданным, поэтому его следует интерпретировать с осторожностью. Таким образом, два РКИ по первичной профилактике ССЗ у лиц пожилого возраста не продемонстрировали пользу от назначения ACK.

В 2019г опубликованы результаты нескольких метаанализов РКИ по оценке эффективности низких доз ACK в первичной профилактике ССЗ [31-34]. В эти метаанализы включили исследования JPPP и ASPREE. Так, например, в одном из них [33], объединившем 15 РКИ с участием 165502 человек, среди которых 83529 пациентов были randomизированы в группу ACK, а 81973 — в группу контроля, средняя продолжительность наблюдения составила 6,44 года. По сравнению с контрольной группой в группе ACK выявлен подобный риск смерти от всех причин (ОР 0,97; 95% ДИ 0,93-1,01; p=0,13), сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,93; 95% ДИ 0,86-1,00; p=0,064) и не сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,98; 95% ДИ 0,92-1,05; p=0,53). В группе ACK риск нефатального ИМ был ниже на 18% (ОР 0,82; 95% ДИ 0,72-0,94; p=0,005), ТИА — на 21% (ОР 0,79; 95% ДИ 0,71-0,89; p<0,001), ишемического инсульта — на 13% (ОР 0,87; 95% ДИ 0,79-0,95; p=0,002), при этом риск геморрагических осложнений оказался существенно выше, чем в группе контроля: большого кровотечения — на 50% (ОР 1,5; 95% ДИ 1,33-1,69; p<0,001), внутричерепного кровотечения — на 32% (ОР 1,32; 95% ДИ 1,12-1,55; p=0,001), большого желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК) — на 52% (ОР 1,52; 95% ДИ 1,34-1,73; p<0,001). Результаты всех метаанализов указывают на то, что преимущества ACK в отношении снижения риска некоторых сердечно-сосудистых осложнений нивелируются существенным увеличением риска кровотечений.

Эффективность ACK для вторичной профилактики ССЗ установлена в многочисленных исследованиях. Результаты метаанализа [35] 16 исследований (17 тыс. пациентов с высоким риском; 43 тыс. пациенто-лет; 3306 неблагоприятных сердечно-сосудистых событий) продемонстрировали, что терапия ACK снижала риск сердечно-сосудистых осложнений на 19% (ежегодная частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий составила 6,7% и 8,2% (p<0,0001) у принимавших и не принимавших ACK, соответственно).

С целью вторичной профилактики ССЗ ACK назначают в низких дозах (75-100 мг/сут.), что

вполне оправдано как с фармакологической, так и с клинической позиции. Объединённый анализ результатов клинических исследований [36] показал, что назначение низких (75-100 мг/сут.) доз АСК для длительного лечения не менее эффективно, чем средних (160-325 мг/сут.) или высоких (500-1500 мг/сут.). Также было установлено, что увеличение дозы АСК не приводит к повышению эффективности лечения, но увеличивает риск побочных эффектов.

3.2. Ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов

Ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов занимают второе место после АСК по частоте применения среди антитромбоцитарных препаратов. Выделяют 2 группы ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, различающихся по своей структуре и фармакологическим свойствам. Первая группа включает производные тиенопиридина (тиклопидин, клопидогрел и прасугрел), вторая — соединения, близкие по структуре к адениновым нуклеотидам (тикарелор и кангрелор).

3.2.1. Производные тиенопиридина

Производные тиенопиридина — пролекарства с активными метаболитами, необратимо связывают и ингибируют рецепторы P2Y₁₂ на мемbrane тромбоцитов, что приводит к угнетению стимуляции аденилатциклазного механизма и блокированию связанного с ним сигнала, направленного на усиление агрегации тромбоцитов.

Тиклопидин — представитель первого поколения производных тиенопиридина, является эффективным антиагрегантом, но обладает рядом нежелательных эффектов, среди которых возможность развития нейтропении, тромбоцитопении, анемии, гиперхолестеринемии. Также описаны случаи возникновения тромботической тромбоцитопенической пурпурры на фоне приёма тиклопидина [37]. Из-за побочных эффектов в настоящее время почти не используется.

Клопидогрел относится ко второй генерации производных тиенопиридина. Являясь структурным аналогом тиклопидина, клопидогрел практически полностью заменил его в рутинной клинической практике из-за лучшего профиля безопасности. Препарат имеет сложный метаболизм. Всасывание клопидогрела в кишечнике контролируется особым белком (Р-гликопротеином), кодируемым геном ABCB1. Только 15% абсорбируемого препарата превращается в печени в активный метаболит. Процесс является двухступенчатым (окисление и гидролиз) и зависит от нескольких изоферментов цитохрома P450, наиболее значимыми из которых являются CYP2C19 и CYP3A4. Предполагается, что вариабельность антитромбоцитарного

эффекта клопидогрела у различных пациентов может быть обусловлена рядом фармакокинетических факторов, в т.ч. недостаточной нагрузочной или поддерживающей дозой, лекарственным взаимодействием, нарушением всасывания или образования активного метаболита из пролекарства (вследствие полиморфизма генов, кодирующих изоферменты цитохрома P450).

При ежедневном приёме клопидогрела в дозе 75 мг подавление АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов отмечается с первого дня лечения, постепенно увеличивается в течение 3-7 дней и затем выходит на постоянный уровень (при достижении равновесного состояния). Однако при использовании нагрузочной (300-600 мг) дозы клопидогрела ингибирование агрегации тромбоцитов начинается уже через 2 ч и достигает максимума к концу вторых суток. Поэтому в ситуациях, когда необходима быстрая реализация антиагрегантного эффекта (ОКС, ЧКВ), назначение нагрузочной дозы клопидогрела обязательно.

Клопидогрел (в комбинации с АСК) применяется при лечении больных ОКС с подъёмом сегмента ST (OKCnST) [38] и OKCbpST [39] в сочетании с процедурой ЧКВ или при консервативной стратегии лечения. Также назначается пациентам со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) при плановом ЧКВ (в комбинации с АСК) [27]. В качестве монотерапии (как альтернатива АСК при её непереносимости или резистентности) может использоваться у больных стабильной ИБС [40], при атеросклеротическом поражении периферических артерий [40], при лечении или вторичной профилактике инсульта или ТИА [41].

В исследовании CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events) [42] у больных OKCbpST, получавших комбинированную терапию АСК и клопидогрелом в течение 3-12 мес., отмечено снижение риска сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта на 20% по сравнению с монотерапией АСК (ОР 0,80; 95% ДИ 0,72-0,90; p<0,001). Похожие результаты были получены в подгруппе пациентов >65 лет (n=6208; 49% от общего числа обследованных). При этом частота больших кровотечений была значимо выше в группе АСК и клопидогрела (ОР 1,38; 95% ДИ 1,13-1,67; p=0,001) и не зависела от возраста пациентов.

В исследовании COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) [43] у больных ИМ с подъёмом сегмента ST, получивших тромболитическую терапию (ТЛТ) (49% пациентов) и АСК (все пациенты), было показано, что терапия клопидогрелом 75 мг/сут. (без нагрузочной дозы) вплоть до 4 нед. (медиана 15 дней) имеет преимущества по сравнению с плацебо; в подгруппе лиц ≥70 лет (n=1854 пациента; 26% от общего числа участников) получили аналогичные результаты.

Исследование CLARITY-TIMI 28 (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction) [44] продемонстрировало преимущества нагрузочной дозы клопидогрела (300 мг) с последующим ежедневным приёмом 75 мг/сут. по сравнению с плацебо у пациентов, получивших ТЛТ и АСК; однако пациентов старше 75 лет в данное исследование не включали. Поскольку данные о безопасности нагрузочной дозы клопидогрела у пожилых пациентов, получающих ТЛТ, пока отсутствуют, назначение нагрузочной дозы клопидогрела этой категории пациентов не рекомендуется. Согласно рекомендациям [37], у больных ОКСпСТ в возрасте ≥ 75 лет нагрузочная доза клопидогрела перед ТЛТ соответствует поддерживающей и составляет 75 мг.

В исследование DAPT (Dual antiplatelet therapy) [45] включили 9961 пациентов (из них 40% с ОКС), которых рандомизировали для ДАТ (ACK + клопидогрел) на протяжении 12 или 30 мес. с последующей монотерапией ACK. Продление ДАТ до 30 мес. приводило к снижению частоты ишемических событий, но сопровождалось более высокой частотой геморрагических осложнений с пограничным увеличением смертности от всех причин ($p=0,05$). Подобные результаты были получены и у пациентов ≥ 75 лет ($n=1032$; 11,6% от общего числа обследованных).

В 2020г опубликованы результаты РКИ POPular AGE (Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome) [46], организованного специально для пожилых пациентов, в котором клопидогрел сравнили с тикагрелором и прасугрелом. В него включили 1002 пациента в возрасте ≥ 70 лет (средний возраст 77 лет; 36% пациентов в возрасте ≥ 80 лет; 36% женщин) с ОКСбпСТ; все больные получали ACK. В группу клопидогрела (нагрузочная доза 300 или 600 мг, поддерживающая — 75 мг/сут.) рандомизировали 500 пациентов, в группу тикагрелора/prasugrela (нагрузочная доза тикагрелора 180 мг, поддерживающая — 90 мг 2 раза/сут.; нагрузочная доза прасугрела 60 мг, поддерживающая — 10 мг/сут., пациентам в возрасте ≥ 75 лет или с массой тела ≤ 60 кг назначали в поддерживающей дозе 5 мг/сут.) — 502 человека. Длительность периода наблюдения составила 12 мес.

Суммарная частота событий комбинированной конечной точки (смерть, инсульт, ИМ) составила 12,8% в группе клопидогрела и 12,5% в группе тикагрелора/prasugrela (ОР 1,02; 95% ДИ 0,72-1,45; $p=0,91$). При практически одинаковой эффективности терапия клопидогрелом оказалась значительно более безопасной: частота больших и малых кровотечений по критериям PLATO была 17,6% в группе клопидогрела и 23,1% в группе тикагрелора/prasugrela ($p=0,03$), а снижение риска кровотечений составило 26% (ОР 0,74; 95% ДИ 0,56-0,97;

$p=0,03$). События первичной конечной точки безопасности также были проанализированы отдельно. Так, в группе клопидогрела не было зафиксировано ни одного эпизода фатального кровотечения, а частота массивных кровотечений по критериям PLATO оказалась почти в 2 раза ниже, чем в группе тикагрелора/prasugrela.

Учитывая результаты исследования POPular AGE, клопидогрел может быть препаратом выбора среди ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов у пациентов с ОКСбпСТ в возрасте ≥ 70 лет, особенно имеющих высокий риск кровотечений.

Прасугрел — представитель третьего поколения производных тиенопиридинина. Образует более высокую концентрацию активного метаболита в плазме крови; ингибирует АДФ-индуцируемую агрегацию тромбоцитов быстрее, более стабильно (воспроизводимо) и в большей степени, чем стандартные и даже более высокие дозы клопидогрела, причём как у здоровых, так и у больных ИБС, включая тех, кто подвергается ЧКВ.

Прасугрел (в комбинации с ACK) назначают при коронарном стентировании у больных ОКСбпСТ [38] и ОКСбпСТ [39] при отсутствии высокого риска жизнеугрожающих кровотечений и других противопоказаний (инфаркта/ТИА, внутричерепных кровотечений в анамнезе). Применение прасугрела у больных ОКСбпСТ, перенесших коронарное стентирование после ТЛТ, не изучено. Использование прасугрела вместо клопидогрела может быть рассмотрено при выполнении планового коронарного стентирования у отдельных больных стабильной ИБС с высоким ишемическим риском (предшествующий тромбоз стента, вмешательство на стволе левой коронарной артерии, высокий балл по шкале SYNTAX) и низким риском кровотечений.

В исследовании TRITON-TIMI 38 (TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet InhibitioN with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) [47] сравнили эффективность и безопасность клопидогрела и прасугрела у 13608 больных ОКС после стентирования коронарных артерий, получающих ACK. Длительность лечения производными тиенопиридинина составила в среднем 14,5 мес. По сравнению с клопидогрелом терапия прасугрелом привела к снижению риска сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта на 19% (ОР 0,81; 95% ДИ 0,73-0,90; $p<0,001$). Однако у леченных прасугрелом пациентов ≥ 75 лет ($n=1769$; 13% от общего количества участников) уменьшение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий составило всего 6%, тогда как у пациентов в возрасте <65 лет риск снизился на 25%. При этом терапия прасугрелом ассоциировалась с увеличением риска больших кровотечений, связанных с коронарным шунтированием (КШ) по классификации TIMI (ОР 1,32; 95% ДИ 1,03-1,68;

р=0,03), в т.ч. фатальных и жизнеугрожающих, особенно у пациентов ≥ 75 лет.

В исследовании TRILOGY ACS (Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes) [48, 49] у 9326 больных ОКСбпСТ, получающих АСК, терапия прасугрелом (нагрузочная доза 30 мг; поддерживающая 10 мг/сут. у лиц <75 лет и 5 мг/сут. у пациентов ≥ 75 лет) в течение 30 мес. не обнаружила преимуществ перед клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг; поддерживающая 75 мг/сут.) при такой же безопасности. Эффективность и безопасность половинной поддерживающей дозы прасугрела у лиц ≥ 75 лет (n=2083; 22% от общего количества участников) были сопоставимы с таковыми у пациентов <75 лет, получивших полную дозу препарата. В подгруппе прасугрела (n=4033) раннее его назначение (сразу после установления диагноза ОКСбпСТ) по сравнению с отсроченным (после проведения коронарной ангиографии; в среднем на 4,3 ч позже) привело к увеличению частоты больших кровотечений в 1,9 раза без преимуществ в отношении профилактики ишемических событий [50]. Похожие результаты были получены и у 715 человек ≥ 75 лет.

Учитывая высокий риск фатальных кровотечений и отсутствие преимуществ по эффективности у пожилых людей, эксперты ЕОК в рекомендациях по реваскуляризации миокарда [51] в целом не рекомендуют использовать прасугрел у пациентов в возрасте ≥ 75 лет, однако всё же допускают его применение в случае необходимости в поддерживающей дозе 5 мг/сут. Эксперты также рекомендуют с осторожностью назначать прасугрел больным ОКСбпСТ в возрасте ≥ 75 лет и снижать поддерживающую дозу до 5 мг/сут. [39].

3.2.2. Тикагрелор

Тикагрелор — производное циклопентилтриазолопирамидина, нетиенопиридиновый обратимый ингибитор P2Y₁₂ рецепторов на мемbrane тромбоцитов. В отличие от производных тиено-пиридина, тикагрелор не является пролекарством; он представляет собой активное вещество, которое метаболизируется посредством изофермента СУР3А4 с образованием активного метаболита. Степень ингибирования P2Y₁₂ рецепторов определяется, в первую очередь, содержанием в плазме тикагрелора и, в меньшей степени, его активного метаболита. Период полувыведения составляет ~12 ч, в связи с чем препарат назначают 2 раза/сут. Как и прасугрел, тикагрелор характеризуется более быстрым началом действия и обеспечивает более выраженное и стойкое ингибирование агрегации тромбоцитов по сравнению с клопидогрелом. В то же время восстановление функции тромбоцитов после отмены тикагрелора происходит быстрее,

чем после отмены клопидогрела. При лечении тикагрелором, помимо геморрагических осложнений, возможно возникновение таких нежелательных эффектов, как одышка, синоатриальные паузы, повышение уровня сывороточного креатинина, гиперурикемия.

Тикагрелор (в комбинации с АСК) рекомендован больным ОКСбпСТ (независимо от тактики лечения) [39] и ОКСбпСТ в сочетании с первичным ЧКВ [38]. При ОКСбпСТ на фоне ТЛТ не изучен. Применение тикагрелора вместо клопидогрела может быть рассмотрено при выполнении планового ЧКВ у отдельных больных стабильной ИБС с высоким ишемическим риском (предшествующий тромбоз стента, вмешательство на стволе левой коронарной артерии, высокий балл по шкале SYNTAX) и низким риском кровотечений.

В исследовании PLATO (PLATelet inhibition and patient Outcomes) [52] 18624 больных ОКС, получающих АСК, были randomизированы для лечения тикагрелором или клопидогрелом в течение 12 мес.; 2878 (15%) пациентов были старше 75 лет. В группе тикагрелора (нагрузочная доза 180 мг; поддерживающая — 90 мг 2 раза/сут.) наблюдали значимое снижение частоты ишемических событий и общей смертности по сравнению с группой клопидогрела как у молодых, так и у пожилых пациентов. Учитывая высокий риск сердечно-сосудистых осложнений в пожилом возрасте, абсолютное снижение смертности в группе тикагрелора по сравнению с клопидогрелом было численно выше у лиц ≥ 75 лет (9,8% vs 12,4%; OR 0,77; 95% ДИ 0,60-0,98), чем у лиц <75 лет (3,6% vs 4,8%; OR 0,80; 95% ДИ 0,68-0,95). Частота больших кровотечений (по критериям PLATO, включая связанные с КШ) оказалась несколько выше в группе тикагрелора как среди всех больных, так и в подгруппе пожилых пациентов. В группе тикагрелора возникло 11 случаев фатального внутрисердечного кровотечения vs 1 случая в группе клопидогрела (р=0,02). Увеличение частоты больших кровотечений, не связанных с КШ, в группе тикагрелора не зависело от возраста (ОР 1,25; 95% ДИ 1,03-1,53; р=0,03). У пациентов с нарушением функции почек (КК <60 мл/мин; n=3237, из них 46,3% больных ≥ 75 лет) тикагрелор оказался эффективнее клопидогрела в снижении риска неблагоприятных событий (сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта) (ОР 0,77; 95% ДИ 0,65-0,90) и общей смертности (ОР 0,72; 95% ДИ 0,58-0,89) без увеличения риска больших, фатальных и не связанных с КШ кровотечений [53].

В исследовании ATLANTIC (Administration of Ticagrelor in the cath Lab or in the Ambulance for New ST elevation myocardial infarction to open the Coronary artery) [54] у 1862 больных ОКСбпСТ было выявлено, что раннее (на догоспитальном этапе) назначение тикагрелора не оказывает значимо-

го влияния на продолжительность элевации сегмента ST или на достижение кровотока TIMI III перед первичной ЧКВ, а также на частоту больших кровотечений, не связанных с КШ, в течение 48 ч и 30 дней по сравнению с его отсроченным (при ангиографии; спустя ~31 мин) применением. Полученные данные были аналогичны для разных возрастных групп [54]. Частота тромбоза стента в течение 30 дней была ниже у пациентов, получивших тикагрелор на догоспитальном этапе (0,2% vs 1,2%, p=0,02). Хотя тикагрелор противопоказан при внутричерепном кровотечении в анамнезе, по сравнению с клопидогрелом его приём способствовал значимому снижению смертности у пациентов с предшествующим ишемическим инсультом или ТИА (анализ по возрасту не проводили, учитывая небольшое число событий) [55].

Вне зависимости от возраста пациентов по сравнению с клопидогрелом терапия тикагрелором увеличивала риск возникновения одышки и синусатриальных пауз, поэтому его следует использовать с осторожностью при дисфункции синусового узла в отсутствии постоянного электрокардиостимулятора, а также при бронхиальной астме или хронической обструктивной болезни лёгких.

3.3. Ингибиторы рецепторов гликопротеина IIb/IIIa

Ингибиторы рецепторов гликопротеина (ГП) IIb/IIIa блокируют взаимодействие ГП IIb/IIIa с фибриногеном, фактором фон Виллебранда и другими адгезивными молекулами на поверхности тромбоцитов. В эту группу препаратов входят абциксимаб, эптифибатид, тирофибан и руциромаб. Абциксимаб и руциромаб представляют собой Fab-фрагменты химерных (абциксимаб) или мышиных (руциромаб) моноантител к рецепторам тромбоцитов. Эптифибатид является синтетическим циклическим гептапептидом. Тирофибан — производное тирозина, пептидомиметик (RGD-подобная структура без пептидной связи).

Ингибиторы рецепторов ГП IIb/IIIa — это препараты для внутривенного (в/в) введения с быстрым началом действия и коротким периодом полужизни. Сфера их применения — антитромботическая поддержка ЧКВ. Показания к назначению: ОКСпST при ЧКВ; ОКСбпST при ЧКВ у больных высокого риска; ОКСбпST при ЧКВ невысокого риска, если не применяли ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов; ОКСбпST без ЧКВ у больных высокого риска; плановое ЧКВ у больных высокого риска, не получивших ДАТ; неоптимальный ангиографический результат ЧКВ.

В крупном метаанализе рандомизированных исследований с участием 31402 больных ОКСбпST, не получивших нагрузочную дозу клопидогрела или других ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоци-

тов, сравнили терапию абциксимабом, эптифибатидом и тирофибаном с плацебо или контрольной группой [56]. Была продемонстрирована высокая эффективность ингибиторов рецепторов ГП IIb/IIIa, особенно у пациентов высокого риска, подвергнутых ЧКВ. При этом риск больших кровотечений оказался значимо выше в группе ингибиторов рецепторов ГП IIb/IIIa по сравнению с группой контроля, а также увеличивался с возрастом, особенно у лиц старше 80 лет [57].

В исследовании ISAR REACT-2 (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment) [58] с участием 2022 пациентов с ОКСбпST, получивших 600 мг клопидогрела перед ЧКВ, не обнаружили преимущества назначения абциксимаба в отношении снижения риска 30-дневной смертности и ИМ у 802 пациентов ≥70 лет (суммарная частота смерти и ИМ составила 10,3% в группе абциксимаба vs 9,4% в группе плацебо; OR 1,11; 95% ДИ 0,72-1,71; p=0,65). В то же время выгоду от назначения абциксимаба наблюдали у пациентов ≤70 лет (7,6% в группе абциксимаба vs 13% в группе плацебо; OR 0,57; 95% ДИ 0,40-0,81; p=0,002). Эти данные не согласуются с результатами метаанализа 4 исследований с участием >7 тыс. пациентов, показавшего значительную эффективность абциксимаба по сравнению с плацебо без увеличения риска кровотечения у лиц старше 70 лет [59]. Применение абциксимаба у пожилых пациентов с ОКСпST оказалось достаточно безопасным, но не имело преимуществ по эффективности в сравнении с плацебо [60]. Аналогичные результаты были получены для тирофибана [61].

По сравнению с более молодыми пациентами при проведении первичного ЧКВ у пожилых больных ОКСпST наблюдается высокая частота эмболизации дистальных отделов артерий и значимое снижение перфузии миокарда [59]. Тем не менее, учитывая потенциально высокий риск жизнеугрожающих кровотечений на фоне лечения ингибиторами рецепторов ГП IIb/IIIa, при отсутствии доказанной пользы у лиц старше 70 лет их следует использовать только при тромботических осложнениях во время ЧКВ. В случае их применения, например, во время первичного ЧКВ, следует проводить превентивные меры (использовать радиальный доступ, ограничить сроки введения, назначать ингибиторы протонной помпы (ИПП), соблюдать осторожность при тяжёлых нарушениях функции почек или при указании на большое кровотечение в анамнезе) [62].

3.4. Дипиридамол

Дипиридамол — это производное пирамидо-пиrimидина; обладает вазодилатирующим и слабым антитромбоцитарным действием за счёт активации аденилатциклазы и ингибирования фосфодиэсте-

Таблица 7

Рекомендации по антитромбоцитарной терапии у лиц пожилого и старческого возраста

Лекарственное средство	Доза	Коррекция дозы в зависимости от возраста	Коррекция дозы при нарушении функции почек
Ацетилсалициловая кислота	75-100 мг/сут. (вторичная профилактика ССЗ) В первичной профилактике ССЗ преимущество пользы над риском не установлено	Не требуется	Не требуется
Клопидогрел	300-600 мг (нагрузочная доза при ОКС, ЧКВ) 75 мг/сут. (поддерживающая доза при ОКС, ЧКВ)	У пациентов ≥ 75 лет нагрузочная доза перед ТЛТ равна поддерживающей (75 мг)	Не требуется С осторожностью при КК <15 мл/мин
Прасугрел*	60 мг (нагрузочная доза при ЧКВ у больных ОКС) 10 мг/сут. (поддерживающая доза при ЧКВ у больных ОКС)	5 мг/сут. у лиц ≥ 75 лет (поддерживающая доза при ЧКВ у больных ОКС)	Не требуется С осторожностью при КК <15 мл/мин
Тикагрелор**	180 мг (нагрузочная доза при ОКС) 90 мг 2 раза/сут. (поддерживающая доза при ОКС) 60 мг 2 раза/сут. через 1 год после ИМ при высоком риске ишемических осложнений и низком риске кровотечений	Не требуется	Не требуется При нарушении функции почек необходим контроль уровня креатинина Не рекомендован у пациентов на гемодиализе
Ингибиторы рецепторов гликопротеина IIb/IIIa***	В/в болюс в зависимости от массы тела (абциксимаб и эптифибатид) + инфузия (ЧКВ высокого риска)	С осторожностью у лиц ≥ 70 лет	Абциксимаб: с осторожностью при КК <15 мл/мин; избегать при гемодиализе Эптифибатид: дозу инфузии снизить на 50% при КК 30-50 мл/мин; избегать при КК <30 мл/мин Тирофiban: дозу снизить на 50% при КК <30 мл/мин
Дипиридамол	200 мг 2 раза/сут. в комбинации с АСК 25 мг 2 раза/сут. (вторичная профилактика после ишемического некардиоэмболического инсульта/ТИА)	Не требуется	Не рекомендован у пациентов с тяжёлым нарушением функции почек

Примечание: * — противопоказан при наличии инсульта/ТИА, внутричерепного кровоизлияния в анамнезе, ** — с осторожностью при ХОБЛ/бронхиальной астме, нарушении синоатриальной проводимости; противопоказан при внутричерепном кровоизлиянии, *** — противопоказаны при ОКС на фоне ТЛТ; эптифибатид и тирофiban противопоказаны при внутричерепном кровоизлиянии в анамнезе или ишемическом инсульте в предшествующие 30 дней; абциксимаб противопоказан при инсульте любого генеза в предшествующие 2 года. АСК — ацетилсалициловая кислота, в/в — внутривенно, ИМ — инфаркт миокарда, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, КК — клиренс креатинина, ОКС — острый коронарный синдром, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТЛТ — тромболитическая терапия, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

разы тромбоцитов. Абсорбция дипиридамола варьирует, поэтому его системная биодоступность низкая. Период полужизни составляет ~ 10 ч, вследствие чего его назначают 2 раза/сут. В последние годы создан препарат дипиридамола модифицированного высвобождения (с улучшенной биодоступностью) в сочетании с малыми дозами АСК (нет в Российской Федерации (РФ)).

Дипиридамол в комбинации с АСК рекомендован только для вторичной профилактики ишемического некардиоэмболического инсульта [63]. В исследованиях по вторичной профилактике ССЗ у пациентов после ИМ [64], КШ [65] или ЧКВ [66] дипиридамол не продемонстрировал выгоду от назначения. Данные об эффективности и безопасности дипиридамола в зависимости от возраста в настоящее время отсутствуют.

Рекомендации по антитромбоцитарной терапии у лиц пожилого и старческого возраста представлены в таблице 7.

3.5. Двойная антитромбоцитарная терапия

Всем больным, перенесшим ОКС, рекомендуется ДАТ, включающая АСК в дозе 75-100 мг/сут. в комбинации с одним из ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов в поддерживающей дозе (клопидогрел — 75 мг/сут.,prasugрел — 5/10 мг/сут. или тикагрелор — 90 мг 2 раза/сут.). Прасугрел и тикагрелор являются более мощными, чем клопидогрел, ингибиторами P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, поэтому при выборе ингибитора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов им следует отдавать предпочтение. Согласно рекомендациям [38, 39], клопидогрел рекомендуется только при невозможности терапии прасугрелом и тикагрелором в случае их отсутствия, непереносимости или наличия противопоказаний к их назначению. Однако у пожилых больных ОКСбпСТ в возрасте ≥ 70 лет клопидогрел может быть препаратом выбора, поскольку является более безопасным, чем прасугрел и тикагрелор, при сопоставимой эффективности.

Стандартная продолжительность ДАТ у больных ОКС составляет 12 мес. вне зависимости от инвазивной или консервативной тактики лечения. Удлинение или укорочение длительности ДАТ зависит от ряда факторов: риска ишемических и геморрагических осложнений, потребности в сопутствующем приёме антикоагулянтов, переносимости лечения. У больных ОКС с высоким риском кровотечений (например, сумма баллов по шкале PRECISE-DAPT ≥ 25), подвергнутых процедуре ЧКВ, длительность ДАТ может быть уменьшена до 6 мес. У больных ОКС, не подвергнутых ЧКВ, период ДАТ может быть сокращён до 2-4 нед. У больных ОКСбпST с низким или умеренным риском ишемических событий и низким риском кровотечений, получающих ДАТ АСК в комбинации с тикагрелором, возможно сокращение периода ДАТ до 3 мес. с последующей длительной монотерапией тикагрелором [39].

Продление ДАТ свыше 12 мес. после эпизода ОКС может рассматриваться у отдельных пациентов с ИМ в анамнезе при хорошей переносимости лечения, высоком риске ишемических событий и низком риске кровотечений (например, сумма баллов по шкале PRECISE-DAPT ≥ 25). Рутинное продление ДАТ всем больным после ОКС нецелесообразно. В качестве препаратов для продлённого лечения следует рассматривать тикагрелор 60 мг 2 раза/сут. или клопидогрел 75 мг/сут. (при недоступности/невозможности приёма тикагрелора).

Доказательная база по применению клопидогрела включает ряд крупных РКИ и регистров (DAPT, PRODIGY, ITALIC и др.), которые показали, что продление терапии клопидогрелом свыше стандартного срока снижало риск повторного ИМ, в т.ч. обусловленного тромбозом стента. Однако из-за существенного увеличения частоты крупных кровотечений положительного влияния на смертность обнаружено не было.

Возможности использования тикагрелора (в дозах 60 и 90 мг 2 раза/сут.) в составе ДАТ продолжительностью ~3 лет у больных ОКС старше 50 лет, имеющих хотя бы один дополнительный фактор риска (возраст ≥ 65 лет, СД, второй ИМ в анамнезе, многососудистое поражение или хроническая болезнь почек (ХБП)), изучены в исследовании PEGASUS-TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis In Myocardial Infarction) [67]. В целом приём тикагрелора сопровождался снижением суммарной частоты смерти, ИМ и инсульта, но при этом возрастал риск больших кровотечений,

что фактически нивелировало положительный эффект от продления ДАТ. Выгода от продления ДАТ преобладала над риском кровотечения при использовании низкой (60 мг 2 раза/сут.) дозы тикагрелора, у пациентов моложе 75 лет, при давности ИМ менее двух лет, при сопутствующем атеросклерозе нижних конечностей.

Учитывая существенное повышение риска кровотечений при продлении ДАТ и отсутствие преимуществ продлённого лечения тикагрелором у лиц старше 75 лет в исследовании PEGASUS, продление ДАТ свыше 12 мес. у больных ОКС пожилого и старческого возраста в целом не рекомендуется.

Деэскалация ДАТ. Несмотря на то, что эксперты рекомендуют использовать тикагрелор или прасугрел в составе ДАТ у больных ОКС, в клинической практике нередко возникает необходимость перехода от терапии этими препаратами на приём клопидогрела, что называется деэскалацией (деинтенсификацией) антиагрегантной терапии [68]. Потребность в смене антиагреганта может возникать по различным причинам: геморрагические осложнения и другие нежелательные явления, необходимость приёма пероральных антикоагулянтов, высокая стоимость конкретного препарата, отсутствие приверженности к лечению, появление противопоказаний [69]. Результаты небольших проспективных РКИ [70, 71] подтвердили, что деэскалация действительно приводит к снижению риска кровотечений и при этом может быть достаточно эффективной стратегией в отношении предотвращения ишемических событий, сопоставимой с таковой при использовании тикагрелора и прасугрела, что в итоге улучшает прогноз для пациента. Рассматривать возможность деэскалации следует не ранее 30 сут. от момента ЧКВ. Снижение интенсивности ДАТ в течение первого месяца после ОКС нежелательно, однако при наличии веских оснований (развитие кровотечения, необходимость приёма пероральных антикоагулянтов и т.д.) такое решение может быть принято и в эти сроки. У лиц пожилого и старческого возраста деэскалация ДАТ может быть вполне оправданной стратегией, позволяющей значимо снизить риск кровотечений и других нежелательных явлений без потери эффективности лечения.

Стандартная продолжительность ДАТ после планового ЧКВ у больных стабильной ИБС составляет 6 мес. У отдельных пациентов с низким риском кровотечения возможно продление ДАТ свыше 6 мес. При высоком риске кровотечений, напротив, возможно уменьшение продолжительности ДАТ до 1-3 мес.

Ключевые положения

- Назначение АСК лицам пожилого и старческого возраста с целью первичной профилактики ССЗ не рекомендуется.
- Для вторичной профилактики ССЗ у лиц пожилого и старческого возраста рекомендован длительный приём низких (75–100 мг/сут.) доз АСК при отсутствии индивидуальной непереносимости, активного кровотечения или предшествующего внутричерепного кровоизлияния. При непереносимости АСК может быть рекомендована монотерапия клопидогрелом (75 мг/сут.).
- ДАТ, включающая низкие (75–100 мг/сут.) дозы АСК и ингибитор P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (клопидогрел,prasugrel или тикагрелор), рекомендована при ОКС и/или после ЧКВ независимо от возраста. Стандартная продолжительность ДАТ у больных ОКС (в сочетании с ЧКВ или без ЧКВ) составляет 12 мес.; у больных стабильной ИБС при плановом ЧКВ — 6 мес. При высоком риске кровотечений возможно уменьшение длительности ДАТ до 1–6 мес. (при ОКС) и 1–3 мес. (при стабильной ИБС). При ОКС и высоком риске кровотечений клопидогрел предпочтительнее, чем прасугрел или тикагрелор. У пациентов ≥ 70 лет с ОКСбпST препаратом выбора среди ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов может быть клопидогрел.
- Продление ДАТ >12 мес. у больных ОКС пожилого и старческого возраста в целом не рекомендуется.
- У больных ОКСбпST, получающих ТЛТ, рекомендована комбинация АСК и клопидогрела (у пациентов <75 лет: нагрузочная доза 300 мг, поддерживающая доза 75 мг/сут.; у пациентов ≥ 75 лет: нагрузочная доза равна поддерживающей дозе — 75 мг).
- У больных ОКС в возрасте ≥ 75 лет назначение прасугрела в целом не рекомендуется; препарат противопоказан при наличии инсульта/ТИА в анамнезе. В случае необходимости назначения прасугрела пациентам ≥ 75 лет следует снижать поддерживающую дозу до 5 мг/сут.
- Пожилым больным ОКС тикагрелор может быть назначен без коррекции дозы.
- Использование ингибиторов рецепторов ГП IIb/IIIa у лиц в возрасте ≥ 70 лет должно быть ограничено ввиду высокого риска кровотечений.

Раздел 4. Парентеральные антикоагулянты

4.1. Нефракционированный и низкомолекулярные гепарины

Нефракционированный гепарин (НФГ) и НМГ являются непрямыми ингибиторами тромбина, поскольку для реализации антикоагулянтного эффекта им требуется кофактор — антитромбин, за счёт связывания, с которым они ингибируют активированные факторы свёртывания. Комплекс НФГ-антитромбин инактивирует несколько факторов свёртывания: тромбин (II), Xa, IXa, XIa и XIIa, однако основными являются тромбин и Xa, которые НФГ ингибирует приблизительно в равной степени. НМГ инактивируют преимущественно фактор Xa и в меньшей степени тромбин.

Биодоступность НФГ при подкожном введении достаточно низкая (15–20%), что обуславливает весьма вариабельный, плохо прогнозируемый антикоагулянтный эффект. В отличие от НФГ, биодоступность НМГ существенно выше и составляет 90% и более, в результате чего достигается стабильный и предсказуемый антикоагулянтный эффект. НФГ имеет внепочечный путь элиминации и может использоваться у пациентов с тяжёлыми нарушениями функции почек ($\text{КК} < 30$ мл/мин). Напротив, НМГ выводятся через почки в виде метаболитов, поэтому при нарушении почечной функции требуется коррекция дозы; при $\text{КК} < 30$ мл/мин их назначают с осторожностью. В группу НМГ входит около десятка препаратов, но наиболее изученными и широко применяемыми в нашей стране являются эноксапарин натрия, дальтепарин натрия и надропарин кальция.

У пожилых людей часто наблюдается избыточное или недостаточное дозирование НФГ при использовании стандартных доз вследствие воспалительного статуса, снижения сердечного выброса, изменения биодоступности, уменьшения массы тела

при синдроме старческой астении (СА). Высокая биодоступность и большая эффективность НМГ обусловливают более частое их применение, чем НФГ. Многочисленные РКИ с участием больных венозными тромбоэмболическими осложнениями (ВТЭО) и ОКС (в т.ч. на фоне ТЛТ, при первичном или элективном ЧКВ) показали сопоставимую или большую эффективность НМГ vs НФГ при сравнимой частоте кровотечений [72–75].

В исследовании SYNERGY (Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors) [76] ~25% больных ОКС из 9977 randomизированных в группы эноксапарина и НФГ были старше 75 лет. Терапия эноксапарином сопровождалась значимым увеличением риска кровотечений у пациентов ≥ 75 лет, в связи с чем его следует назначать с осторожностью лицам этой возрастной категории. Анализ результатов исследований ASSENT-3 (Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic) и ASSENT-3 PLUS [77] у больных ОКСбпST, получивших ТЛТ тенектеплазой, обнаружил значимые взаимосвязи возраста, пола и лечения эноксапарином с внутричерепным кровотечением у женщин ≥ 75 лет: частота внутричерепного кровотечения составила 5,5% (10/183) в группе эноксапарина и 0,5% (1/185) в группе НФГ ($p=0,005$).

В исследовании ExTRACT-TIMI 25 (Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction (ExTRACT) — Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 25) [78] ~20500 пациентов с ОКСбпST на фоне ТЛТ были randomизированы в группу эноксапарина или НФГ с коррекцией доз в зависимости от возраста и функции почек: в/в болюс 30 мг и 1 мг/кг подкожно каждые 12 ч для лиц <75 лет; 0,75 мг/кг подкожно каждые 12 ч у пациентов ≥ 75 лет без в/в болюса или каждые 24 ч при $\text{КК} < 30$ мл/мин. У почти 2500 пациентов в возрасте ≥ 75 лет

эноксапарин оказался эффективнее НФГ без увеличения риска кровотечения.

4.2. Фондапаринукс натрия

Фондапаринукс натрия является синтетическим непрямым ингибитором Xa фактора со 100%-ной биодоступностью при подкожном введении и длительным периодом полувыведения. Элиминируется в основном почками в неизменённом виде, в связи с чем противопоказан при КК <20 мл/мин [79]. При нарушении функции почек (КК 20-50 мл/мин) требуется коррекция дозы (таблица 8). Показания к применению: ОКСпСТ (в т.ч. при ТЛТ), ОКСбпСТ, лечение и профилактика ВТЭО.

В исследовании OASIS-5 (Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes) ([80] 20078 пациентов с ОКСбпСТ были randomизированы для лечения фондапаринуксом (2,5 мг 1 раз/сут.) или эноксапарином (1 мг/кг каждые 12 ч) в течение 8 дней. Суммарная частота смерти, ИМ или нестабильной стенокардии в течение 9 дней лечения составила 5,8% в группе фондапаринукса vs 5,7% в группе эноксапарина (ОР 1,01; 95% ДИ 0,90-1,13). Частота больших кровотечений была почти в 2 раза ниже в группе фондапаринукса: 2,2% vs 4,1% (ОР 0,52; 95% ДИ 0,44-0,61; p<0,001) [81]. Выгода назначения фондапаринукса была продемонстрирована в разных возрастных группах, включая пожилых людей [81].

У пациентов ≥65 лет частота кровотечений была существенно ниже в группе фондапаринукса: 4,1% vs 8% (ОР 0,49; 95% ДИ 0,37-0,66; p<0,00001). У пациентов <65 лет получили похожие результаты: 1,5% vs 2,5% (ОР 0,58; 95% ДИ 0,34-0,99; p=0,047). Более низкая частота кровотечений в группе фондапаринукса также ассоциировалась со снижением смертности в течение 6 мес. (p=0,05) [82].

В исследовании OASIS-6 [83] 12092 больных ОКСпСТ были randomизированы в группы фондапаринукса или стандартной терапии (плацебо или НФГ). В группе фондапаринукса частота смерти или рецидива ИМ в течение 30 дней снизилась с 11,2% до 9,7% (ОР 0,86; 95% ДИ 0,77-0,96; p=0,008). Однако при ЧКВ эффективность НФГ превосходила таковую фондапаринукса. Соотношение риска/польза при лечении фондапаринуксом оказалось примерно одинаковым во всех возрастных группах.

4.3. Бивалирудин

Бивалирудин — рекомбинантный в/в прямой ингибитор тромбина. Выводится через почки в неизменённом виде (20%) и в виде метаболитов (80%). При нарушении функции почек необходимо корректировать дозу (таблица 8). Изучен при ЧКВ на фоне стабильной и нестабильной ИБС [84], ОКСпСТ [85-87] или ОКСбпСТ [88-91]. Основное

Таблица 8

Рекомендации по назначению парентеральных антикоагулянтов пациентам пожилого и старческого возраста

Лекарственное средство	Доза	Коррекция дозы в зависимости от возраста	Коррекция дозы при нарушении функции почек
НФГ	Подбор и коррекция дозы под контролем АЧТВ (ОКС, ВТЭО) и АВС (ЧКВ)	Не требуется	Может быть использован при тяжёлом нарушении функции почек (КК <15 мл/мин)
НМГ	Дозы зависят от препарата и показаний (ОКС, ЧКВ, лечение и профилактика ВТЭО)	Эноксапарин (при ОКСпСТ в сочетании с ТЛТ): у лиц ≥75 лет 0,75 мг/кг 2 раза/сут. без первоначального боляса, при этом первые 2 дозы суммарно не должны превышать 75 мг	Эноксапарин: при КК <30 мл/мин — 1 мг/кг 1 раз/сут.; профилактическая доза — 20 мг 1 раз/сут.
Фондапаринукс	2,5 мг 1 раз/сут. (ОКС, профилактика ВТЭО) Для лечения ВТЭО доза зависит от массы тела: <50 кг — 5 мг; 50-100 кг — 7,5 мг; >100 кг — 10 мг 1 раз/сут.	Не требуется	1,5 мг 1 раз/сут. при КК 20-50 мл/мин (ОКС, профилактика ВТЭО) Не рекомендован при КК <20 мл/мин
Бивалирудин	Б/в болюс 0,75 мг/кг + инфузия 1,75 мг/кг/ч в течение 4 ч (ЧКВ при ОКС, ЧКВ при ГИТ); Б/в болюс 0,1 мг/кг + инфузия 0,25 мг/кг/ч не более 72 ч (ОКСбпСТ), если планируется ЧКВ — перед процедурой дополнительно б/в болюс 0,5 мг/кг + инфузия 1,75 мг/кг/ч в течение 4 ч Контроль АВС через 5 мин после введения: если <225 с, то дополнительно б/в болюс 0,3 мг/кг	Не требуется	При КК 30-59 мл/мин: снижение скорости инфузии до 1,4 мг/кг/ч (ЧКВ при ОКС, ЧКВ при ГИТ); не требует коррекции дозы при ОКСбпСТ Не рекомендован при КК <30 мл/мин

Примечание: АВС — активированное время свёртывания, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ГИТ — гепарин-индивидуированная тромбоцитопения, ВТЭО — венозные тромбоэмболические осложнения, КК — клиренс креатинина, НМГ — низкомолекулярные гепарины, НФГ — нефракционированный гепарин, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбпСТ — острый коронарный синдром без подъёма сегмента ST, ТЛТ — тромболитическая терапия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

показание — антитромботическая поддержка ЧКВ. Может быть использован при гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

В более ранних исследованиях было показано, что при ОКС бивалирудин столь же эффективен, как и НФГ в сочетании с ингибиторами рецепторов ГП IIb/IIIa или без них, но при этом более безопасен [88, 89, 91]. Среди больных ОКСпST, подвергнутых первичному ЧКВ, сердечно-сосудистая смертность на фоне терапии бивалирудином была значительно ниже, чем при лечении НФГ в сочетании с ингибиторами рецепторов ГП IIb/IIIa [85], однако риск тромбоза стента в течение 30 дней оказался выше у леченных бивалирудином [86, 92]. Также имеются данные о значительном увеличении частоты острого (в первые 24 ч после ЧКВ) тромбоза стента на фоне применения бивалирудина [93]. Результаты не-

давнего исследования [87] продемонстрировали сопоставимую безопасность, но более низкую эффективность бивалирудина при первичном ЧКВ по сравнению с НФГ в сочетании с избирательным использованием ингибиторов рецепторов ГП IIb/IIIa.

В ряде исследований наиболее низкий риск кровотечения на фоне лечения бивалирудином отмечен именно у пожилых пациентов [86, 90]. Так, например, в исследовании ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) [90] количество пациентов, требующих лечения для предотвращения одного большого кровотечения, составило 23 для лиц в возрасте ≥ 75 лет и 100 — для лиц <75 лет.

Рекомендации по применению парентеральных антикоагулянтов у лиц пожилого и старческого возраста представлены в таблице 8.

Ключевые положения

- У пожилых пациентов с тяжёлым нарушением функции почек (КК <15 мл/мин) НФГ является препаратом выбора среди парентеральных антикоагулянтов.
- Больным ОКСпST в возрасте ≥ 75 лет при ТЛТ эноксапарин следует назначать подкожно в дозе 0,75 мг/кг каждые 12 ч без первоначального в/в болюса, при этом первые 2 дозы суммарно не должны превышать 75 мг; при КК <30 мл/мин вне зависимости от возраста эноксапарин вводят каждые 24 ч.
- Фондапаринукс рекомендован пациентам с ОКСпST и ОКСбпST, которым не планируется проведение первичного ЧКВ. Фондапаринукс противопоказан при тяжёлых нарушениях функции почек (КК <20 мл/мин); при КК 20-50 мл/мин у больных ОКС и для профилактики ВТЭО рекомендованная доза — 1,5 мг/сут.
- У пациентов ≥ 75 лет бивалирудин более безопасен, чем комбинация НФГ с ингибиторами рецепторов ГП IIb/IIIa. При нарушении функции почек (КК 30-59 мл/мин) требуется коррекция дозы; не рекомендован при КК <30 мл/мин.
- Коррекции дозы НФГ, фондапаринухса и бивалирудина у лиц ≥ 75 лет не требуется.

Раздел 5. Пероральные антикоагулянты

Выделяют 2 группы пероральных антикоагулянтов: непрямого и прямого действия. К первой группе относят antagonисты витамина K (АВК), которые представлены производными инданиона (фениндион) или кумарина (варфарин, аценокумарол). Препараты второй группы — так называемые “не-АВК”, новые или прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК), которые в свою очередь могут быть прямыми ингибиторами тромбина (дабигатрана этексилат, далее — дабигатран) или прямыми ингибиторами фактора Xa (ривароксабан, апиксанiban и эдоексабан).

5.1. Антагонисты витамина K

Механизм действия АВК заключается в уменьшении образования в печени четырёх витамин K-зависимых факторов свёртывания крови (II, VII, IX, X), что приводит к снижению уровня тромбина. При лечении АВК необходим регулярный лабораторный контроль над уровнем антикоагуляции, который заключается в определении международного нормализованного отношения (МНО). Целевые значения МНО не зависят от возраста и составляют 2,0-3,0 у больных ФП и ВТЭО и 2,0-3,5 — у паци-

ентов с искусственными клапанами сердца. Также нужно учитывать, что АВК метаболизируются в печени с участием изоферментов системы цитохрома P450, которая используется многими лекарственными средствами (ЛС) и имеет множество генетических вариантов, что способно изменить их метаболизм и повлиять на величину поддерживающей дозы препарата, стабильность антикоагулянтного эффекта и риск кровотечений.

Препаратором выбора среди АВК считается варфарин. Терапия варфарином предпочтительна в случае длительного, хорошо контролируемого лечения (время нахождения значений МНО в границах терапевтического диапазона $>70\%$), при значительном снижении функции почек (КК <15 мл/мин), при нежелании (невозможности) приёма или непереносимости ПОАК. С целью прогнозирования возможности удержания значений МНО в терапевтическом диапазоне предложено использовать индекс SAMeT₂R₂ (таблица 9) [94].

В пожилом возрасте лечение варфарином сопровождается увеличением риска больших кровотечений [95], ежегодная частота которых при ФП составила 1,7-3,0% у пациентов <75 лет и 4,2-5,2% у лиц старше 75 лет [96]. Пожилым людям свой-

Таблица 9

Прогноз поддержания значений МНО в границах терапевтического диапазона >70% времени у больных, принимающих АВК. Шкала SAMeT₂R₂ [93]

Аббревиатура	Показатель	Баллы	
S	Sex female	Женский пол	1
A	Age <60	Возраст <60 лет	1
Me	Medical history	Более 2 сопутствующих заболеваний (АГ, СД, ИБС, ЗПА, ХСН, ишемический инсульт в анамнезе, заболевания печени/почек)	1
T	Treatment	Взаимодействующие вещества (амиодарон)	1
T	Tobacco use (doubled)	Курение	2
R	Race (doubled)	Раса (не белая)	2

Примечание: 0-2 балла — высокая вероятность поддержания значений МНО в границах терапевтического диапазона >70% времени; у пациентов без опыта приёма антикоагулянтов можно рассмотреть назначение варфарина, >2 баллов — низкая вероятность поддержания значений МНО в границах терапевтического диапазона >70% времени; у пациентов без опыта приёма антикоагулянтов следует сразу назначить ПОАК. АГ — артериальная гипертензия, ЗПА — заболевания периферических артерий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, МНО — международное нормализованное отношение, ПОАК — пероральные антикоагулянты прямого действия, СД — сахарный диабет, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

ственна более высокая чувствительность к АВК, вследствие чего для достижения целевых значений МНО обычно требуются более низкие дозы препаратов [97]; также у них медленнее происходит нормализация высоких значений МНО [98]. К основным причинам повышенной чувствительности к варфарину у пожилых пациентов относят гипоальбуминемию (уменьшение распределения препарата), снижение потребления витамина K (снижение образования факторов свёртывания в печени), снижение абсорбции витамина K, полипрагмазию (лекарственные взаимодействия с варфарином), возрастное снижение активности изоферментов цитохрома P450 и уменьшение метаболизма варфарина в печени на 30% [97].

В исследовании BAFTA (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study) [99] с участием 973 пациентов с неклапанной ФП в возрасте ≥75 лет (средний возраст 81,5 года), рандомизированных к приёму индивидуально подобранных варфарина (под контролем МНО) или АСК 75 мг/сут. в течение 2,7 лет, варфарин оказался значительно эффективнее АСК в предупреждении событий первичной конечной точки (фатальный или инвалидизирующий ишемический или геморрагический инсульт, внутричерепное кровоизлияние или клинически значимые артериальные эмболии) и снижал их риск на 52% (ОР 0,48; 95% ДИ 0,28-0,80; $p=0,0027$) при сопоставимом риске больших внечерепных кровотечений (ОР 0,87; 95% ДИ 0,43-1,73).

Помимо профилактики кардиоэмбolicкого инсульта при ФП, АВК используются для лечения и вторичной профилактики ВТЭО, для профилактики тромбоэмболий у больных с искусственными клапанами сердца и клапанными пороками сердца, при внутрисердечном тромбозе и антифосфолипидном синдроме, для вторичной профилактики после ИМ и профилактики послеоперационных тромбозов. Таким образом, пожилой возраст не

является противопоказанием для приёма АВК, но может потребовать назначения более низких стартовых и поддерживающих доз и более частого контроля МНО.

5.2. Пероральные антикоагулянты прямого действия

Хотя АВК чрезвычайно эффективны в профилактике тромбоэмбolicких осложнений, их использование сопряжено с некоторыми сложностями. К основным проблемам при лечении АВК относят “узкое” терапевтическое окно, медленное начало/прекращение действия, необходимость подбора индивидуальной дозы препарата, потребность в регулярном лабораторном контроле, множественные пищевые и лекарственные взаимодействия, влияние генетических факторов на антикоагулянтный эффект и риск кровотечений.

Преимуществами ПОАК перед АВК являются удобство применения, использование фиксированных дозировок, отсутствие необходимости рутинного лабораторного контроля, минимальные лекарственные взаимодействия, отсутствие взаимодействия с пищевыми продуктами, лучший профиль безопасности в отношении внутричерепных кровотечений. Особенностью всех ПОАК является наличие у них почечного пути элиминации. Так, почечная экскреция составляет 80% у дабигатрана, 33% — у ривароксабана, 27% — у апиксабана, 50% — у эдоксабана. У пациентов с ХБП период полужизни ПОАК может удлиняться и потенциально приводить к увеличению числа кровотечений. В связи с этим нарушение функции почек несколько ограничивает использование ПОАК. Кроме того, применение ПОАК при тяжёлой почечной недостаточности пока не изучено (в РКИ с участием ПОАК не включали пациентов с КК <25-30 мл/мин).

У больных с неклапанной ФП и ВТЭО ПОАК хорошо изучены в РКИ III фазы. В РКИ у пациен-

тов с ФП каждый из ПОАК сравнили с варфарином; в РКИ у больных с острым эпизодом ВТЭО ПОАК сравнили со стандартной терапией (короткий курс НФГ/НМГ с последующим длительным приёмом варфарина). Прямых сравнений ПОАК друг с другом в рамках РКИ не проводили. При интерпретации результатов этих исследований также следует помнить, что они имели различный дизайн и в них участвовали пациенты с разным риском инсульта и кровотечений.

Показаниями для назначения ПОАК являются профилактика ВТЭО после ортопедических операций (все ПОАК), профилактика кардиоэмболического инсульта и системных тромбоэмболий (СЭ) при неклапанной ФП (все ПОАК), лечение и длительная вторичная профилактика ВТЭО (все ПОАК), ОКС (ривароксабан), стабильная ИБС и/или заболевания периферических артерий (ЗПА) (ривароксабан).

5.2.1. Профилактика ВТЭО после ортопедических операций

Крупные ортопедические операции (эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов, операции при переломах шейки бедра) сопряжены с очень высоким риском ВТЭО, при котором частота возникновения послеоперационного ТГВ при отсутствии профилактики составляет 40-80%. С возрастом частота дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и риск переломов бедренной кости значительно возрастают, поэтому ортопедические операции чаще всего выполняются именно пожилым пациентам, что и определяет актуальность профилактики ВТЭО после ортопедических операций в пожилом возрасте.

Дабигатран. В исследованиях RE-NOVATE (Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty) [100] и RE-MODEL (Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement) [101] сравнили дабигатран (220 и 150 мг 1 раз/сут.) и эноксапарин (40 мг подкожно 1 раз/сут.) у больных, перенесших эндопротезирование тазобедренного (RE-NOVATE) или коленного (RE-MODEL) суставов. Продолжительность профилактики составила 28-35 дней в RE-NOVATE и 6-10 сут. (с продлением до 3 мес. по усмотрению лечащего врача) в RE-MODEL. По результатам данных исследований эффективность и безопасность дабигатрана оказались сопоставимы с таковыми для эноксапарина. Продление лечения дабигатраном до 28-35 дней после эндопротезирования тазобедренного сустава сопровождалось снижением частоты ТГВ голени на 50% без существенного увеличения частоты побочных эффектов. Доза дабигатрана, рекомендуемая для профилактики ВТЭО после ортопедических операций,

составляет 220 мг 1 раз/сут. и не зависит от массы тела пациентов. Для пациентов старше 75 лет и при нарушении функции почек (КК 30-50 мл/мин) рекомендована доза 150 мг 1 раз/сут.

Ривароксабан. Известны результаты четырёх исследований с ривароксабаном RECORD (Regulation of Coagulation in Orthopedic surgery to pRevent Deep venous thrombosis and pulmonary embolism) 1-4, в которых приняли участие 12729 пациентов, подвергнутых эндопротезированию тазобедренного и коленного суставов. Во всех работах ривароксабан (10 мг 1 раз/сут.) сравнили с эноксапарином (40 мг 1 раз/сут. или 30 мг каждые 12 ч подкожно). Объединённый анализ этих исследований [102] показал, что ривароксабан эффективнее эноксапарина на предупреждал неблагоприятные события, включавшие симптомные эпизоды ВТЭО и смерть от любых причин, частота которых была 0,5% в группе ривароксабана и 1% в группе эноксапарина ($p=0,001$). Частота больших кровотечений составила 0,3% vs 0,2% ($p=0,23$); любых кровотечений — 6,6% vs 6,2% ($p=0,38$), соответственно. В подгруппе пожилых пациентов получили похожие результаты. На основании этих исследований доза ривароксабана, рекомендуемая для профилактики ВТЭО после ортопедических операций, составляет 10 мг 1 раз/сут. Коррекции дозы у пожилых не требуется.

Апиксабан. В исследованиях ADVANCE-2 (Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement) и ADVANCE-3 с участием 8464 пациентов после эндопротезирования тазобедренного или коленного суставов сравнили апиксабан (2,5 мг 2 раза/сут.) и эноксапарин (40 мг 1 раз/сут. подкожно) [103]. Длительность профилактики составила в среднем 12 и 35 дней после эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов, соответственно. Частота эпизодов ВТЭО составила 0,7% в группе апиксабана и 1,5% в группе эноксапарина ($p=0,001$). Частота больших кровотечений была практически одинаковой — 0,7% vs 0,8%, соответственно. Суммарная частота больших и клинически значимых малых кровотечений составила 4,4% в группе апиксабана vs 4,9% в группе эноксапарина. Таким образом, апиксабан (2,5 мг 2 раза/сут.) оказался эффективнее эноксапарина в профилактике ВТЭО после ортопедических операций без увеличения риска геморрагических осложнений.

Эдоксабан. Возможности использования эдоксабана для профилактики ВТЭО после ортопедических операций были изучены только у пациентов, проживающих в Японии и Тайване. В исследовании STARS E-3 [104] у 716 пациентов, перенесших эндопротезирование коленного сустава, сравнили эдоксабан (30 мг 1 раз/сут.) и эноксапарин (20 мг 2 раза/сут. подкожно) в течение 11-14 дней. Частота эпизодов ВТЭО составила 7,4% в группе эдокса-

Таблица 10

Рекомендации по назначению ПОАК пациентам пожилого и старческого возраста после ортопедических операций

ПОАК	Доза	Коррекция дозы в зависимости от возраста	Коррекция дозы при нарушении функции почек
Дабигатран	220 мг 1 раз/сут. Первый приём через 1-4 ч после операции в половинной дозе (1 капс. 110 мг), затем увеличить дозу до 2 капс. 1 раз/сут. КС: 10 дней ТС: 28-35 дней	150 мг 1 раз/сут. у лиц ≥ 75 лет (75 мг 1 раз/сут. в 1-е сут.)	150 мг 1 раз/сут. при КК 30-50 мл/мин Не рекомендован при КК <30 мл/мин
Ривароксабан	10 мг 1 раз/сут. Первый приём через 6-10 ч после операции КС: 2 нед. (при высоком риске тромбоза продлить до 5 нед.) ТС: 5 нед.	Не требуется	Не требуется Не рекомендован при КК <15 мл/мин
Апиксабан	2,5 мг 2 раза/сут. Первый приём через 12-24 ч после операции КС: 10-14 дней ТС: 32-38 дней	Не требуется	Не требуется Не рекомендован при КК <15 мл/мин
Эдоксабан	Не одобрен в Европе (изучен только в Азии)		

Примечание: КК — клиренс креатинина, КС — коленный сустав, ПОАК — пероральные антикоагулянты прямого действия, ТС — тазобедренный сустав.

бана и 13,9% в группе эноксапарина ($p<0,001$ для гипотезы “не хуже”; $p=0,01$ для гипотезы “лучше”) при сопоставимой частоте больших кровотечений (1,1% vs 0,3% в группе эноксапарина; $p=0,373$). В РКИ II фазы [105] 264 пациента, подвергнутых эндопротезированию тазобедренного сустава, были рандомизированы для лечения эдоксабаном (15 или 30 мг 1 раз/сут.) или эноксапарином (20 мг 2 раза/сут. подкожно) в течение 11-14 дней. Частота эпизодов ВТЭО была 3,8% в группе эдоксабана 15 мг, 2,8% в группе эдоксабана 30 мг и 4,1% в группе эноксапарина ($p=1,0$). Частота больших или клинически значимых малых кровотечений составила 2,2%, 1,2% и 2,3% соответственно ($p=1,0$). Таким образом, при сопоставимой с эноксапарином безопасности эдоксабан в дозе 30 мг/сут. оказался более эффективным у пациентов, подвергнутых эндопротезированию коленного сустава, а в дозах 15 и 30 мг/сут. был столь же эффективным, как и эноксапарин, у пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава.

Рекомендации по назначению ПОАК после ортопедических операций пациентам пожилого и старческого возраста представлены в таблице 10.

5.2.2. Профилактика инсульта и СЭ у пациентов с неклапанной ФП

ФП является наиболее часто встречающимся в клинической практике нарушением сердечного ритма, при этом пожилой возраст является значимым фактором риска её возникновения. Так, по данным Фрамингемского исследования [106], если принять риск развития ФП у лиц в возрасте 50-59 лет равным 1,0, то у людей в возрасте 60-69 лет он выше почти в 5 раз (ОР 4,98; 95% ДИ 3,49-7,10), а у лиц возрастной категории 80-89 лет — в 9 раз

(ОР 9,33; 95% ДИ 6,68-13,0). Наличие ФП ассоциируется с повышением риска тромбоэмбологических осложнений, самым опасным среди которых является кардиоэмбологический инсульт, а причиной тромбоэмболий является тромбоз ушка левого предсердия. С целью профилактики тромбоэмбологических осложнений при ФП используют пероральные антикоагулянты.

Дабигатран. В исследовании RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) [107] с участием 18113 больных неклапанной ФП с высоким риском инсульта (в т.ч. 40% больных старше 75 лет) сравнили 2 фиксированные дозы дабигатрана (110 и 150 мг 2 раза/сут.) с индивидуально подобранными дозами варфарина. У всех пациентов обе дозы дабигатрана были не хуже варфарина в отношении профилактики инсульта/СЭ: дабигатран в дозе 150 мг превосходил варфарин и снижал риск инсульта/СЭ на 34% (ОР 0,66; 95% ДИ 0,53-0,82; $p<0,001$ для гипотезы “не хуже”), а в дозе 110 мг не обнаружил перед ним преимуществ (ОР 0,91; 95% ДИ 0,74-1,11; $p<0,001$ для гипотезы “не хуже”; $p=0,34$ для гипотезы “лучше”). По сравнению с варфарином риск большого кровотечения оказался сопоставимым в группе дабигатрана 150 мг (ОР 0,93; 95% ДИ 0,81-1,07; $p=0,31$) и на 20% ниже — в группе дабигатрана 110 мг (ОР 0,80; 95% ДИ 0,69-0,93; $p=0,003$). Кроме того, обе дозы дабигатрана значительно снижали риск геморрагического инсульта (на 69% и 74%). Однако, несмотря на более низкий риск геморрагических осложнений в целом, у леченных дабигатраном в дозе 150 мг риск ЖКК был выше на 50% (ОР 1,50; 95% ДИ 1,19-1,89; $p<0,001$). Анализ подгрупп у пациентов в возрасте ≥ 75 лет [108] показал, что по сравнению с варфарином дабигатран в дозе 150 мг снижал

риск инсульта/СЭ на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ 0,49-0,90) и внутричерепного кровотечения на 58% (ОР 0,42; 95% ДИ 0,25-0,70), но при этом увеличивал риск большого внечерепного кровотечения на 39% (ОР 1,39; 95% ДИ 1,13-1,670) и большого ЖКК на 79% (ОР 1,79; 95% ДИ 1,35-2,37). Дабигатран в дозе 110 мг снижал риск внутричерепного кровотечения на 63% (ОР 0,37; 95% ДИ 0,21-0,64), но увеличивал риск большого ЖКК на 39% (ОР 1,39; 95% ДИ 1,03-1,98) при схожем с варфарином риске инсульта/СЭ и большого кровотечения.

Согласно инструкции к препаратуре, показаниями для назначения дабигатрана в дозе 110 мг являются: 1) возраст ≥ 80 лет; 2) повышенный риск кровотечения (например, HAS-BLED >3 баллов); 3) постоянный приём верапамила. В остальных случаях рекомендован дабигатран в дозе 150 мг. Учитывая это, Lip G, et al. [109] выполнили вторичный (post-hoc) анализ данных исследования RE-LY, цель которого заключалась в оценке эффективности и безопасности дабигатрана, дозируемого в строгом соответствии с инструкцией, по сравнению с варфарином. Так, среди 6015 и 6076 пациентов, получавших дабигатран 110 и 150 мг, соответственно, только у 1780 и 4296 человек доза препарата соответствовала инструкции. Пациентов с избыточным или недостаточным дозированием дабигатрана из анализа исключили, после чего в группе дабигатрана оказалось 6004 человек. По сравнению с варфарином ($n=6022$) лечение дабигатраном в дозах, соответствующих инструкции, было связано со снижением риска инсульта и СЭ на 26% (ОР 0,74; 95% ДИ 0,60-0,91), геморрагического инсульта на 78% (ОР 0,22; 95% ДИ 0,11-0,44), общей смертности на 14% (ОР 0,86; 95% ДИ 0,75-0,98) и сердечно-сосудистой смертности на 20% (ОР 0,80; 95% ДИ 0,68-0,95). Лечение дабигатраном также ассоциировалось с меньшей частотой больших (ОР 0,85; 95% ДИ 0,73-0,98), жизнеугрожающих (ОР 0,72; 95% ДИ 0,58-0,91), внутричерепных (ОР 0,28; 95% ДИ 0,17-0,45) и любых (ОР 0,86; 95% ДИ 0,81-0,92) кровотечений, но не ЖКК (ОР 1,23; 95% ДИ 0,96-1,59). Полученные результаты указывают на то, что дозирование дабигатрана в соответствии с инструкцией к препаратуре повышает эффективность и безопасность лечения по сравнению с варфарином.

Ривароксабан. В исследовании ROCKET-AF (Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) [110] участвовали 14264 пациента с ФП, в т.ч. 6229 (44%) старше 75 лет. У всех больных ривароксабан (20 мг 1 раз/сут.; 15 мг 1 раз/сут. при КК 30-49 мл/мин) снижал риск инсульта и/или СЭ на 21% (ОР 0,79; 95% ДИ 0,66-0,96; $p<0,001$ для гипотезы “не хуже”; $p=0,12$ для гипотезы “лучше”) при подобном

риске большого или клинически значимого малого кровотечения (ОР 1,03; 95% ДИ 0,96-1,11; $p=0,44$) по сравнению с варфарином. У пациентов, принимавших ривароксабан, риск кровотечений из жизненно важных органов был ниже на 31%, внутричерепных кровоизлияний — на 33% и фатальных кровотечений — на 50%. При этом профиля эффективности и безопасности ривароксабана не зависели от возраста пациентов. В подгруппе больных в возрасте ≥ 75 лет ривароксабан продемонстрировал тенденцию к снижению риска инсульта/СЭ на 20% (ОР 0,80; 95% ДИ 0,63-1,02) по сравнению с варфарином [111]. У больных <75 лет ОР инсульта/СЭ составил 0,95 (95% ДИ 0,76-1,19) (p для взаимодействия =0,31). Риск большого или клинически значимого малого кровотечения также оказался схожим у пациентов в возрасте <75 лет (ОР 0,96; 95% ДИ 0,78-1,19) и ≥ 75 лет (ОР 1,11; 95% ДИ 0,92-1,34) (p для взаимодействия =0,34) и был сопоставим с таковым в группе варфарина.

Апиксабан. В исследовании ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) [112] участвовали 18201 пациентов с неклапанной ФП, из них ~30% в возрасте ≥ 75 лет. Апиксабан (5 мг 2 раза/сут.) сравнили с варфарином (МНО 2,0-3,0); медиана длительности лечения составила 1,8 года. У части пациентов использовали апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза, который назначали при наличии как минимум двух критериев: возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, креатинин сыворотки ≥ 133 мкмоль/л (КК <25 мл/мин и креатинин сыворотки ≥ 221 мкмоль/л являлись критериями исключения). У всех пациентов апиксабан в дозе 5 мг превосходил варфарин в предупреждении инсульта/СЭ (ОР 0,79; 95% ДИ 0,66-0,95; $p<0,001$ для гипотезы “не хуже”; $p=0,01$ для гипотезы “лучше”), значительно реже вызывал большие (ОР 0,69; 95% ДИ 0,60-0,80; $p<0,001$) и внутричерепные (ОР 0,42; 95% ДИ 0,30-0,58; $p<0,001$) кровотечения и приводил к меньшей смертности во всех возрастных группах (ОР 0,89; 95% ДИ 0,80-0,99; $p=0,047$). Частота ЖКК у леченных апиксабаном была сопоставима с таковой для варфарина (ОР 0,89; 95% ДИ 0,70-1,15; $p=0,37$). В подгруппе пациентов старше 75 лет терапия апиксабаном снижала риск инсульта/СЭ на 29% (ОР 0,71; 95% ДИ 0,53-0,95), большого кровотечения — на 36% (ОР 0,64; 95% ДИ 0,52-0,79), внутричерепного кровотечения — на 66% (ОР 0,34; 95% ДИ 0,20-0,57), любого кровотечения — на 29% (ОР 0,71; 95% ДИ 0,65-0,78) [113].

В исследование AVERROES (Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid (ASA) to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment) [114] включили 5599 пациентов с ФП и наличием противопоказаний для назначения варфарина или отказавшихся

Таблица 11

Рекомендации по назначению ПОАК пожилым пациентам с неклапанной ФП

ПОАК	Доза	Коррекция дозы в зависимости от возраста	Коррекция дозы при нарушении функции почек
Дабигатран	150 мг 2 раза/сут.	110 мг 2 раза/сут. у лиц ≥80 лет	110 мг 2 раза/сут. при КК 30-50 мл/мин* Не рекомендован при КК <30 мл/мин
Ривароксабан	20 мг 1 раз/сут.	Не требуется	15 мг 1 раз/сут. при КК 15-49 мл/мин Не рекомендован при КК <15 мл/мин
Апиксабан	5 мг 2 раза/сут.	2,5 мг 2 раза/сут. при наличии 2-х и более критериев: возраст >80 лет; вес ≤60 кг; уровень креатинина ≥133 мкмоль/л	2,5 мг 2 раза/сут. при наличии 2-х и более критериев: возраст ≥80 лет; вес ≤60 кг; уровень креатинина ≥133 мкмоль/л Не рекомендован при КК <15 мл/мин
Эдоксабан	60 мг 1 раз/сут.	Не требуется	30 мг 1 раз/сут. при КК 30-50 мл/мин, массе тела ≤60 кг, совместном приёме дронедарона, циклоспорина, эритромицина или кетоконазола Не рекомендован при КК <15 мл/мин

Примечание: * — по усмотрению лечащего врача; снижение дозы до 110 мг 2 раза/сут. возможно у пациентов в возрасте 75-79 лет, с высоким риском кровотечений, желудочно-кишечным кровотечением в анамнезе, при сопутствующем приёме амиодарона, хинидина или антиагрегантов. КК — клиренс креатинина, ПОАК — пероральные антикоагулянты прямого действия.

от лечения данным препаратом. Апиксабан (5 мг 2 раза/сут.) сравнили с АСК (81-324 мг/сут.). Исследование было прекращено досрочно из-за очевидных преимуществ апиксабана: по сравнению с АСК снижение риска инсульта/СЭ составило 55% (ОР 0,45; 95% ДИ 0,32-0,62; $p<0,001$). Частота больших вне- или внутричерепных кровотечений у принимавших АСК и апиксабан была практически одинаковой во всех возрастных группах.

Эдоксабан. В исследовании ENGAGE-AF TIMI 48 (Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48) [115] принимали участие 21105 пациентов, из них 40% были старше 75 лет. Использовали высокую (60 мг 1 раз/сут.) и низкую (30 мг 1 раз/сут.) дозы эдоксабана; дозу уменьшали вдвое (до 30 и 15 мг 1 раз/сут., соответственно) при массе тела ≤60 кг, КК 30-50 мл/мин, сопутствующем приёме верапамила, хинидина или дронедарона. У всех больных эдоксабан в дозе 60 мг снижал риск инсульта/СЭ на 21% (ОР 0,79; 95% ДИ 0,63-0,99; $p<0,001$) и большого кровотечения на 20% (ОР 0,80; 95% ДИ 0,71-0,91; $p<0,001$) по сравнению с варфарином. У пациентов в возрасте ≥75 лет обе дозы эдоксабана не имели преимуществ перед варфарином в отношении профилактики инсульта/СЭ (ОР 0,83; 95% ДИ 0,66-1,04 для эдоксабана 60 мг; ОР 1,12; 95% ДИ 0,91-1,37 для эдоксабана 30 мг). Риск большого кровотечения у пациентов, принимавших эдоксабан в дозах 60 и 30 мг, был ниже, чем в группе варфарина, в обеих подгруппах пациентов: <75 лет (ОР 0,77; 95% ДИ 0,64-0,93 для эдоксабана 60 мг; ОР 0,47; 95% ДИ 0,38-0,58 для эдоксабана 30 мг) и ≥75 лет (ОР 0,83; 95% ДИ 0,70-0,99 для эдоксабана 60 мг; ОР 0,47; 95% ДИ 0,38-0,58 для эдоксабана 30 мг) [116].

Рекомендации по назначению ПОАК пожилым пациентам с неклапанной ФП представлены в таблице 11.

5.2.3. Лечение и вторичная профилактика ВТЭО

ВТЭО объединяют 2 взаимосвязанных заболевания — ТГВ и ТЭЛА. С увеличением возраста риск ВТЭО существенно повышается, причём возраст рассматривается в качестве риска ВТЭО, начиная уже с 40 лет. Пожилой возраст также считается одним из предикторов рецидива ВТЭО.

Дабигатран. В исследованиях RE-COVER (first study on the treatment of venous thromboembolism (VTE) with dabigatran) [117] и RE-COVER II [118] 5107 больных ВТЭО были randomизированы для лечения парентеральным антикоагулянтом в течение 5-10 дней с последующим приёмом варфарина под контролем МНО (целевые значения 2,0-3,0) или дабигатрана 150 мг 2 раза/сут. в течение 6 мес. Объединённый анализ обоих исследований показал, что частота рецидивов ВТЭО на фоне терапии дабигатраном оказалась сопоставима с таковой в группе варфарина во всей выборке, в т.ч. и в старших возрастных группах (ОР 1,09; 95% ДИ 0,76-1,57). Частота больших кровотечений существенно не различалась между группами дабигатрана и варфарина (ОР 0,73; 95% ДИ 0,48-1,11). Данные о безопасности антикоагулянтов в зависимости от возраста в этих работах не представлены [118].

Возможности применения дабигатрана для продлённого лечения ВТЭО изучили в двух РКИ — REMEDY (исследование с активным контролем, в котором дабигатран сравнили с варфарином) и RE-SONATE (плацебо-контролируемое исследование, в котором дабигатран сравнили с плацебо). В исследовании REMEDY [119] с участием 2856 больных ВТЭО сравнили лечение дабигатраном 150 мг 2 раза/сут. и варфарином (МНО 2,0-3,0) в течение 18-36 мес. после основного курса лечения длительностью 3-12 мес. Эффективность дабигатрана в отношении профилактики симптомного рецидива ВТЭО или смерти, обусловленной ВТЭО,

не уступала таковой варфарина (OP 1,44; 95% ДИ 0,78-2,64; p=0,01 для гипотезы “не хуже”). Частота большого кровотечения оказалась в 2 раза ниже в группе дабигатрана и составила 0,9% и 1,8%, соответственно (OP 0,52; 95% ДИ 0,27-1,02).

В исследовании RE-SONATE [119] 1353 пациента принимали дабигатран 150 мг 2 раза/сут. или плацебо в течение 6 мес. после основного курса антикоагулянтной терапии продолжительностью 6-18 мес. Лечение дабигатраном было ассоциировано со снижением риска симптомного рецидива ВТЭО или необъяснимой смерти на 92% (OP 0,08; 95% ДИ 0,02-0,25), при этом частота большого кровотечения составила 0,3% в группе дабигатрана vs 0% в группе плацебо, а риск большого или клинически значимого малого кровотечения был почти в 3 раза выше у получавших дабигатран (OP 2,92; 95% ДИ 1,52-5,60).

В ряде клинических ситуаций (возраст $\geqslant 80$ лет, высокий риск ЖКК, сопутствующий приём верапамила) по усмотрению лечащего врача у больных ВТЭО возможно снижение дозы дабигатрана до 110 мг 2 раза/сут., однако следует помнить, что в вышеупомянутых РКИ у больных ВТЭО изучена только одна доза — 150 мг 2 раза/сут. Все пациенты старше 80 лет (максимальный возраст 97 лет), включённые в эти РКИ, получали дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут.

Ривароксабан. Ривароксабан — первый из ПОАК, изученный в качестве монотерапии (без использования парентеральных антикоагулянтов) для лечения острого эпизода ВТЭО. В исследованиях EINSTEIN-DVT [120] и EINSTEIN-PE [121] у больных ТГВ и ТЭЛА, соответственно, сравнили ривароксабан (15 мг 2 раза/сут. в течение первых 3 нед., далее 20 мг 1 раз/сут.) и стандартную терапию (короткий курс эноксапарина с последующим приемом АВК под контролем МНО) в течение 3-12 мес. Ривароксабан оказался сопоставим по эффективности со стандартной терапией как у молодых (<65 лет), так и у пожилых (>75 лет) пациентов. Частота больших кровотечений у пожилых людей была существенно ниже при лечении ривароксабаном по сравнению со стандартной терапией (1,2% vs 4,5%; OP 0,25; 95% ДИ 0,12-0,56). Анализ подгрупп показал, что риск рецидива ВТЭО и кровотечений не зависел от возраста пациентов.

В исследовании EINSTEIN-Extension [120] у 1196 пациентов с первым эпизодом ВТЭО сравнили продление лечения ривароксабаном (20 мг 1 раз/сут.) и плацебо в течение 6-12 мес. Терапия ривароксабаном оказалась значительно эффективнее плацебо и способствовала снижению риска рецидива ВТЭО на 82% (OP 0,18; 95% ДИ 0,09-0,39). Нефатальное большое кровотечение произошло у 0,7% пациентов в группе ривароксабана vs 0% в группе плацебо (p=0,11). Суммарная частота боль-

ших или клинически значимых малых кровотечений составила, соответственно, 6,0% и 1,2%, что соотносилось с повышением риска в 5 раз (OP 5,19; 95% ДИ 2,3-11,7).

В исследовании EINSTEIN CHOICE [122] у больных ВТЭО, завершивших основной 6-12-мес. курс лечения антикоагулянтами, сравнили продолжённую терапию ривароксабаном (10 или 20 мг 1 раз/сут.) и АСК 100 мг/сут. Обе дозы ривароксабана значительно превосходили АСК по эффективности и снижали риск рецидива ВТЭО на 66% и 74% (OP 0,34 для 20 мг ривароксабана vs АСК, 95% ДИ 0,20-0,59; OP 0,26 для 10 мг ривароксабана vs АСК, 95% ДИ 0,14-0,47; p<0,001 для обоих сравнений). При сравнении между собой двух доз ривароксабана OP составил 1,34 для ривароксабана 20 мг vs 10 мг (95% ДИ 0,65-2,75; p=0,42). Частота больших кровотечений составила 0,5% в группе ривароксабана 20 мг, 0,4% — в группе ривароксабана 10 мг и 0,3% — в группе АСК (OP 2,01 для ривароксабана 20 мг vs АСК, 95% ДИ 0,50-8,04, p=0,32; OP 1,64 для ривароксабана 10 мг vs АСК, 95% ДИ 0,39-6,84, p=0,50). Таким образом, исследование EINSTEIN CHOICE показало, что продолженное лечение ривароксабаном как в лечебной (20 мг 1 раз/сут.), так и в профилактической (10 мг 1 раз/сут.) дозе значительно эффективнее АСК (100 мг/сут.) в отношении профилактики рецидивов ВТЭО при сопоставимом с АСК риске большого кровотечения.

Апиксабан. В исследовании AMPLIFY (Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-Line Therapy) [123] у 5400 больных с острым эпизодом ВТЭО апиксабан, как и ривароксабан, был использован в качестве единственного антикоагулянта (без парентеральной поддержки). Апиксабан (10 мг 2 раза/сут. в первые 7 дней, затем 5 мг 2 раза/сут.) сравнили со стандартной терапией эноксапарином и варфарином (МНО 2,0-3,0); длительность лечения составила 6 мес. Монотерапия апиксабаном была столь же эффективна, как и стандартное лечение эноксапарином и варфарином (OP 0,84; 95% ДИ 0,60-1,18; p<0,001 для гипотезы “не хуже”), но при этом более безопасна и ассоциировалась со снижением риска больших кровотечений на 69% (OP 0,31; 95% ДИ 0,17-0,55; p<0,001 для гипотезы “лучше”). Эффективность и безопасность апиксабана были подтверждены в подгруппе больных >75 лет.

Возможности продления терапии апиксабаном оценили в исследовании AMPLIFY-Extension [124] с участием 2486 больных ВТЭО, в котором 2 дозы апиксабана (2,5 или 5 мг 2 раза/сут.) сравнили между собой и с плацебо. Длительность лечения составила 12 мес. Частота симптомного рецидива ВТЭО или ассоциированной с ВТЭО смерти составила 8,8% в группе плацебо, 1,7% — в группе

Таблица 12

Рекомендации по назначению ПОАК пожилым пациентам с ВТЭО

ПОАК	Доза	Коррекция дозы в зависимости от возраста	Коррекция дозы при нарушении функции почек
Инициирующее лечение			
Дабигатран		НМГ/НФГ/фондапаринукс не менее 5 дней	
Ривароксабан	15 мг 2 раза/сут. 21 день	Не требуется	Не рекомендован при КК <15 мл/мин
Апиксабан	10 мг 2 раза/сут. 7 дней	Не требуется	Не рекомендован при КК <15 мл/мин
Эдоксабан		НМГ/НФГ/фондапаринукс не менее 5 дней	
Лечение острого эпизода ВТЭО (как минимум 3 мес.)			
Дабигатран	150 мг 2 раза/сут.	110 мг 2 раза/сут. у лиц ≥80 лет*	Не рекомендован при КК <30 мл/мин
Ривароксабан	20 мг 1 раз/сут.	Не требуется	Не рекомендован при КК <15 мл/мин
Апиксабан	5 мг 2 раза/сут.	Не требуется	Не рекомендован при КК <15 мл/мин
Эдоксабан	60 мг 1 раз/сут.	Не требуется	30 мг 1 раз/сут. при КК <50 мл/мин, массе тела ≤60 кг, совместном приёме ингибиторов Р-гликопротеина Не рекомендован при КК <15 мл/мин
Продолженное лечение, вторичная профилактика ВТЭО (после первых 6 мес.)			
Дабигатран	150 мг 2 раза/сут.	110 мг 2 раза/сут. у лиц ≥80 лет*	Не рекомендован при КК <30 мл/мин
Ривароксабан	10 мг 1 раз/сут. 20 мг 1 раз/сут. при высоком риске рецидива ВТЭО	Не требуется	Не рекомендован при КК <15 мл/мин
Апиксабан	2,5 мг 2 раза/сут.	Не требуется	Не рекомендован при КК <15 мл/мин
Эдоксабан			Не изучен

Примечание: * — по усмотрению лечащего врача (в клинических исследованиях не изучено). ВТЭО — венозные тромбоэмболические осложнения, КК — клиренс креатинина, НМГ — низкомолекулярные гепарины, НФГ — нефракционированный гепарин, ПОАК — пероральные антикоагулянты прямого действия.

апиксабана 2,5 мг (ОР 0,19 vs плацебо; 95% ДИ 0,11-0,33) и 1,7% — в группе апиксабана 5 мг (ОР 0,20 vs плацебо; 95% ДИ 0,11-0,34). Таким образом, обе дозы апиксабана подтвердили свою эффективность и продемонстрировали снижение риска рецидива ВТЭО или смерти, связанной с ВТЭО, на 81% и 80% (для дозы 2,5 и 5 мг, соответственно) по сравнению с плацебо. Частота большого кровотечения составила 0,5% в группе плацебо, 0,2% — в группе апиксабана 2,5 мг и 0,1% — в группе апиксабана 5 мг. Риск большого или клинически значимого малого кровотечения оказался сопоставим (ОР 1,20 для апиксабана 2,5 мг vs плацебо, 95% ДИ 0,69-2,10 и ОР 1,62 для апиксабана 5 мг vs плацебо, 95% ДИ 0,96-2,73). Таким образом, у больных с ВТЭО, завершивших основное 6-12-мес. лечение антикоагулянтами, продление терапии апиксабаном как в лечебной (5,0 мг 2 раза/сут.), так и в профилактической (2,5 мг 2 раза/сут.) дозе оказалось эффективным и безопасным, поскольку сопровождалось значительным снижением риска рецидивов ВТЭО без повышения риска больших кровотечений. При анализе подгрупп обнаружено, что преимущества апиксабана оказались не столь очевидными лишь у больных с ВТЭО в возрасте ≥75 лет, с массой тела ≤60 кг и при наличии умеренной или тяжёлой почечной недостаточности; доля таких пациентов составила 15% от общего количества участников AMPLIFY-Extension.

Эдоксабан. В исследовании Hokusai-VTE (Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism) [125] 8240 больных ВТЭО после начальной терапии гепарином рандомизировали для лечения эдоксабаном в дозе 60 или 30 мг 1 раз/сут. (дозу снижали при КК 30-50 мл/мин или массе тела ≤60 кг) или варфарином в течение 3-12 мес. Эдоксабан не уступал варфарину по эффективности в отношении предупреждения симптомных рецидивов ВТЭО (ОР 0,89; 95% ДИ 0,70-1,13; p<0,001 для гипотезы “не хуже”) и при этом оказался более безопасным; у получавших эдоксабан риск большого или клинически значимого малого кровотечения был ниже на 19% (ОР 0,81; 95% ДИ 0,71-0,94; p=0,004 для гипотезы “лучше”). В подгруппе больных ТЭЛА с дисфункцией правого желудочка (n=938) частота рецидива ВТЭО оказалась в 2 раза ниже в группе эдоксабана (3,3% vs 6,2% в группе варфарина; ОР 0,52; 95% ДИ 0,28-0,98).

Рекомендации по назначению ПОАК пожилым пациентам с ВТЭО представлены в таблице 12.

5.2.4. ОКС

На сегодняшний день известны результаты 6 исследований с пятью ПОАК, в которых изучили возможности применения тройной АТТ (АСК+ингибитор P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов + пероральный антикоагулянт) при ОКС. Результаты исследований с дабигатраном, апиксабаном

и дарексабаном продемонстрировали недопустимое увеличение риска геморрагических осложнений, что, предположительно, было связано с неудачным выбором дозировок ПОАК. Исследование с ксимелагатраном имело позитивный результат, однако препарат был отзван с рынка из-за гепатотоксичности. И только 2 исследования с ривароксабаном оказались успешными.

Ривароксабан. В первом из них — ATLAS ACS TIMI 46 (Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes) [126] — отобрали 2 дозы ривароксабана (2,5 и 5 мг 2 раза/сут.) для дальнейшего изучения у больных ОКС в исследовании ATLAS ACS 2 TIMI 51 (Rivaroxaban for Secondary Prevention of Acute Coronary Syndrome in Patients With History of Congestive Heart Failure). В исследовании ATLAS ACS 2 TIMI 51 [127] участвовали 15526 больных ОКС (как с подъёмом, так и без подъёма сегмента ST) без инсульта/ТИА в анамнезе, получавших ДАТ и не имевших показаний к длительному применению высоких (лечебных) доз антикоагулянтов. В дополнение к ДАТ назначали ривароксабан 2,5 мг или 5 мг 2 раза/сут. или плацебо в среднем на 13 мес. По сравнению с плацебо ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. снижал риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, ИМ и инсульт) на 16% (OP 0,84; 95% ДИ 0,74-0,96; p=0,007) и смерти от всех причин на 36% (2,7% в группе ривароксабана vs 4,5% в группе плацебо, p=0,004). При этом на фоне лечения ривароксабаном отмечено увеличение частоты больших кровотечений, не связанных с КШ (1,8% vs 0,6% в группе плацебо; p<0,001), и внутричерепных кровотечений (0,4% vs 0,2% в группе плацебо; p=0,04) без существенных различий по частоте фатальных кровотечений. Частота тромбоза стента снизилась лишь в группе ривароксабана 2,5 мг (2,2% vs 2,9% в группе плацебо; OP 0,65; 95% ДИ 0,45-0,94, p=0,02). Соотношение польза/риск ривароксабана в дозе 2,5 мг оказалось примерно одинаковым у лиц старше и моложе 65 лет.

Сравнительный анализ эффективности и безопасности двух доз ривароксабана обнаружил одинаковую эффективность в отношении первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ и инсульт); отсутствовали различия и по частоте тромбоза стента. Однако доза ривароксабана 2,5 мг отличалась лучшим соотношением эффективность/безопасность, что выражалось в снижении сердечно-сосудистой и общей смертности, а также в меньшей частоте кровотечений.

На основании данного исследования ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. в дополнение к ДАТ

(АСК и клопидогрел) был одобрен для лечения больных ОКС в Европе, но не в США. В 2015г совет российских экспертов обсудил результаты исследования ATLAS ACS 2 TIMI 51, рассмотрел точку зрения FDA, Европейского медицинского агентства, ЕОК и согласился с оценкой результатов исследования, данной европейскими экспертами о возможности назначения ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. в дополнение к терапии АСК и клопидогрелом у отдельных больных ОКС с высоким риском ишемических и низким риском геморрагических осложнений (но без инсульта или ТИА в анамнезе) сразу после отмены парентеральных антикоагулянтов на срок ~1 года [128].

5.2.5. Стабильная ИБС и ЗПА

Ривароксабан. В РКИ COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies) [129] оценили эффективность и безопасность ривароксабана (в качестве монотерапии и в комбинации с АСК) в отношении вторичной профилактики ССЗ у 27395 пациентов со стабильным атеросклеротическим поражением артерий (ИБС, ЗПА или их сочетание), которых рандомизировали для лечения ривароксабаном (2,5 мг 2 раза/сут.) в комбинации с АСК (100 мг/сут.), монотерапии ривароксабаном (5 мг 2 раза/сут.) или АСК (100 мг/сут.). По сравнению с монотерапией АСК в группе “ривароксабан + АСК” частота событий комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ и инсульт) оказалась ниже (4,1% vs 5,4%), что соотносилось со снижением риска данных событий на 24% (OP 0,76; 95% ДИ 0,66-0,86; p<0,001), при этом частота больших кровотечений оказалась выше (3,1% vs 1,9%; OP 1,70; 95% ДИ 1,40-2,05; p<0,001), однако существенных различий по частоте фатальных и внутричерепных кровотечений между группами не было. По сравнению с монотерапией АСК монотерапия ривароксабаном не обнаружила преимуществ по эффективности (OP 0,90; 95% ДИ 0,79-1,03; p=0,12), но сопровождалась повышением риска большого кровотечения на 51% (OP 1,51; 95% ДИ 1,25-1,84; p<0,001). Таким образом, наиболее благоприятный профиль соотношения эффективность/безопасность отмечен у пациентов, получавших низкие дозы ривароксабана (2,5 мг 2 раза/сут.) в комбинации с АСК (100 мг/сут.). На основании результатов исследования в 2019г было зарегистрировано новое показание для ривароксабана — профилактика инсульта, ИМ и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактика острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ИБС или ЗПА в комбинированной терапии с АСК.

Ключевые положения

- Пожилым пациентам с неклапанной ФП и КК >30 мл/мин предпочтительно назначать ПОАК, нежели варфарин.
- Дозы ПОАК зависят от возраста и функции почек.
- При назначении ПОАК у пожилых пациентов следует регулярно (не реже 1 раза в 6 мес.) контролировать функцию почек.
- Апиксабан и ривароксабан не рекомендованы при КК <15 мл/мин, дабигатран — при КК <30 мл/мин.
- При нарушении функции почек (КК <30 мл/мин) препаратом выбора среди пероральных антикоагулянтов является варфарин.
- Целевые значения МНО от возраста не зависят. При использовании варфарина у пожилых пациентов могут потребоваться более низкие дозы для достижения целевых значений МНО и более частый контроль МНО. При необходимости коррекции дозы у пожилых пациентов рекомендуется уменьшать или увеличивать дозу варфарина на 1/4 таблетки с контролем МНО через 7 дней после коррекции.
- При лечении ВТЭО коррекции дозы ПОАК в зависимости от возраста не требуется.
- Назначение ривароксабана 2,5 мг 2 раза/сут. в дополнение к ДАТ (АСК + клопидогрел) на срок до 1 года может быть рассмотрено с осторожностью у отдельных больных ОКС (без инсульта или ТИА в анамнезе) с низким риском кровотечения и высоким риском ишемических событий.
- Назначение ривароксабана 2,5 мг 2 раза/сут. в комбинации с АСК 100 мг/сут. рекомендуется пациентам со стабильной ИБС и/или ЗПА.

Раздел 6. Тромболитические препараты

В настоящее время в клинической практике используют 2 класса тромболитических препаратов: тканевые активаторы плазминогена (тPA), которые являются фибрин-специфичными препаратами, и фибрин-неспецифичные активаторы, к которым относятся стрептокиназа и урокиназа. Основной механизм действия тромболитиков заключается в превращении плазминогена (циркулирующего в плазме крови и находящегося в тромбе) в плазмин, который ферментативно расщепляет фибрин, являющийся структурной основой тромба. Фибрин-неспецифичные тромболитики (стрептокиназа и урокиназа) расщепляют не только фибрин, но и его предшественник фибриноген, что приводит к достаточно высокой

частоте геморрагических осложнений. По сравнению с фибрин-неспецифичными фибрин-специфичные тромболитики (альтеплаза, тенектеплаза, проуракиназа и др.) в целом более эффективны и обладают рядом преимуществ. В частности, при их применении менее резко снижаются уровни плазминогена и фибриногена в крови. К достоинствам фибрин-специфичных тромболитиков относится также способность разрушать устойчивые к лизису тромбы. «Расплатой» за эти преимущества является более высокая частота реокклюзий при использовании фибрин-специфичных препаратов, что обуславливает необходимость сопутствующего применения гепаринов. Дозы и режимы введения тромболитических препаратов представлены в таблице 13.

Таблица 13

Рекомендации по ТЛТ у лиц пожилого и старческого возраста

Лекарственное средство	Доза	Коррекция дозы в зависимости от возраста	Коррекция дозы при нарушении функции почек
Стрептокиназа	1,5 млн ЕД (в/в болюс 250 тыс. ЕД + инфузия 1,25 млн ЕД) в течение 60 мин (OKCпST) В/в инфузия 250 тыс. ЕД в течение 30 мин, затем 100 тыс. ЕД/ч в течение 24-72 ч (ТЭЛА) В/в инфузия 250-500 тыс. ЕД за 20 мин, затем 1-1,5 млн ЕД за 10 ч (тромбоз искусственных клапанов сердца)	Не требуется	Не требуется
Альтеплаза	В/в болюс 15 мг , затем инфузия 0,75 мг/кг (максимально 50 мг) в течение 30 мин, затем инфузия 0,5 мг/кг (максимально 35 мг) в течение 60 мин (OKCпST) В/в болюс 10 мг за 1-2 мин, затем инфузия 90 мг в течение 2 ч (ТЭЛА) В/в болюс 10 мг за 1-2 мин, затем инфузия 90 мг в течение 90 мин (тромбоз искусственных клапанов сердца) Индивидуальное дозирование по массе тела (максимально 90 мг) в/в болюс за 1 мин + инфузия в течение часа (ишемический инсульт)	Не требуется	Не требуется
Тенектеплаза	В/в болюс в зависимости от веса (30-50 мг) (OKCпST, ТЭЛА)	С осторожностью у лиц ≥ 75 лет У больных OKCпST ≥ 75 лет снижение дозы на 50%	Не требуется
Проуракиназа	В/в болюс 2 млн ЕД , затем 4 млн ЕД в течение 60 мин (OKCпST, ТЭЛА)	Не требуется	Не требуется

Примечание: в/в — внутривенный, OKCпST — острый коронарный синдром, ТЭЛА — тромбоэмболия лёгочной артерии.

6.1. Острый коронарный синдром с подъёмом сегмента ST

По сравнению с плацебо ТЛТ при ОКСпСТ уменьшает размер ИМ, позволяет сохранить сократительную функцию левого желудочка и увеличивает как краткосрочную, так и долгосрочную выживаемость, в т.ч. и у пожилых пациентов.

Первые наблюдения в отношении возраст-зависимой эффективности ТЛТ с использованием данных 58600 пациентов, включённых в 9 рандомизированных исследований, подтвердили преимущество ТЛТ у пожилых людей [130]. Показано, что в течение первых 35 дней после ОКС применение ТЛТ спасает 1 жизнь на 100 пролеченных пациентов ≥ 75 лет. Тем не менее, из-за небольшого числа пациентов пожилого возраста в этих исследованиях данное преимущество не оказалось статистически значимым. Кроме того, использование ТЛТ у пожилых увеличивает риск неблагоприятного исхода в течение первых 24 ч; подобный риск практически отсутствует у лиц <75 лет. Имеются данные, что у получавших ТЛТ пожилых пациентов достаточно высока частота внутричерепного кровотечения, нередко возникает разрыв миокарда [131].

В настоящее время наиболее оптимальной реинфузионной стратегией при ОКСпСТ является первичное ЧКВ, которое у пожилых пациентов является относительно безопасным. В рандомизированных исследованиях было установлено превосходство первичного ЧКВ над ТЛТ [132]. Недавние исследования также продемонстрировали преимущество первичного ЧКВ у пожилых в отношении комбинированной конечной точки, включавшей смерть, повторный ИМ и инсульт [133, 134]. Хотя первичное ЧКВ и является предпочтительным методом лечения ОКСпСТ, но при отсутствии возможности его проведения в течение 120 мин от момента первого медицинского контакта у пожилых пациентов с длительностью симптомов не более 12 ч может быть выполнена ТЛТ. Было показано, что сочетание фармакологической и инвазивной стратегий (в/в болюс тенектеплазы с последующей ангиографией в течение 6-24 ч или экстренная ангиография при неэффективности ТЛТ) может быть столь же эффективно, как и первичное ЧКВ [135].

При проведении ТЛТ пожилым (≥ 75 лет) пациентам для снижения риска внутричерепного кровотечения следует уменьшить дозу тенектеплазы на 50% и использовать клопидогрел в нагрузочной дозе 75 мг с последующим переходом на поддерживающую дозу 75 мг/сут. [135, 136]. Также у пациентов старше 75 лет не допускается болюсное в/в введение эноксапарина; первое подкожное введение в дозе 0,75 мг/кг при максимальной дозе 75 мг для первых двух введений, далее — 0,75 мг/кг подкожно каждые 12 ч [78, 136, 137]. У пациентов с КК <30

мл/мин вне зависимости от возраста эноксапарин вводят подкожно в дозе 1 мг/кг каждые 24 ч [136].

6.2. Венозные тромбоэмбolicеские осложнения

При изолированном ТГВ предпочтительным является регионарное (непосредственно в тромботические массы), а не системное введение тромболитика, однако проведение ТЛТ возможно лишь у пациентов с длительностью заболевания не более 5 сут. и окклюзией 1-2 венозных сегментов. В связи с высоким риском геморрагических осложнений отбор пациентов для ТЛТ должен быть очень щадительным. Эксперты не рекомендуют рутинное использование регионарной ТЛТ при ТГВ [138]. Исключением является проведение ТЛТ при первичном тромбозе подключичной вены (болезнь Педжетта-Шреттера).

Для решения вопроса о необходимости ТЛТ у больных ТЭЛА следует оценить 30-дневный риск смерти. Абсолютными показаниями для ТЛТ является ТЭЛА высокого риска, сопровождающаяся выраженным нарушениями гемодинамики (шок, стойкая артериальная гипотензия). Использование ТЛТ возможно у больных с нормальным АД при высокой лёгочной гипертензии (системическое давление в лёгочной артерии ≥ 50 мм рт.ст.) и признаками дисфункции правого желудочка по данным эхокардиографии или компьютерной томографии. Дополнительным аргументом в пользу ТЛТ могут служить признаки повреждения правого желудочка (повышенный уровень сердечных тропонинов Т или I). Подобные симптомы соответствуют ТЭЛА промежуточно-высокого риска. При ТЭЛА низкого риска ТЛТ не показана. Тромболитические препараты целесообразно вводить в/в; введение в лёгочную артерию не имеет преимуществ. Наилучшие результаты достигаются при проведении ТЛТ в первые 72 ч от момента эмболизации лёгочного сосудистого русла. Тем не менее, эффект от ТЛТ можно ожидать в первые 14 сут. заболевания [138].

Нужно отметить, что целесообразность проведения ТЛТ больным ТЭЛА промежуточного риска окончательно не ясна, поскольку геморрагические осложнения могут нивелировать эффект ТЛТ. Об этом свидетельствуют результаты исследования PEITHO (Pulmonary Embolism Thrombolysis) [139], в котором 1006 больных ТЭЛА промежуточного риска были рандомизированы для лечения тенектеплазой (в/в болюс 30-50 мг в зависимости от массы тела) или плацебо с последующим наблюдением в течение 180 дней. Первичная конечная точка (смерть и декомпенсация гемодинамических параметров) зарегистрирована у 2,6% больных в группе тенектеплазы и у 5,6% — в группе плацебо (ОР 0,44; 95% ДИ 0,23-0,87; $p=0,02$). При этом в группе тенектеплазы наблюдали значительное увеличение

частоты венечерепных кровотечений (6,3% vs 1,2% в группе плацебо, $p<0,001$) и инсульта (12 случаев vs 1 случая, соответственно, $p=0,03$). Риск венечерепного кровотечения оказался значительно выше у пациентов ≥ 75 лет (ОР 20,38; 95% ДИ 2,69-154,5), чем у лиц <75 лет (ОР 2,80; 95% ДИ 1,00-9,86). Риск смерти или декомпенсации параметров гемодинамики также был выше у лиц ≥ 75 лет. Таким образом, исследование PEITNO показало, что у больных ТЭЛА промежуточного риска тенектеплаза снижает риск декомпенсации гемодинамических параметров (но не смерти) ценой увеличения частоты венечерепных кровотечений и инсультов; у пациентов ≥ 75 лет риск венечерепного кровотечения чрезвычайно высок и значительно превосходит эффективность ТЛТ, поэтому к проведению ТЛТ у пожилых пациентов с ТЭЛА следует подходить с особой осторожностью.

6.3. Ишемический инсульт

Эффективность и безопасность системного тромболизиса при ишемическом инсульте с использованием тканевого активатора плазминогена (альтеплазы) были доказаны в ряде крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований и регистров. Согласно рекомендациям Европейской инсультной организации (ESO) и Американской инсультной ассоциации (ASA), системная ТЛТ с использованием тканевого активатора плазминогена является наиболее эффективным методом лечения ишемического инсульта в первые 4,5 ч от начала развития заболевания.

В соответствии с российскими клиническими рекомендациями по проведению ТЛТ при ишемическом инсульте (2015) [140], формально пожилой возраст не является противопоказанием для ТЛТ. Однако, по мнению российских экспертов, у пациентов старше 80 лет ТЛТ следует применять с осторожностью, а вопрос о возможности её проведения необходимо решать индивидуально, с учётом предполагаемого риска.

По данным наблюдательных исследований, исходы ТЛТ у пациентов ≥ 80 лет в целом менее благоприятны, чем в других возрастных группах, однако исходы инсульта при использовании ТЛТ лучше, чем при отсутствии реинфузионного лечения. Так, например, в ретроспективном исследовании [141] у пациентов ≥ 80 лет, получивших ТЛТ ($n=204$), общая смертность в течение 24 ч и 3 мес. была достоверно ниже, чем у пациентов ≥ 80 лет без ТЛТ ($n=200$). Од-

нако она оказалась выше по сравнению с пациентами <80 лет, получившими ТЛТ ($n=200$). В другом ретроспективном исследовании [142] с участием 512 пациентов (из них 13% в возрасте ≥ 80 лет), получивших ТЛТ, напротив, показатели общей смертности, частоты геморрагической трансформации зоны инсульта и сохранения благоприятного функционального статуса практически не различались у пациентов старше и моложе 80 лет.

Имеется опыт проведения ТЛТ и у пациентов с ишемическим инсультом старше 90 лет. В небольшом ретроспективном исследовании [143] с участием 78 пациентов ≥ 90 лет, 37 из которых получили ТЛТ, отмечена более высокая частота геморрагической трансформации очага инсульта по сравнению с пациентами без ТЛТ (54% vs 12%, $p=0,002$). Тем не менее через 3 мес. различий в функциональном статусе между пациентами, получившими и не получившими ТЛТ, выявлено не было. По данным крупного регистра [144] ($n=35708$, из них 2585 человек в возрасте ≥ 90 лет), риск внутренчепного кровотечения при проведении ТЛТ у пациентов ≥ 90 лет не выше, чем у лиц более молодого возраста, однако у них выше общая смертность и хуже функциональный статус по сравнению с пациентами в возрасте 66-89 лет. Также из-за наличия противопоказаний частота проведения ТЛТ у лиц ≥ 90 лет существенно ниже (67,4% vs 84,1% у лиц в возрасте 18-89 лет, $p<0,001$). Нужно отметить, что все исследования с участием очень пожилых пациентов были ретроспективными. Специально организованных проспективных РКИ по изучению эффективности и безопасности ТЛТ у пациентов с ишемическим инсультом в возрасте ≥ 80 лет не проводили.

Таким образом, решение о возможности проведения ТЛТ пациентам с ишемическим инсультом в возрасте ≥ 80 лет следует принимать взвешенно и осторожно, с учётом предполагаемого риска. Дозирование тромболитика (альтеплазы) проводится индивидуально для каждого пациента в зависимости от массы тела с использованием специальной таблицы, не превышая максимально допустимой дозы (90 мг). Начальная доза составляет 10% от общей дозы и вводится в/в болюсом в течение одной минуты. Основная доза препарата (90% дозы) вводится медленно (при помощи шприцевого дозатора или инфузомата) в течение 1 часа после введения болюса. Коррекции дозы в зависимости от возраста не требуется.

Ключевые положения

- У пожилых пациентов с ОКСпСТ ТЛТ является относительно эффективным методом лечения (при условии, что своевременное проведение первичного ЧКВ не представляется возможным), но сопровождается более высоким риском кровотечения.
- Коррекция дозы тромболитических препаратов в зависимости от возраста и функции почек не требуется, за исключением тенектеплазы, дозу которой рекомендуется снижать на 50% у больных ОКСпСТ старше 75 лет.
- Также при проведении ТЛТ у больных ОКСпСТ в возрасте ≥ 75 лет следует использовать клопидогрел в нагрузочной дозе 75 мг с последующим переходом на поддерживающую дозу 75 мг/сут.; не допускать болюсного в/в введения эноксапарина; первое под кожное введение эноксапарина в дозе 0,75 мг/кг при максимальной дозе 75 мг для первых двух введений, далее — 0,75 мг/кг под кожно каждые 12 ч. У пациентов с КК <30 мл/мин вне зависимости от возраста эноксапарин следует вводить под кожно в дозе 1 мг/кг каждые 24 ч.
- В пожилом возрасте ТЛТ при ТЭЛА проводят по тем же принципам, что и у молодых больных. Тем не менее, следует учитывать более высокий риск кровотечений у лиц ≥ 75 лет и индивидуально оценивать соотношение риска/польза ТЛТ.
- При ишемическом инсульте ТЛТ с использованием тканевого активатора плазминогена при отсутствии противопоказаний следует проводить в первые 4,5 ч от начала заболевания.
- Решение о возможности проведения ТЛТ пациентам с ишемическим инсультом в возрасте ≥ 80 лет следует принимать взвешенно и осторожно, с учётом предполагаемого риска.

Раздел 7. Особенности антитромботической терапии при возраст-ассоциированных заболеваниях и состояниях

7.1. Синдром старческой астении

Синдром СА или синдром “хрупкости” (англ. frailty — “хрупкость”) — это ассоциированный с возрастом синдром, основными клиническими проявлениями которого являются общая слабость, снижение физической активности, медленность и/или непреднамеренная потеря веса, уменьшение функциональной активности многих систем, а также адаптационного и восстановительного резерва организма. Он характеризуется утратой способности к самообслуживанию, развитием зависимости от посторонней помощи в повседневной жизни и ухудшением прогноза. Диагностическими критериями синдрома СА являются 5 компонентов: 1) потеря веса (саркопения); 2) снижение силы кисти (по данным динамометрии); 3) выраженная слабость и повышенная утомляемость; 4) снижение скорости передвижения; 5) значительное снижение физической активности [145]. Синдром СА диагностируют при наличии ≥ 3 критериев. Для рутинной диагностики СА рекомендуется использовать краткую батарею тестов физического функционирования (The Short Physical Performance Battery, SPPB) и тест Мини-Ког [146].

Физиологической основой СА являются длительная активация системы гемостаза и провоспалительный статус. В одном из исследований [147] у лиц в возрасте ≥ 65 лет без ССЗ обнаружено, что у “хрупких” пациентов повышенено содержание в крови С-реактивного белка, фибриногена, фактора VIII и D-димера. Наличие СА ассоциируется с увеличением риска как тромбоза, так и кровотечения [148], однако исследования [149] показали, что у “хрупких” пациентов риск тромбоза и смерти всё же преобладает над риском кровотечения. Тем не менее, “хрупкие” пациенты существенно реже “нехрупких” получают АТТ, даже при отсутствии явных противопоказаний. Более того, синдром СА является одной

из самых значимых причин неназначения антикоагулянтов. Так, например, в одной из работ [150] у больных ФП пожилой возраст сам по себе снижал вероятность назначения антикоагулянтов всего на 2% (ОР 0,98; 95% ДИ 0,97-0,98; $p<0,001$), высокий риск кровотечений — на 15% (ОР 0,85; 95% ДИ 0,74-0,97; $p=0,02$), тогда как присутствие СА — на 23% (ОР 0,77; 95% ДИ 0,70-0,85; $p<0,001$).

Однако наличие синдрома СА не является противопоказанием для АТТ и основанием для снижения дозы антитромботических препаратов, но требует более строгого контроля над терапией и модификации факторов риска геморрагических осложнений. Важно также понимать, что синдром СА потенциально обратим, поэтому таким пациентам необходимо проводить мероприятия по коррекции СА и других ассоциированных с ней гериатрических синдромов.

Одной из причин, по которой врачи необоснованно отказываются от назначения антикоагулянтов “хрупким” пациентам, является недостаточный практический опыт их использования у данной категории пациентов и небольшая доказательная база. В РКИ по изучению ПОАК у больных ФП информация о “хрупких” пациентах не представлена; субанализ у этой категории пациентов не проводился. Имеющиеся данные о применении ПОАК у “хрупких” пациентов с ФП получены в единичных исследованиях реальной клинической практики.

В ретроспективном исследовании Martinez BK, et al. [151] участвовали “хрупкие” пациенты с ФП в возрасте ≥ 65 лет, не получавшие пероральные антикоагулянты в предшествующие 12 мес. Для выявления СА использовали диагностический алгоритм Johns Hopkins Claims-based Frailty Indicator с пороговым значением индекса “хрупкости” $\geq 0,20$. Больным назначали либо варфарин, либо один из трёх ПОАК, при этом каждому пациенту из группы дабигатрана ($n=1350$), ривароксабана ($n=2635$) и апиксабана ($n=1392$) была подобрана соответствующая “пара” из группы варфарина, т.е. использу-

зовали метод псевдорандомизации. Через 2 года наблюдения только терапия ривароксабаном сопровождалась значимым снижением риска инсульта/СЭ на 32% (ОР 0,68; 95% ДИ 0,49-0,95) и ишемического инсульта на 31% (ОР 0,69; 95% ДИ 0,48-0,99) при сопоставимом с варфарином риске большого кровотечения (ОР 1,04; 95% ДИ 0,81-1,32) и геморрагического инсульта (ОР 0,74; 95% ДИ 0,31-1,75). Апиксабан и дабигатран продемонстрировали сопоставимую с варфарином эффективность и безопасность.

В 2020г опубликованы результаты крупного наблюдательного ретроспективного исследования [152] с участием “хрупких” пациентов с ФП, ранее не получавших антикоагулянты. Как и в исследовании Martinez BK, et al. [151], для выявления СА использовали диагностический алгоритм Johns Hopkins Claims-based Frailty Indicator с пороговым значением индекса “хрупкости” $\geq 0,20$. Назначали как стандартные (апиксабан 5 мг 2 раза/сут., дабигатран 150 мг 2 раза/сут., ривароксабан 20 мг 1 раз/сут.), так и сниженные (апиксабан 2,5 мг 2 раза/сут., дабигатран 75 мг 2 раза/сут., ривароксабан 15 или 10 мг 1 раз/сут.) дозы ПОАК. Среди 404798 участников в возрасте ≥ 65 лет было выявлено 150487 “хрупких” пациентов (средний возраст 83-84 года), из них 23,8% получали апиксабан, 6,2% — дабигатран, 28% — ривароксабан и 42% — варфарин. По методу псевдорандомизации подобрали соответствующие пары пациентов: апиксабан-варфарин (n=34594), дабигатран-варфарин (n=9263), ривароксабан-варфарин (n=39898), апиксабан-дабигатран (n=9170), апиксабан-ривароксабан (n=34138) и дабигатран-ривароксабан (n=9235).

По сравнению с варфарином терапия апиксабаном снижала риск инсульта/СЭ на 39% (ОР 0,61; 95% ДИ 0,55-0,69), а ривароксабаном — на 21% (ОР 0,79; 95% ДИ 0,72-0,87). Риск большого кровотечения был ниже на 38% в группе апиксабана (ОР 0,62; 95% ДИ 0,57-0,66) и на 21% — в группе дабигатрана (ОР 0,79; 95% ДИ 0,70-0,89), тогда как у леченных ривароксабаном он оказался выше на 14% (ОР 1,14; 95% ДИ 1,08-1,21). Риск ЖКК был ниже в группе апиксабана и выше — в группе ривароксабана. Лечение всеми ПОАК было ассоциировано со снижением риска геморрагического инсульта и внутричерепного кровоизлияния.

В отличие от исследования Martinez BK, et al. [151], в этой работе каждый из ПОАК сравнили не только с варфарином, но и между собой. Риск инсульта/СЭ в группе апиксабана был сопоставим с таковым в группе дабигатрана (ОР 0,83; 95% ДИ 0,66-1,06) и на 20% ниже (ОР 0,80; 95% ДИ 0,70-0,90), чем в группе ривароксабана. По сравнению с ривароксабаном пациенты, получавшие дабигатран, имели схожий риск инсульта/СЭ (ОР 1,03; 95%

ДИ 0,83-1,28). Риск большого кровотечения в группе апиксабана был ниже на 27% (ОР 0,73; 95% ДИ 0,63-0,85), чем в группе дабигатрана, и на 46% (ОР 0,53; 95% ДИ 0,50-0,57), чем в группе ривароксабана. Риск ЖКК в группе апиксабана также был ниже на 39% (ОР 0,61; 95% ДИ 0,50-0,76) и 54% (ОР 0,46; 95% ДИ 0,42-0,50), чем в группах дабигатрана и ривароксабана, соответственно. По сравнению с ривароксабаном в группе дабигатрана риск большого кровотечения был ниже на 29% (ОР 0,71; 95% ДИ 0,63-0,80), а риск ЖКК — на 23% (ОР 0,77; 95% ДИ 0,66-0,89).

У больных ВТЭО анализ подгрупп у “хрупких” пациентов был выполнен в РКИ с ривароксабаном и эдоксабаном; в РКИ с дабигатраном и апиксабаном такой анализ не проводили. Следует отметить, что в этих работах для обозначения статуса “хрупкости” использовали термины “*fragility*” и “*fragile*”, которые переводятся как “хрупкость”, но в контексте данных исследований правильнее трактовать их более широко — как “ослабленные”, а не “хрупкие” пациенты, поскольку в качестве критериев “хрупкости” использовали всего 3 показателя: возраст ≥ 75 лет, масса тела ≤ 50 кг и КК 30-50 мл/мин (достаточно было наличия хотя бы одного из них), не соответствующие общепринятым диагностическим критериям синдрома СА. В настоящее время в зарубежной литературе для обозначения “хрупкости” в основном используется термин “*frailty*”, который переводится как “непрочность”. По нашему мнению, понятия “*fragility*”, “*fragile*” и “*frailty*” являются равнозначными для обозначения статуса “хрупкости”.

При объединённом анализе результатов EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE [153] из обоих исследований на основании вышеперечисленных критериев были отобраны 1532 “ослабленных” пациентов с ВТЭО, что составило 19% от общего количества участников. В группе ривароксабана было отмечено снижение риска большого кровотечения на 73% (ОР 0,27; 95% ДИ 0,13-0,54; $p<0,05$) и комбинированной конечной точки (рецидив ВТЭО + большое кровотечение) на 49% (ОР 0,51; 95% ДИ 0,34-0,77; $p<0,05$), а также выявлена тенденция к снижению риска рецидива ВТЭО (ОР 0,68; 95% ДИ 0,39-1,18) и большого или клинически значимого малого кровотечения (ОР 0,85; 95% ДИ 0,64-1,11) по сравнению с варфарином. В исследовании Hokusai-VTE [125] у “ослабленных” больных ВТЭО частота рецидивов ВТЭО оказалась ниже в группе эдоксабана (2,5% vs 4,8%), чем варфарина при схожей частоте больших или клинически значимых малых кровотечений (11% vs 13,7%).

Таким образом, результаты субанализов РКИ и исследований реальной клинической практики указывают на то, что “хрупким” пациентам с ФП и “ослабленным” больным ВТЭО предпочтительно назначать ПОАК, а не варфарин.

7.2. Падения и высокий риск падений

Почти треть людей в возрасте ≥ 65 лет и половина лиц старше 80 лет падают по крайней мере 1 раз в год. При этом падения в анамнезе не являются независимым предиктором кровотечений на фоне приёма антикоагулянтов, поскольку даже у пациентов с падениями или высоким риском падений риск тромбоза преобладает над риском кровотечения. Было подсчитано, что для того, чтобы риск геморрагического инсульта превысил выгоду от назначения варфарина, пациент должен упасть 295 раз в течение года [154]. Поэтому частые падения не являются основанием для отказа от АТТ, но требуют проведения превентивных мер (улучшение качества зрения, профилактика ортостатической гипотензии, силовые упражнения и упражнения на тренировку баланса, оборудование комнаты, организация быта, ношение удобной обуви, использование трости или ходунков при ходьбе, регулярный прием витамина Д).

В рамках двух РКИ по изучению ПОАК при ФП выполнен субанализ у пациентов с падениями в анамнезе. В исследовании ARISTOTLE [155] участвовали 753 пациента с падениями за предшествующий год. Эти пациенты были старше, среди них было больше женщин, у них была выше распространенность цереброваскулярной болезни, деменции, депрессии, СД, хронической сердечной недостаточности, остеопороза и переломов в прошлом, а также больше сумма баллов по шкалам CHADS₂-VASc и HAS-BLED, чем у лиц без падений в анамнезе. В целом эффективность и безопасность апиксабана и варфарина у пациентов с падениями в анамнезе оказались сопоставимыми, однако апиксабан обнаружил преимущества перед варфарином в снижении риска любого кровотечения на 35% (ОР 0,65; 95% ДИ 0,52-0,81) и внутричерепного кровотечения — на 81% (ОР 0,19; 95% ДИ 0,04-0,88).

В исследовании ENGAGE-AF TIMI 48 [156] 900 больных ФП (4,3%) имели высокий риск падений. Они были в среднем на 5 лет старше (77 vs 72 лет; $p<0,001$), у них была выше частота ИБС, СД и инсульта/ТИА в анамнезе. Эффективность и безопасность эдоксабана в целом были сопоставимы с таковыми варфарина, но лечение эдоксабаном привело к большему абсолютному снижению риска тяжёлых кровотечений и общей смертности.

Учитывая, что по сравнению с варфарином терапия ПОАК ассоциируется с меньшим риском внутричерепного кровотечения (снижение риска на 33-69% в зависимости от препарата), в т.ч. посттравматического, пациентам с высоким риском падений и падениями в анамнезе предпочтительнее назначать ПОАК. Пациентам с частыми падениями и посттравматическим внутричерепным кровоизлиянием на фоне терапии антикоагулянтами их дальнейший прием не рекомендован. Следует избе-

гать назначения антикоагулянтов пациентам с частыми падениями и низким риском тромбоэмбологических осложнений.

7.3. Когнитивные нарушения и деменция

Данные об эффективности и безопасности пероральных антикоагулянтов, особенно ПОАК, у пациентов с ФП и деменцией ограничены. К сожалению, пациентов с деменцией не включали в РКИ из-за невозможности подписать информированное согласие или соблюдать требования, предусмотренные протоколом исследования. Тем не менее, в единичных ретроспективных наблюдательных исследованиях реальной клинической практики [157, 158] продемонстрирована польза от продолжения антикоагулянтной терапии по сравнению с её прекращением, в т.ч. у пациентов в возрасте ≥ 90 лет. Так, у пациентов с ФП и деменцией, продолживших терапию варфарином после выявления деменции, риск инсульта был ниже на 26% (ОР 0,74; 95% ДИ 0,54-0,996; $p=0,047$), смерти от всех причин — на 28% (ОР 0,72; 95% ДИ 0,60-0,87; $p<0,001$) с тенденцией к снижению риска большого кровотечения (ОР 0,78; 95% ДИ 0,61-1,01; $p=0,06$) по сравнению с пациентами с деменцией, прекратившими антикоагулянтную терапию после установления диагноза [157].

Только в одном ретроспективном когортном исследовании, датированном 2020г [159], представлены предварительные результаты сравнения эффективности и безопасности ПОАК и варфарина у пациентов с деменцией. По сравнению с варфарином лечение ПОАК ассоциировалось со снижением риска внутричерепного кровотечения на 73% (ОР 0,27; 95% ДИ 0,08-0,86), с аналогичным риском инсульта/СЭ (ОР 0,91; 95% ДИ 0,67-1,25) и большого кровотечения (ОР 0,87; 95% ДИ 0,59-1,28), но с 2-кратным увеличением риска ЖКК (ОР 2,11; 95% ДИ 1,30-3,42) и смерти от всех причин (ОР 2,06; 95% ДИ 1,60-2,65). Исследователи отмечают, что полученные результаты следует интерпретировать с осторожностью из-за выборочного назначения антикоагулянтов пациентам с деменцией и объединения всех ПОАК в одну группу. Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день ограниченные данные указывают на потенциальную выгоду от продолжения антикоагулянтной терапии у пациентов с деменцией, но не отвечают на вопрос, какому антикоагулянту следует отдавать предпочтение.

Для скрининговой оценки когнитивных функций у лиц пожилого и старческого возраста рекомендуется использовать тест Мини-Ког [146].

При назначении АТТ пациентам с когнитивными нарушениями следует принимать во внимание такие факторы, как тяжесть когнитивных расстройств, наличие хронических заболеваний, качество и предполагаемая продолжительность жизни.

У пациентов с когнитивными расстройствами, получающих АТТ, важно периодически переоценивать эти факторы [160, 161]. Ухудшение когнитивных функций у больных, уже принимающих АВК, может быть связано с плохим контролем МНО, поэтому у таких пациентов препаратами выбора являются ПОАК [161].

Когнитивные нарушения ассоциируются со снижением приверженности к лечению. Для повышения приверженности целесообразно отдавать преимущество препаратам с 1-кратным режимом дозирования и фиксированным комбинациям ЛС (там, где это возможно). Повышению приверженности к лечению также могут способствовать календарная упаковка лекарственного препарата, применение специальных контейнеров для таблеток (“таблетниц”), установка звуковых напоминаний в мобильном телефоне и т.д.

Деменцию следует рассматривать как относительное противопоказание для АТТ. Назначать АТТ пациентам с деменцией можно только при условии обеспечения патронажа со стороны родственников или социальных работников, которые будут выдавать препарат и контролировать его приём.

7.4. Полиморбидность

Одной из клинических особенностей, свойственных пожилым пациентам, считается полиморбидность, т.е. наличие ≥ 3 сопутствующих заболеваний, некоторые из которых одновременно являются факторами риска инсульта и/или кровотечения. Полиморбидность тесно взаимосвязана с полипрагмазией и синдромом СА.

К сожалению, данные РКИ по оценке эффективности и безопасности антикоагулянтов у пациентов с полиморбидностью очень ограничены. Из четырёх РКИ, выполненных у больных ФП, только в одном исследовании — ARISTOTLE — был выполнен субанализ у пациентов с полиморбидностью [162], в который включили 16800 пациентов в возрасте ≥ 55 лет. В зависимости от исходного количества сопутствующих заболеваний пациентов распределили на 3 подгруппы: 1) нет полиморбидности (0-2 сопутствующих заболевания; n=6087); 2) умеренная полиморбидность (3-5 сопутствующих заболеваний; n=8491); 3) высокая полиморбидность (≥ 6 сопутствующих заболеваний; n=2222), т.е. умеренная или высокая полиморбидность имела место у 64% пациентов с ФП. Результаты показали, что с увеличением количества сопутствующих заболеваний возрастала и частота неблагоприятных исходов, однако эффективность и безопасность апиксабана не зависели от количества сопутствующих заболеваний. Так, например, по сравнению с варфарином риск большого кровотечения в группе апиксабана был ниже на 42% у пациентов с одним сопутствующим заболеванием (ОР 0,58; 95% ДИ 0,45-0,75), на

34% — с умеренной полиморбидностью (ОР 0,66; 95% ДИ 0,56-0,77), на 22% — с высокой полиморбидностью (ОР 0,78; 95% ДИ 0,64-0,97).

7.5. Полипрагмазия

Полипрагмазия — одномоментное назначение пациенту ≥ 5 наименований лекарственных препаратов. Полипрагмазия неизбежно сопровождается межлекарственными взаимодействиями, которые могут стать причиной снижения эффективности лечения и развития побочных эффектов. Пожилые люди более склонны к возникновению серьёзных побочных эффектов из-за возрастных физиологических изменений организма и непрогнозируемых межлекарственных взаимодействий. Как и в ситуации с полиморбидностью, эффективность и безопасность антикоагулянтов у пациентов с полипрагмазией изучены недостаточно. Анализ подгрупп у пациентов с ФП и полипрагмазией был выполнен всего в двух РКИ — ARISTOTLE [163] и ROCKET AF [164].

В субанализ исследования ARISTOTLE [163] включили 18201 пациента с ФП, из которых 13932 человека (76,5%) принимали ≥ 5 ЛС. В зависимости от количества препаратов пациентов распределили на 3 подгруппы: 1) 0-5 ЛС (n=6943); 2) 6-8 ЛС (n=6502); 3) ≥ 9 ЛС (n=4756). Терапия апиксабаном не уступала по эффективности варфарину в отношении риска инсульта/СЭ и смерти от всех причин у пациентов с любым количеством ЛС, но ассоциировалась со снижением риска большого кровотечения на 50% у пациентов, принимавших 0-5 ЛС (ОР 0,50; 95% ДИ 0,38-0,66), и на 28% — у получавших 6-8 ЛС (ОР 0,72; 95% ДИ 0,56-0,91). По сравнению с варфарином применение апиксабана у пациентов с 6-8 и ≥ 9 ЛС сопровождалось снижением риска внутричерепного кровотечения и аналогичным риском ЖКК.

В субанализ исследования ROCKET AF [164] включили 14264 пациента с ФП, из которых 98% дополнительно принимали как минимум одно ЛС. В зависимости от количества препаратов пациентов распределили на 3 подгруппы: 1) 0-4 ЛС (n=5101); 2) 5-9 ЛС (n=7298); 3) ≥ 10 ЛС (n=1865). Ривароксабан сохранял свою эффективность у пациентов с любым количеством ЛС, тогда как его влияние на риск большого кровотечения различалось в зависимости от количества ЛС: у пациентов с 0-4 ЛС ривароксабан снижал риск на 29% (ОР 0,71; 95% ДИ 0,52-0,95); у пациентов с 5-9 ЛС — увеличивал риск на 23% (ОР 1,23; 95% ДИ 1,01-1,49); у пациентов с ≥ 10 ЛС риск был сопоставим с таковым варфарина (ОР 1,17; 95% ДИ 0,87-1,56).

Объединённые данные этих субанализов включили в два метаанализа [165, 166], результаты которых подтвердили, что у пациентов с ФП и полипрагмазией (≥ 5 ЛС) терапия ПОАК превосходит варфарин по эффективности и ассоциируется со снижением риска инсульта/СЭ и смерти от всех

Таблица 14

Дозирование ПОАК у пациентов с неклапанной ФП в зависимости от функции почек

Клиренс креатинина	Дабигатран	Ривароксaban	Апиксабан	Эдоксабан
>95 мл/мин	150 мг 2 раза/сут.	20 мг 1 раз/сут.	5 мг 2 раза/сут. или 2,5 мг 2 раза/сут.**	60 мг 1 раз/сут.
50-95 мл/мин	150 мг 2 раза/сут.	20 мг 1 раз/сут.	5 мг 2 раза/сут. или 2,5 мг 2 раза/сут.**	60 мг 1 раз/сут.***
30-50 мл/мин	150 мг 2 раза/сут. или 110 мг 2 раза/сут.*	15 мг 1 раз/сут.	5 мг 2 раза/сут. или 2,5 мг 2 раза/сут.**	30 мг 1 раз/сут.
15-30 мл/мин	Не рекомендован	15 мг 1 раз/сут.	2,5 мг 2 раза/сут.	30 мг 1 раз/сут.
<15 мл/мин	Не рекомендован	Не рекомендован	Не рекомендован	Не рекомендован
Гемодиализ	Не рекомендован	Не рекомендован	Не рекомендован	Не рекомендован

Примечание: * — 110 мг 2 раза/сут. при высоком риске кровотечений, ** — 2,5 мг 2 раза/сут. при наличии любых двух из трёх критериев (возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, креатинин сыворотки ≥ 133 мкмоль/л), *** — могут применяться другие критерии для снижения дозы (масса тела ≤ 60 кг, сопутствующее применение ингибиторов Р-гликопротеина).

причин при сопоставимом с варфарином риске большого кровотечения.

В рамках исследования Hokusai-VTE выполнен субанализ у пожилых пациентов с ВТЭО, мультиморбидностью и полипрагмазией [167]. Частота рецидива ВТЭО возрастила с увеличением возраста, количества сопутствующих заболеваний и принимаемых ЛС у пациентов, получавших варфарин, но не эдоксабан. Эдоксабан оказался эффективнее варфарина у пациентов в возрасте ≥ 75 лет и мультиморбидностью. У 517 пациентов в возрасте ≥ 80 лет частота рецидива ВТЭО оказалась в 2 раза ниже в группе эдоксабана (2,8% vs 5,7% в группе варфарина; ОР 0,51, 95% ДИ 0,21-1,24). Частота кровотечений также возрастила с увеличением возраста, количества сопутствующих заболеваний и принимаемых ЛС вне зависимости от типа антикоагулянта. Эти данные указывают на то, что у пожилых больных ВТЭО с мультиморбидностью и полипрагмазией терапия эдоксабаном является более эффективной и как минимум столь же безопасной, что и лечение варфарином.

7.6. Хроническая болезнь почек

Нарушение функции почек ассоциировано с риском возникновения как кровотечения, так и тромбоза. По мере снижения функции почек изменения в системе гемостаза обычно прогрессируют. Тем не менее, нарушение функции почек не является противопоказанием для АТТ, но требует модификации АТТ из-за увеличения риска осложнений. Поскольку функция почек влияет как на эффективность, так и на безопасность АТТ, то дозы антитромботических препаратов должны быть скорректированы в зависимости от степени её нарушения (таблица 14).

Перед началом АТТ следует обязательно оценить функцию почек посредством определения сывороточного креатинина и расчёта КК по формуле Кокрофта-Гаулта. При ХБП I-II стадии (КК >60 мл/

мин) антитромботические препараты безопасны; при ХБП III стадии (КК 30-59 мл/мин) для многих из них требуется уменьшение дозы. Для чётких рекомендаций по использованию АТТ у пациентов с ХБП IV-V стадии пока недостаточно клинических исследований. Предполагается, что при ХБП IV стадии (КК 15-29 мл/мин) польза от назначения АТТ в профилактике тромбозов превышает риск кровотечений, а при ХБП V стадии (КК <15 мл/мин) риск кровотечений заметно увеличивается.

Наиболее безопасными антикоагулянтами у пациентов с ХБП являются НФГ и варфарин. Целевые значения МНО при лечении варфарином составляют 2,0-3,0 (все показания, кроме профилактики тромбоэмболий у пациентов с искусственными клапанами сердца); при этом рекомендуется более частый контроль МНО, особенно в первые 90 дней. Дабигатран противопоказан при КК <30 мл/мин; апиксабан и ривароксабан — при КК <15 мл/мин.

У пациентов с синдромом СА или при исходном снижении КК следует контролировать функцию почек, по крайней мере, 1 раз в 6-12 мес. При лечении НМГ и фондапаринуксом для обеспечения лучшего профиля безопасности возможен контроль уровня анти-Ха.

7.7. Анемия и тромбоцитопения

Анемия и тромбоцитопения ассоциируются с повышенным риском кровотечений, поэтому до назначения АТТ следует обязательно проконтролировать общий анализ крови. Антикоагулянты, как правило, противопоказаны при количестве тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$ (у онкологических пациентов, получающих химиотерапию, $<50 \times 10^9/\text{л}$). В клинические исследования по изучению ПОАК включали больных ФП с уровнем гемоглобина >10 г/дл и количеством тромбоцитов $>90 \times 10^9/\text{л}$ [110] и $>100 \times 10^9/\text{л}$ [107, 112], поэтому у пациентов с количеством тромбоцитов $>100 \times 10^9/\text{л}$ ограничений для назначения пероральных антикоагулянтов нет.

Исследования показали, что у пациентов с ФП анемия является предиктором не только геморрагических, но и тромбоэмбологических осложнений, а также смертности [168]. Анемия у лиц пожилого возраста — весьма распространённое состояние, обусловленное инволютивными изменениями со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), снижением аппетита, нарушением пережёвывания пищи из-за проблем с зубами, неполноценным питанием, дефицитом витамина В₁₂ и наличием хронических заболеваний. Анемия не является абсолютным противопоказанием для назначения антикоагулянтов; при её наличии антикоагулянтная терапия возможна, но в процессе лечения необходимо тщательно контролировать показатели крови. При анемии лёгкой степени рекомендовано оценивать уровень гемоглобина и эритроцитов каждые 8–12 нед. в начале лечения антикоагулянтами, а затем каждые 6–12 мес. Если уровень гемоглобина остаётся стабильным, приём антикоагулянтов следует продолжать. При тяжёлой анемии требуется активный поиск источника кровотечения или онкологического заболевания (как наиболее частой причины анемии), а также коррекция данного состояния (препараты железа, стимуляторы эритропоэза, гемотрансфузии). Решение о необходимости назначения или продолжения приёма антикоагулянтов при тяжёлой анемии принимается строго индивидуально в зависимости от риска тромботических и геморрагических осложнений; зачастую такие пациенты получают антикоагулянты по жизненным показаниям.

7.8. Высокий риск желудочно-кишечных кровотечений

Пожилые пациенты, имеющие, как правило, множество хронических заболеваний и принимающие несколько ЛС одновременно, имеют высокий риск ЖКК, который увеличивается на фоне АТТ. Метаанализы исследований по изучению ПОАК у пациентов с неклапанной ФП продемонстрировали их превосходство над варфарином в отношении снижения риска инсульта, внутричерепных кровотечений и смертности при сопоставимом риске больших кровотечений, но более высоком риске ЖКК [169]. Так, в сравнении с варфарином дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут. и ривароксабан 20 мг 1 раз/сут. повышают риск ЖКК, а у пациентов, получавших дабигатран 110 мг 2 раза/сут. и апиксабан 5 мг 2 раза/сут., риск ЖКК оказался сопоставим с таковым у больных, леченных варфарином. По данным метаанализа РКИ [170], наиболее низкий риск ЖКК у больных ФП среди всех ПОАК имеют апиксабан и дабигатран в дозе 110 мг.

7.9. Нарушения глотания

Некоторые антитромботические препараты могут быть использованы у пациентов с нарушением глотания.

Тикагрелор. Для пациентов с затруднением глотания таблетку следует измельчить до состояния мелкого порошка, размешать в половине стакана питьевой воды и сразу же выпить полученную супензию. Остатки смешать с дополнительной половиной стакана питьевой воды и выпить полученную супензию.

Супензию также можно вводить через назогастральный зонд (СН8 или большего размера). После введения супензии необходимо промыть назогастральный зонд водой для того, чтобы доза препарата полностью попала в желудок пациента.

Ривароксабан. Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, то она может быть измельчена и смешана с водой или жидким питанием (например, яблочным пюре) непосредственно перед приёмом. После приёма измельчённой таблетки необходимо незамедлительно осуществить приём пищи.

Измельчённая таблетка также может быть введена через назогастральный зонд. Положение зонда в ЖКТ необходимо дополнительно согласовать с врачом перед приёмом препарата. Измельчённую таблетку следует вводить через назогастральный зонд в небольшом количестве воды, после чего необходимо ввести небольшое количество воды для того, чтобы смыть остатки препарата со стенок зонда. После приёма измельчённой таблетки необходимо незамедлительно осуществить приём энтерального питания.

Апиксабан. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, её можно измельчить и развести в воде или 5% водной декстрозе или яблочном соке или смешать с яблочным пюре и дать пациенту для незамедлительного приёма внутрь.

В качестве альтернативы таблетку можно измельчить и развести в 60 мл воды или 5% водной декстрозы и незамедлительно ввести полученную супензию через назогастральный зонд. Лекарственное вещество в измельчённых таблетках сохраняет стабильность в воде, 5% водной декстрозе, яблочном соке и яблочном пюре до 4 ч.

7.10. Применение пероральных антикоагулянтов у лиц в возрасте ≥ 80 лет

В силу различных причин врачи нередко опускаются назначать антикоагулянты лицам в возрасте ≥ 80 лет, в т.ч. из-за небольшой доказательной базы и ограниченного практического опыта их использования у этой категории пациентов. Действительно, по объективным причинам “очень пожилые” пациенты недостаточно представлены в РКИ по изучению ПОАК при ФП и ВТЭО, однако во всех РКИ были выполнены анализы подгрупп в зависимости от возраста (обычно моложе и старше 75 лет), при этом в некоторых РКИ также выполнен субанализ у пациентов в возрасте ≥ 80 лет.

ФП. В исследование RE-LY с дабигатраном включили 2305 (12,7%) пациентов в возрасте 80-84 года и 722 (4,0%) — в возрасте ≥ 85 лет. Анализ подгрупп выполнили отдельно для каждой возрастной категории [171]. У пациентов в возрасте 80-84 года применение дабигатрана в дозе 110 мг ассоциировалось с подобными рисками инсульта/СЭ, большого кровотечения и смерти от всех причин, со снижением риска внутричерепного кровотечения на 70% (ОР 0,30; 95% ДИ 0,11-0,82), но с повышением риска большого внечерепного кровотечения на 50% (ОР 1,50; 95% ДИ 1,03-2,18) по сравнению с варфарином. У пациентов в возрасте 80-84 года применение дабигатрана в дозе 150 мг ассоциировалось с подобными рисками инсульта/СЭ, внутричерепного кровотечения и смерти от всех причин, но с повышением риска большого кровотечения на 41% (ОР 1,41; 95% ДИ 1,02-1,94) и большого внечерепного кровотечения на 68% (ОР 1,68; 95% ДИ 1,18-2,41) по сравнению с варфарином. У пациентов в возрасте ≥ 85 лет использование дабигатрана в дозах 110 и 150 мг ассоциировалось с подобными рисками инсульта/СЭ, большого кровотечения, внутричерепного кровотечения, большого внечерепного кровотечения и смерти от всех причин.

В исследовании ROCKET-AF с ривароксабаном принимали участие 663 пациента в возрасте ≥ 85 лет (численность пациентов старше 80 лет не указана). Представлен только анализ подгрупп у пациентов моложе и старше 75 лет. Субанализ у пациентов ≥ 80 лет не проводили. В 2020г опубликованы результаты многоцентрового проспективного наблюдательного исследования реальной клинической практики SAFIR [172], в котором участвовали 995 пожилых (средний возраст 86 лет; 23% пациентов в возрасте ≥ 90 лет) больных ФП с наличием гериатрических синдромов (мальнутриция — 49%, анемия — 41%, деменция — 39%, падения в анамнезе — 27%), принимавших ривароксабан или варфарин. Длительность наблюдения составила 1 год. По сравнению с варфарином в группе ривароксабана риск большого кровотечения был ниже на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ 0,45-0,99) и выявлена тенденция к снижению риска внутричерепного кровоизлияния на 48% (ОР 0,52; 95% ДИ 0,21-1,28) при сопоставимом риске ишемического инсульта (ОР 0,76; 95% ДИ 0,32-1,80) и смерти от любых причин (ОР 1,05; 95% ДИ 0,82-1,34).

В исследовании ARISTOTLE с апиксабаном участвовали 2436 пациентов в возрасте ≥ 80 лет (13% от общего количества участников; в т.ч. 2352 человека в возрасте 80-89 лет и 84 — в возрасте ≥ 90 лет; самому старшему пациенту было 100 лет). Представлен анализ подгрупп у пациентов старше 80 лет [113]. По сравнению с варфарином терапия апиксабаном ассоциировалась с подобным риском инсульта/СЭ (ОР 0,81; 95% ДИ 0,51-1,29), но ока-

залась более безопасной и снижала риск большого кровотечения на 34% (ОР 0,66; 95% ДИ 0,48-0,90) и внутричерепного кровоизлияния на 64% (ОР 0,36; 95% ДИ 0,17-0,77).

Ещё в одном РКИ с апиксабаном — AVERROES [173] — выполнили анализ подгрупп у пациентов в возрасте ≥ 85 лет (n=366), доля которых составила 6% от общего числа участников. По сравнению с АСК применение апиксабана снижало риск инсульта/СЭ на 86% (ОР 0,14; 95% ДИ 0,02-0,48). Примечательно, что у пациентов моложе 85 лет лечение апиксабаном в меньшей степени снижало риск инсульта/СЭ (ОР 0,50; 95% ДИ 0,35-0,69; p<0,001), т.е. “очень пожилые” пациенты получали больше пользы от назначения апиксабана, чем больные в возрасте < 85 лет. Риск большого кровотечения оказался схожим в группах апиксабана и АСК, при этом в группе апиксабана выявлена тенденция к снижению риска внутричерепного кровоизлияния (ОР 0,17; 95% ДИ 0,01-1,02; p=0,05).

В исследовании ENGAGE AF-TIMI 48 с эдоксабаном участвовали 3591 (17%) пациентов в возрасте ≥ 80 лет, в т.ч. 899 (4,3%) человек старше 85 лет. Анализ подгрупп выполнен отдельно у пациентов в возрасте ≥ 80 лет и ≥ 85 лет [116]. У пациентов в возрасте ≥ 80 лет терапия эдоксабаном оказалась безопаснее варфарина и снижала риск большого кровотечения на 58% (ОР 0,42; 95% ДИ 0,31-0,56), геморрагического инсульта на 79% (ОР 0,21; 95% ДИ 0,08-0,56) и внутричерепного кровоизлияния на 71% (ОР 0,29; 95% ДИ 0,15-0,57) при сопоставимом с варфарином риске инсульта/СЭ и большого ЖКК. У пациентов в возрасте ≥ 85 лет лечение эдоксабаном не уступало варфарину в снижении риска инсульта/СЭ и внутричерепного кровоизлияния, но при этом снижало риск большого кровотечения на 64% (ОР 0,36; 95% ДИ 0,20-0,64) и большого ЖКК на 64% (ОР 0,36; 95% ДИ 0,15-0,87).

В японское РКИ ELDERCARE-AF (Edoxaban Low-Dose for EldeR CARE AF patients) [174], организованное специально для пожилых пациентов, включили 984 пациента в возрасте ≥ 80 лет с неклапанной ФП, которым, по мнению лечащего врача, не могли быть назначены одобренные для профилактики инсульта дозы антикоагулянтов. Больных рандомизировали в группы эдоксабана 15 мг 1 раз/сут. (n=492) или плацебо (n=492). Период наблюдения завершили 681 из 984 пациентов; число выживших участников было одинаковым в обеих группах. Ежегодная частота инсульта/СЭ составила 2,3% в группе эдоксабана и 6,7% в группе плацебо (ОР 0,34; 95% ДИ 0,19-0,61; p<0,001), большого кровотечения по критериям ISTH — 3,3% в группе эдоксабана и 1,8% в группе плацебо (ОР 1,87; 95% ДИ 0,90-3,89; p=0,09), при этом частота ЖКК оказалась значительно выше в группе эдоксабана. Различий по частоте общей смертности между групп-

пами не было (9,9% в группе эдоксабана и 10,2% в группе плацебо; ОР 0,97; 95% ДИ 0,69-1,36). Таким образом, по сравнению с плацебо применение сниженных доз эдоксабана у очень пожилых пациентов ассоциировалось со снижением риска инсульта/СЭ на 66% без значимого повышения риска больших кровотечений.

ВТЭО. В РКИ по изучению ПОАК у больных ВТЭО был выполнен анализ подгрупп у пациентов в возрасте <75 и ≥75 лет (или <65 лет, 65-74 года

и ≥75 лет). Субанализ у пациентов в возрасте ≥80 лет не проводили; информация о численности пациентов ≥80 лет не представлена.

В последние годы также выполнено много наблюдательных исследований реальной клинической практики с участием пожилых пациентов с ФП и ВТЭО, в которых ПОАК сравнивали не только с варфарином, но и между собой. Результаты этих исследований достаточно разнородны и нередко противоречивы.

Ключевые положения

- Наличие СА и других гериатрических синдромов (за исключением деменции) не является противопоказанием для назначения АТТ и основанием для снижения дозы антитромботических препаратов.
- Деменцию следует рассматривать как относительное противопоказание для назначения АТТ. Назначать АТТ пациентам с деменцией можно только при условии обеспечения патронажа со стороны родственников или социальных работников, которые будут выдавать препарат и контролировать его прием.
- Падения в анамнезе не являются независимым предиктором кровотечений на фоне приема антикоагулянтов. У пациентов с падениями или высоким риском падений риск тромбоза преобладает над риском кровотечения.
- У пожилых пациентов с наличием гериатрических синдромов (синдром СА, падения, высокий риск падений, полиморбидность, полиграгмазия) ПОАК обладают преимуществами перед варфарином.

Раздел 8. Безопасность антитромботической терапии

8.1. План обследования перед назначением пероральных антикоагулянтов

Перед назначением любого перорального антикоагулянта необходимо провести обследование для выявления противопоказаний и поиска потен-

циальных источников кровотечений (таблица 15). Следует по возможности скорректировать модифицируемые и потенциально модифицируемые факторы риска кровотечений (таблица 5).

При поиске потенциальных источников кровотечений стоит обращать внимание на наличие эрозивно-язвенного поражения ЖКТ, хроническо-

Таблица 15

План обследования перед назначением пероральных антикоагулянтов

Обследование	Комментарий
Обязательные обследования	
Общий анализ крови (эритроциты, гемоглобин, тромбоциты)	Для выявления/исключения анемии и тромбоцитопении Для оценки риска кровотечения (анемия и тромбоцитопения включены в шкалу HAS-BLED)
Биохимический анализ крови (креатинин, АСТ, АЛТ, ЩФ, билирубин, общий белок)	Для оценки функции почек и определения дозы антикоагулянта Для оценки функции печени Для оценки риска кровотечения (креатинин, АСТ, АЛТ, ЩФ и билирубин включены в шкалу HAS-BLED)
Коагулограмма (протромбин с расчётом МНО, АЧТВ)	Для оценки исходного состояния системы гемостаза, выявления/исключения гипокоагуляции
Анализ кала на скрытую кровь	Как скрининг кровопотери через ЖКТ
Общий анализ мочи	Для выявления/исключения эритроцитурии
Дополнительные обследования (по показаниям)	
Эзофагогастроуденоскопия	Для выявления/исключения источника кровопотери со стороны ЖКТ
УЗИ почек при выявлении эритроцитурии	Для выявления/исключения источника кровопотери со стороны мочевыводящей системы
КТ или МРТ головного мозга у пациентов, недавно перенесших ОНМК, а также при выраженнем неврологическом дефиците	Для выявления/исключения геморрагического инсульта и сосудистых мальформаций
Осмотр гинекологом (для женщин)	Для выявления/исключения источника кровопотери со стороны репродуктивной системы
Осмотр окулистом	Для выявления/исключения геморрагических осложнений на сетчатке глаза

Примечание: АЛТ — аланиновая аминотрансфераза, АСТ — аспарагиновая аминотрансфераза, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, КТ — компьютерная томография, МНО — международное нормализованное отношение, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, УЗИ — ультразвуковое исследование, ЩФ — щелочная фосфатаза.

го геморроя, мочекаменной болезни, воспалительного заболевания мочевыводящей системы, миомы матки у женщин, аневризмы аорты и её ветвей, злокачественных новообразований и т.д. Поиск источников кровотечений должен быть активным, в ряде случаев (при наличии в анамнезе вышеупомянутых заболеваний) — даже агрессивным, с проведением дополнительного обследования (по показаниям). В сложных случаях решение о назначении антикоагулянтов должно приниматься консилиумом специалистов.

8.2. Вопросы безопасности при назначении двойной и тройной антитромботической терапии

Перед назначением ДАТ больным ОКС и стабильной ИБС после планового ЧКВ следует оценить риск кровотечений при помощи шкалы PRECISE-DAPT [27]. Длительность ДАТ будет зависеть от риска кровотечений. Значение индекса PRECISE-DAPT ≥ 25 баллов указывает на высокий риск кровотечений и целесообразность уменьшения продолжительности ДАТ до 6 мес. — у пациентов, перенесших ОКС, и до 3 мес. — при плановом ЧКВ у больных стабильной ИБС.

У пациентов с ФП, имеющих показания для тройной АТТ, риск кровотечений следует оценивать по шкале HAS-BLED (таблица 4). Пациентам с ФП и показаниями для тройной АТТ предпочтительно назначать ПОАК, а не варфарин [175]. Длительность тройной АТТ может составлять от 1 до 6 мес., а минимальный срок (для пациентов с очень высоким риском кровотечений) может быть ограничен периодом госпитализации с назначением ДАТ (комбинация полной дозы ПОАК и клопидогрела) сразу после выписки пациента из стационара [175].

В составе тройной АТТ из ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов целесообразно назначать клопидогрел, а не тикагрелор илиprasugrel.

Важно выбирать оптимальную дозу антитромботического препарата в составе двойной или тройной АТТ:

1. Назначать АСК в минимально эффективной дозе, не превышающей 100 мг/сут.

2. У пациентов с ФП или ВТЭО и высоким риском кровотечений, принимающих варфарин, поддерживать целевые значения МНО в диапазоне 2,0–2,5, а время пребывания значений МНО в целевом диапазоне — не $<65\text{--}70\%$.

3. При использовании ПОАК в составе тройной АТТ выбирать минимальные дозы, подтвердившие эффективность в соответствующих РКИ: даигатран 110 мг 2 раза/сут. у пациентов в возрасте ≥ 75 лет, с высоким риском кровотечения или принимающих ингибиторы Р-гликопротеина (например, верапамил); ривароксабан 15/10 мг 1 раз/сут. у пациентов с высоким риском кровотечений или

КК 30–49 мл/мин; апиксабан 2,5 мг 2 раза/сут. при наличии любых двух из трёх критериев (возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, сывороточный креатинин ≥ 133 мкмоль/л); эдоксабан 30 мг 1 раз/сут. у пациентов с наличием одного признака (КК 30–50 мл/мин, масса тела ≤ 60 кг, сопутствующий приём хинидина, верапамила или дронедарона).

8.3. Возможности гастро- и энтеропротекции у пожилых пациентов, получающих антитромботическую терапию

Применение как антиагрегантов, так и антикоагулянтов сопряжено с повышенным риском развития эрозивно-язвенных поражений ЖКТ и опасностью ЖКК, в т.ч. фатальных. Так, терапия низкими дозами АСК ассоциируется с как минимум 2-кратным увеличением риска ЖКК [176–178], причём у пожилых пациентов этот риск в 2–3 раза выше, чем у лиц молодого возраста, особенно при наличии заболеваний ЖКТ или в сочетании с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [179, 180].

Риск ЖКК значительно возрастает при комбинированной АТТ. Например, назначение АСК в комбинации с клопидогрелом сопровождается увеличением риска почти в 4 раза (ОР 3,90; 95% ДИ 2,78–5,47), а в сочетании с варфарином — в 6,5 раз (ОР 6,48; 95% ДИ 4,25–9,87) по сравнению с монотерапией каждым из препаратов [181]. Приём АСК совместно с другими антиагрегантами или антикоагулянтами может усиливать повреждающее действие на слизистую ЖКТ и приводить к более тяжёлому поражению — язвам [182].

В соответствии с концепцией универсальной многоуровневой защиты [183], антиагреганты и антикоагулянты относятся к внутрив просветенным экзогенным факторам агрессии, следствием воздействия которых на слизистую оболочку ЖКТ является не только образование эрозий и язв, но и повышение её проницаемости для бактерий и токсических веществ за счёт повреждения/разрушения плотных межклеточных контактов, в результате чего развивается субклиническое (низкоуровневое, вялотекущее) воспаление. Имеются данные [184], что приём НПВП, в т.ч. АСК, приводит к повышенной проницаемости слизистой кишечника в 44–70% случаев.

ЖКК обычно возникают у пациентов с уже имеющейся патологией ЖКТ или в качестве осложнения гастро- и энтеропатий, ассоциированных с приемом антиагрегантов и антикоагулянтов, т.е. развитию ЖКК всегда предшествует повреждение слизистой оболочки ЖКТ. При помощи капсульной эндоскопии было установлено, что повреждающее воздействие антитромботических препаратов не ограничивается слизистой верхнего отдела ЖКТ, а распространяется также и на нижний от-

дел, затрагивая тонкий и толстый кишечник [182, 185–187]. В последние годы наблюдается тенденция к снижению частоты ЖКК из верхнего отдела ЖКТ и, соответственно, увеличению — из нижнего отдела ЖКТ, связанная отчасти с более высокой распространённостью дивертикулов толстого кишечника и ангиодисплазии в пожилом возрасте.

Поскольку антитромботические препараты назначают на длительный срок (как правило, по жизненно), то для повышения безопасности долгосрочного лечения критически важно обеспечить адекватную защиту слизистой оболочки ЖКТ от их повреждающего воздействия. С этой целью широко используют ИПП, эффективность которых в предотвращении поражений слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки при лечении АСК и клопидогрелом хорошо известна. В идеале такие препараты следует назначать на тот же срок, что и АТТ, т.е. фактически пожизненно. Однако долгосрочное применение ИПП часто сопряжено с возникновением нежелательных явлений [188] и даже повышением риска смерти [189–191], поэтому должно быть ограничено у пожилых пациентов.

К существенным недостаткам ИПП также относится их неспособность предотвращать эрозивно-язвенные поражения нижнего отдела ЖКТ, ассоциированные с приёмом антиагрегантов и антикоагулянтов. Более того, применение ИПП, наоборот, повышает риск развития энтеропатии, может усиливать повреждения слизистой тонкого кишечника (особенно при совместном применении с НПВП) и даже провоцировать развитие кровотечений из нижнего отдела ЖКТ [192–194].

С учётом вышеизложенного, для защиты слизистой ЖКТ от повреждающего воздействия антитромботических препаратов представляется разумным применение гастропротекторов, имеющих отличный от ИПП механизм действия. Одним из них является ребамипид (первый препарат в РФ — Ребагит®) — уникальный препарат, сочетающий свойства гастро- и энтеропротектора. Как гастропротектор, он повышает содержание простагландинов Е₂ в слизистой желудка и простагландинов Е₂ и I₂ в содержимом желудочного сока, оказывает цитопротективное действие в отношении слизистой желудка при повреждающем воздействии этанола, кислот, щелочей и АСК. В отличие от ИПП, ребамипид не подавляет кислотопродуцирующую функцию желудка. Механизм энтеропротективного действия ребамипида связан с устранением повышенной проницаемости кишечной стенки и восстановлением целостности кишечного барьера посредством увеличения количества бокаловидных клеток и стимуляции их пролиферации, усиления (восстановления) плотных межклеточных контактов и подавления воспалительных реакций. Примечательно, что ребамипид действует на всём

протяжении ЖКТ и восстанавливает целостность слизистой на всех трёх уровнях защиты: преэпителиальном, эпителиальном и постэпителиальном.

В ряде РКИ [195, 196] продемонстрирована эффективность ребамипида в отношении профилактики гастропатии у пациентов, получающих ДАТ низкими дозами АСК в сочетании с клопидогрелом. В одном из них [196] установлена эффективность ребамипида в предотвращении пептических язв диаметром ≥ 5 мм у пациентов, получавших ДАТ на протяжении ≥ 1 года. В экспериментальном исследовании [197] доказана способность ребамипида предотвращать желудочное кровотечение, индуцированное воздействием на слизистую желудка крыс АСК в сочетании с клопидогрелом. Также подтверждена эффективность ребамипида, не уступающая таковой ИПП и блокаторов Н₂-рецепторов гистамина, в устранении симптомов диспепсии, связанной с приёмом дабигатрана [198].

Ребамипид назначают в дозе 100 мг 3 раза/сут. на протяжении 8 нед. курсами 2–3 раза в год. Также имеется положительный опыт непрерывного приёма ребамипида в течение года, поэтому у пациентов, получающих двойную или тройную АТТ, следует рассмотреть возможность применения ребамипида в течение всего периода комбинированной АТТ. Рассмотреть возможность назначения ребамипида на более длительный срок также целесообразно и у коморбидных пациентов, пациентов с заболеваниями ЖКТ и высоким риском ЖКК, получающих монотерапию любым антитромботическим препаратом.

8.4. Профилактика кровотечений у пожилых пациентов, получающих антитромботическую терапию

1. Избегать хирургических вмешательств (кроме безусловно показанных); перед вмешательством при необходимости своевременно отменять или снижать дозу антитромботического препарата.
2. При проведении ЧКВ использовать радиальный доступ вместо феморального (при наличии соответствующего опыта у хирурга).
3. Для защиты слизистой оболочки ЖКТ и снижения риска ЖКК применять гастро- и энтеропротекторы.
4. Регулярно контролировать артериальное давление (АД). У пациентов с уровнем АД $\geq 180/100$ мм рт.ст. начало лечения антикоагулянтами следует отложить до снижения АД $< 160/90$ мм рт.ст.
5. Избегать приёма других лекарств, увеличивающих риск кровотечений (например, НПВП), и алкоголя.
6. Более часто контролировать МНО при лечении АВК.
7. Проводить мероприятия по профилактике падений.
8. Избегать внутримышечных инъекций.

9. Избегать немотивированной смены антикоагулянтов, в т.ч. в качестве терапии “моста”.

8.5. Рекомендации по применению антитромботических препаратов

Для обеспечения безопасности АТТ со стороны ЖКТ важно соблюдать рекомендации производителя по применению антитромботических препаратов.

АСК в кишечнорастворимой оболочке: внутрь, желательно как минимум за 30 мин до еды, запивая большим количеством воды. Чтобы обеспечить высвобождение АСК в щелочной среде 12-перстной кишки, таблетки не следует разламывать, измельчать или разжёвывать.

АСК в комбинации с антацидом: внутрь, через 1-2 ч после еды. Таблетку проглатывают целиком, запивая водой. При желании таблетку можно разломить пополам, разжевать или предварительно растереть.

Клопидогрел: внутрь, вне зависимости от приёма пищи.

Прасугрел: нет данных.

Тикагрелор: внутрь, вне зависимости от приёма пищи.

Дабигатран: внутрь, вне зависимости от приёма пищи, запивая стаканом воды для облегчения прохождения препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулу. Особые указания при изъятии капсул из блистера: 1) оторвать один индивидуальный блистер от блистер-упаковки по линии перфорации; 2) вынуть капсулу из блистера, отслаивая фольгу; 3) не выдавливать капсулы через фольгу.

Ривароксабан: внутрь, в дозе 15 или 20 мг — во время еды, в дозе 2,5 или 10 мг — независимо от приёма пищи. Имеет календарную упаковку.

Апиксабан: внутрь, вне зависимости от приёма пищи.

НФГ и НМГ нельзя вводить внутримышечно. НМГ выпускаются в предварительно заполненных шприцах, полностью готовых к применению. При выполнении подкожных инъекций НМГ следует строго соблюдать рекомендуемую производителем технику инъекций:

1. Инъекции желательно проводить в положении пациента лёжа на спине.

2. Во избежание потери препарата перед инъекцией не нужно удалять пузырьки воздуха из шприца.

3. Инъекции выполняют под кожу живота, поочерёдно в левую или правую переднелатеральную или заднелатеральную поверхность.

4. Иглу необходимо вводить на всю длину, вертикально (не сбоку), в кожную складку, собранную и удерживаемую до завершения инъекции между большим и указательным пальцами.

5. Складку кожи отпускают только после завершения инъекции.

6. Не массировать место инъекции после введения препарата.

В месте введения НМГ возможны различные местные реакции: подкожные гематомы; экхимозы; кровотечение; отёк, раздражение, воспаление, уплотнение, некроз кожи; кожный васкулит; пурпур; эритематозные папулы. При появлении инфильтрированных и болезненных папул необходимо отменить препарат. Твёрдые воспалительные узелки-инфилтраты исчезают сами через несколько дней и не являются основанием для отмены.

8.6. Применение антитромботиков

В случае развития большого кровотечения может возникнуть вопрос об экстренном ингибиравании фармакологической активности антитромботического препарата, который необходимо решать индивидуально с учётом риска тромбоэмбологических осложнений и тяжести кровотечения. При этом следует помнить, что применение тех или иных препаратов с прокоагулянтной и антифибринолитической активностью повышает риск тромботических осложнений.

Антиагреганты. АСК, клопидогрел иprasugrel ингибируют функцию тромбоцитов необратимо, поэтому их действие прекращается только после восстановления пула этих клеток в крови. Поскольку ежедневно обновляется не >10% тромбоцитов, то для нейтрализации действия данных препаратов требуется 5-7 сут. с момента их отмены. Для быстрого прерывания их антиагрегантного эффекта может быть использована тромбоцитарная масса или десмопрессин (аналог вазопрессина, увеличивающий концентрацию в крови фактора VIII и фактора фон Виллебранда).

Тикагрелор не имеет антитромботика. Использовать тромбоцитарную массу для прекращения его действия нецелесообразно, поскольку тикагрелор будет ингибировать P2Y₁₂ рецепторы тромбоцитов, вводимых извне, в течение всего периода полужизни, который составляет 8 ч.

НФГ. Антикоагулянтное действие НФГ полностью заканчивается через 3-4 ч после прекращения в/в инфузии и через 8-12 ч после подкожного введения больших доз. Для немедленной нейтрализации антикоагулянтного эффекта НФГ вводят протамина сульфат.

НМГ. Антикоагулянтный эффект НМГ полностью прекращается через 12-24 ч после введения. Частично нейтрализовать действие НМГ можно посредством введения протамина сульфата, который полностью устраняет анти-IIa активность, но лишь частично — анти-Xa активность.

Фондапаринукс. Антикоагулянтное действие фондапаринукса полностью прекращается через 24-30 ч после введения. Специфического антитромботика нет.

Варфарин. Механизм действия варфарина заключается в ингибиции синтеза четырёх витамин К-зависимых факторов свёртывания крови (II, VII, IX и X), поэтому оптимальным способом нейтрализации его эффекта является парентеральное введение или пероральный приём витамина K₁, который не зарегистрирован в РФ. Доступный в нашей стране препарат викасол является предшественником витамина K₂, действие которого развивается очень медленно, поэтому применение викасола для лечения остро возникшего кровотечения на фоне приёма варфарина неэффективно.

Компенсировать дефицит факторов свёртывания крови можно посредством введения свежезамороженной плазмы (не менее 4 доз) или концентратов протромбинового комплекса, содержащего факторы свёртывания, синтез которых блокирует варфарин, а также протеины C и S.

ПОАК. В настоящее время одобрены к применению 2 антидота — специфический антидот к да-бигатрану идарапизумаб, который зарегистрирован в РФ в конце 2018г, и андексанет альфа, являющийся специфическим антагонистом ингибиторов Xa фактора (нет в РФ). Идарапизумаб назначают в виде двух последовательных инфузий длительностью не >5-10 мин каждая или в виде болюса. Рекомендуемая доза препарата составляет 5 г (2 флакона по 2,5 г/50 мл). На этапе клинических испытаний находится ещё один специфический антагонист ингибиторов Xa фактора — цирапарантаг. В случае отсутствия специфических антидотов может быть использован концентрат протромбинового комплекса, предпочтительно — активированный.

Показания для применения антидотов к ПОАК [199]:

1. Жизнеугрожающее кровотечение (внутричерепное кровоизлияние, симптомная или быстро нарастающая эпидуральная гематома, неконтролируемое кровотечение).

2. Кровотечения в закрытых пространствах или жизненно важных органах (интраспинальные, интраокулярные, перикардиальные, лёгочные, ретроперitoneальные, внутримышечные с развитием синдрома сдавления).

3. Продолжающиеся большие кровотечения, несмотря на местные мероприятия, выполненные для достижения гемостаза, либо высокий риск рецидива кровотечения в связи с нарушенным выведением ПОАК или их передозировкой.

4. Необходимость экстренного инвазивного вмешательства с высоким риском кровотечения, которое не может быть отложено до момента выведения антикоагулянта.

5. Срочное хирургическое вмешательство или манипуляция с высоким риском перипроцедурального кровотечения, нейрохирургические операции (на головном и спинном мозге), люмбальная пункция,

кардиохирургическое вмешательство, операция на сосудах (диссекция аорты, протезирование аорты в связи с разрывом аневризмы), вмешательства на печени или иные оперативные вмешательства большого объёма.

Применение антидотов возможно при возникновении потребности в экстренной хирургической операции или вмешательстве у пациентов с острой почечной недостаточностью.

Антидоты не следует применять при выполнении плановых оперативных вмешательств; при ЖКК, которые купируются местными манипуляциями; при высокой концентрации антикоагулянтов, выраженной гипокоагуляции без клинических проявлений в отсутствие кровотечения; при потребности в хирургическом вмешательстве, которое может быть отложено до выведения антикоагулянта из организма.

8.7. Критерии STOPP/START, система FORTA

Для оптимизации фармакотерапии и снижения частоты побочных эффектов разработаны специальные критерии/классификаторы надлежащего и ненадлежащего назначения лекарственных препаратов пожилым людям.

Критерии STOPP/START. Критерии STOPP/START предложены в 2008г в Ирландии для аудита лекарственной терапии [200]. Первоначально критерии STOPP/START включали в себя 65 STOPP (препараторы, которые не рекомендуется применять у пожилых людей, и клинические ситуации, когда риск, связанный с применением ЛС в пожилом возрасте, достоверно превышает пользу) и 22 START (лечение приносит пользу пожилым пациентам) критерия. В 2015г критерии STOPP/START были пересмотрены группой из 19 экспертов из 13 европейских стран [201]. После обновления общее количество критериев составило 114, в т.ч. 80 STOPP и 34 START критерия. STOPP/START критерии, касающиеся назначения антитромботических препаратов, представлены в таблице 16. По мнению разработчиков, критерии STOPP/START могут быть использованы для аудита лекарственных назначений у лиц в возрасте ≥ 65 лет в любых амбулаторных и стационарных учреждениях здравоохранения. Применение данных критериев позволяет повысить качество медикаментозной терапии пожилых пациентов, причём положительный эффект сохраняется 6 мес. [202].

Система FORTA. Система FORTA (FIT fOR The Aged) предложена в Германии в 2008г [203], в соответствии с которой каждому лекарственному препарату присваивается один из четырёх классов FORTA в зависимости от его эффективности и безопасности у пожилых пациентов: А (обязательно к назначению), В (полезно), С (сомнительно) и D

Таблица 16

Критерии STOPP/START, касающиеся назначения антитромботических препаратов [198]

STOPP: препараты, назначение которых нежелательно пациентам в возрасте ≥ 65 лет

- Длительный приём АСК в дозах, превышающих 160 мг/сут. (повышение риска кровотечений, нет доказательств повышения эффективности)
- АСК при анамнезе язвенной болезни без совместного назначения ИПП (риск рецидива язвенной болезни)
- АСК, клопидогрел, дипиридамол, АВК, прямые ингибиторы тромбина или фактора Ха пациентам с высоким риском кровотечений (неконтролируемая АГ, геморрагический диатез, недавнее спонтанное кровотечение) (высокий риск кровотечения)
- Комбинация АСК и клопидогрела для вторичной профилактики инсульта, за исключением пациентов с текущим ОКС или коронарным стентированием <12 мес. назад или с тяжёлым симптомным стенозом сонной артерии (нет доказательств преимущества комбинированной терапии по сравнению с монотерапией клопидогрелом)
- АСК в комбинации с АВК, прямым ингибитором тромбина или фактора Ха у больных с постоянной формой ФП (нет доказательств преимущества добавления АСК)
- Антитромбоцитарные препараты в комбинации с АВК, прямым ингибитором тромбина или фактора Ха у пациентов со стабильным течением ИБС, цереброваскулярной болезни или ЗПА (нет доказательств преимущества двойной терапии)
- Назначение тиклопидина при любых состояниях (клопидогрел и прасугрел сопоставимы по эффективности, но меньше побочных эффектов)
- АВК, прямой ингибитор тромбина или фактора Ха >6 мес. при первом ТГВ без продолжения действия провоцирующего фактора риска (например, тромбофилии) (не доказано преимущество более длительного лечения)
- АВК, прямой ингибитор тромбина или фактора Ха в течение >12 мес. для первой ТЭЛА без продолжения действия провоцирующих факторов риска (например, тромбофилии) (не доказано преимущество более длительного лечения)
- НПВП в комбинации с АВК, прямым ингибитором тромбина или фактора Ха (риск серьёзных ЖКК)
- НПВП в комбинации с антитромбоцитарными препаратами без профилактического назначения ИПП (риск развития язвы желудка)
- Прямые ингибиторы тромбина (например, дабигатран), если СКФ <30 мл/мин/1,73 м² (риск кровотечения)
- Прямые ингибиторы фактора Ха (например, ривароксабан и апиксабан), если СКФ <15 мл/мин/1,73 м² (риск кровотечения)

START: скрининговые критерии для корректного назначения препаратов

- АВК или прямые ингибиторы тромбина или фактора Ха при наличии ФП.
- Антиагреганты (АСК или клопидогрел или прасугрел или тикарелор) при документированной истории сосудистых коронарных и церебральных заболеваний, а также при заболеваниях периферических сосудов.

Примечание: АВК — антагонисты витамина К, АГ — артериальная гипертензия, АСК — ацетилсалациловая кислота, ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение, ЗПА — заболевания периферических артерий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИПП — ингибиторы протонной помпы, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ОКС — острый коронарный синдром, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоэмболия лёгочной артерии, ФП — фибрилляция предсердий.

(следует избегать) [203-206]. Преимущества системы FORTA подтверждены в РКИ [207-209], которые продемонстрировали существенное улучшение качества лечения и снижение частоты побочных эффектов.

В 2016г в список препаратов, часто назначаемых лицам пожилого возраста, были внесены пероральные антикоагулянты, а ключевые положения, касающиеся применения антикоагулянтов у пожилых пациентов с ФП, изложены в консенсусном документе OAC-FORTA 2016 [210]. Эксперты особо отметили, что доказательная база применения антикоагулянтов у пожилых пациентов с герiatricическими синдромами очень ограничена. Согласно OAC-FORTA 2016, 3 “старых” АВК (фенпрокумон, флюиндион и аценокумарол) были отнесены к классу FORTA-C. По мнению экспертов, назначения данных препаратов у пожилых пациентов следует избегать. Варфарин, дабигатран, ривароксабан и эдоксабан были отмечены как FORTA-B. Апиксабан — единственный из антикоагулянтов, который был отнесен к классу FORTA-A. Однако эксперты отмечают, что между классами FORTA-A и FORTA-B нет строгих различий.

В 2019г инициировано обновление документа OAC-FORTA 2016 с целью переоценки доказательств эффективности и безопасности пероральных анти-

Таблица 17

Класс FORTA для пероральных антикоагулянтов у пожилых пациентов с ФП [208]

Препарат	Класс FORTA
Аценокумарол	C
Флюиндион	C
Фенпрокумон	C
Варфарин	B
Дабигатран низкая доза	B
Дабигатран высокая доза	B
Эдоксабан высокая доза	(A) B
Ривароксабан	B
Апиксабан	A

коагулянтов у пожилых пациентов с ФП с учётом появившихся новых данных. Новая версия документа получила название OAC-FORTA 2019 и была опубликована в 2020г [211]. В процессе подготовки OAC-FORTA 2019 был выполнен поиск РКИ с участием пациентов с ФП в возрасте ≥ 65 лет в базах данных PubMed/MEDLINE, опубликованных в период с 1 февраля 2016г по 28 мая 2019г. В соответствии с критериями поиска были найдены 202 записи, но для итогового анализа отобраны 11 исследований, из них 4 новых, содержащих данные об эффективности и безопасности варфарина, апикса-

бана, дабигатрана или ривароксабана. Другие 7 исследований — это субанализы РКИ, ранее включённые в ОАС-FORTA 2016. Авторы не обнаружили ни одного РКИ по использованию АВК аценокумарола, флуиндиона и фенпрокумона у пожилых пациентов. По сравнению с ОАС-FORTA 2016 средний коэффициент согласия значимо увеличился с 0,867 до 0,931 ($p<0,05$), а предложенные классы FORTA во всех случаях были подтверждены в ходе первого рассмотрения (коэффициент согласия $>0,8$) и соответствовали первой версии классификатора (таблица 17). Следует подчеркнуть, что система FORTA представляет собой согласованное мнение экспертов и не имеет статуса клинических рекомендаций.

8.8. Тактика при кровотечении

В случае появления кровотечения тактика зависит от тяжести кровотечения и риска рецидива ишемических событий и не отличается от таковой у более молодых пациентов. Необходимо выявить и по возможности устраниć источник кровотечения, выполнить гемостаз (вручную, эндоскопически, хирургически), прекратить (полностью или частично) АТТ, при необходимости произвести замещающую терапию и при наличии антидота принять решение о его введении. Переливание эритроцитарной массы показано гемодинамически нестабильным пациентам, при уровне гемоглобина <70 г/л или гематокрита $<25\%$. Для выбора оптимальной тактики ведения пациента с кровотечением необходимо знать механизм действия, период полужизни, путь элиминации и время последнего приема препарата, а также оценить функцию почек.

8.9. Прекращение и возобновление антитромботической терапии

Незначительные кровотечения или малоинвазивные вмешательства (стоматологические, дерматологические или эндоскопические операции, ЧКВ) не являются основанием для прекращения АТТ [212, 213]. Перерыв в лечении может потребоваться в случае развития большого кровотечения или инсульта, при оперативных вмешательствах на задней камере глаза, головном и спинном мозге или сопровождающихся высоким риском кровотечения (“большие” или реконструктивные операции, операции на предстательной железе и др.). Терапия ПОАК может быть возобновлена на 3, 6 или 12 день после малого, умеренного или большого ишемического инсульта, соответственно. После внутричерепного кровотечения рассматривать вопрос о возобновлении АТТ следует с осторожностью, особенно при лобной локализа-

ции кровоизлияния. В данной ситуации альтернативой АТТ может быть окклюзия ушка левого предсердия [214, 215].

Заключение

В связи с увеличением продолжительности жизни и популяции лиц пожилого и старческого возраста доля пожилых людей, нуждающихся в назначении АТТ, постоянно возрастает. Тем не менее, многие пожилые пациенты не получают АТТ даже при наличии несомненных показаний. Наиболее частой причиной неназначения АТТ является опасность осложнений (прежде всего, геморрагических). Однако, несмотря на более высокий риск кровотечения, абсолютная выгода АТТ у пожилых людей выше, чем у лиц молодого возраста. В ряде же случаев отказ от назначения антитромботических препаратов ничем не обоснован, ведь сам по себе пожилой возраст не является противопоказанием для назначения АТТ.

Рутинное использование антитромботических препаратов у лиц пожилого возраста ограничено недостаточной доказательной базой, поскольку к настоящему моменту выполнены лишь единичные исследования, организованные специально для пожилых пациентов. Во многих РКИ выборка лиц пожилого возраста была недостаточной по численности и подчас нерепрезентативной, а данные, которые послужили основой рекомендаций для этой возрастной группы, были получены при анализе подгрупп, что несколько снижает их ценность. Несмотря на это, в настоящее время имеется достаточно доказательств тому, что при соблюдении ряда условий АТТ в пожилом возрасте может быть вполне эффективной и безопасной. Безусловно, для получения более полной и подробной информации о возможностях АТТ в пожилом возрасте необходимы дальнейшие, специально спланированные, РКИ с участием пожилых пациентов, поэтому данный документ пока не может претендовать на статус клинических рекомендаций и представляет собой согласованное мнение экспертов по вопросам АТТ у лиц пожилого возраста, целью которого является предоставление врачам актуальной информации, помогающей правильно выбрать антитромботический препарат для пожилого пациента в конкретной клинической ситуации и тем самым повысить эффективность и безопасность лечения.

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

Литература/References

1. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *Eur Heart J.* 2013;34:3028-34. doi:10.1093/eurheartj/eht356.
2. Andreotti F, Rocca B, Husted S, et al.; on behalf of the ESC Thrombosis Working Group. Antithrombotic therapy in the elderly: expert position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J.* 2015;36:3238-49. doi:10.1093/eurheartj/ehv304.
3. Aronow WS. Approach to symptomatic coronary disease in the elderly: TIME to change? *Lancet.* 2001;358:945-6. doi:10.1016/S0140-6736(01)06111-6.
4. Mari D, Ogliari G, Castaldi D, et al. Hemostasis and ageing. *Immun Ageing.* 2008;5:12. doi:10.1186/1742-4933-5-12.
5. Dolan G, Neal K, Cooper P, et al. Protein C, antithrombin III and plasminogen: effect of age, sex and blood group. *Br J Haematol.* 1994;86:798-803. doi:10.1111/j.1365-2141.1994.tb04832.x.
6. Gleerup G, Winther K. The effect of ageing on platelet function and fibrinolytic activity. *Angiology.* 1995;46:715-8. doi:10.1177/000331979504600810.
7. Wilkerson WR, Sane DC. Aging and thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2002;28:555-68. doi:10.1055/s-2002-36700.
8. Sakkinen PA, Cushman M, Psaty BM, et al. Correlates of antithrombin, protein C, protein S, and TFPI in a healthy elderly cohort. *Thromb Haemost.* 1998;80:134-9.
9. Ariëns RA, Coppola R, Potenza I, Mannucci PM. The increase with age of the components of the tissue factor coagulation pathway is gender-dependent. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1995;6:433-7. doi:10.1097/00001721-199507000-00010.
10. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a 'set up' for vascular disease. *Circulation.* 2003;107:139-46. doi:10.1161/01.cir.0000048892.83521.58.
11. Nedic O, Rattan SI, Grune T, Trougakos IP. Molecular effects of advanced glycation end products on cell signalling pathways, ageing and pathophysiology. *Free Radic Res.* 2013;47(Suppl. 1):28-38. doi:10.3109/10715762.2013.806798.
12. Laurent S. Defining vascular aging and cardiovascular risk. *J Hypertens.* 2012;30 (suppl.):S3-S8. doi:10.1097/JHJ.0b013e328353e501.
13. Liochev SI. Reactive oxygen species and the free radical theory of aging. *Free Radic Biol Med.* 2013;60:1-4. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2013.02.011.
14. Simmonds MJ, Meiselman HJ, Baskurt OK. Blood rheology and aging. *J Geriatr Cardiol.* 2013;10:291-301. doi:10.3969/j.issn.1671-5411.2013.03.010.
15. Schmucker DL. Age-related changes in liver structure and function: implications for disease? *Exp Gerontol.* 2005;40:650-9. doi:10.1016/j.exger.2005.06.009.
16. Cotreau MM, von Moltke LL, Greenblatt DJ. The influence of age and sex on the clearance of cytochrome P450 3A substrates. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44:33-60. doi:10.2165/00003088-200544010-00002.
17. Aymanns C, Keller F, Maus S, et al. Review on pharmacokinetics and pharmacodynamics and the aging kidney. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:314-27. doi:10.2215/CJN.03960609.
18. Beaufreire B, Morio B. Fat and protein redistribution with aging: metabolic considerations. *Eur J Clin Nutr.* 2000;54 (Suppl. 3):S48-S53. doi:10.1038/sj.ejcn.1601025.
19. Grandison MK, Boudinot FD. Age-related changes in protein binding of drugs: implications for therapy. *Clin Pharmacokinet.* 2000;38:271-90. doi:10.2165/00003088-200038030-00005.
20. McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev.* 2004;56:163-84. doi:10.1124/pr.56.2.4.
21. Zamora E, Lupon J, Vila J, et al. Estimated glomerular filtration rate and prognosis in heart failure: value of the Modification of Diet in Renal Disease Study-4, chronic kidney disease epidemiology collaboration, and Cockroft-Gault formulas. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1709-15. doi:10.1016/j.jacc.2011.11.066.
22. Karsch-Volk M, Schmid E, Wagenpfel S, et al. Kidney function and clinical recommendations of drug dose adjustment in geriatric patients. *BMC Geriatr.* 2013;13:92. doi:10.1186/1471-2318-13-92.
23. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2020;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
24. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation.* 2012;125:2298-307. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055079.
25. Borre ED, Goode A, Raitz G, et al. Predicting Thromboembolic and Bleeding Event Risk in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Thromb Haemost.* 2018;118:2171-87. doi:10.1055/s-0038-1675400.
26. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation.* 2009;119:1873-82. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828541.
27. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al.; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2018;39:213-60. doi:10.1093/eurheartj/exh419.
28. Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312:2510-20. doi:10.1001/jama.2014.15690.
29. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al.; ASPREE Investigator Group. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Engl J Med.* 2018;379(16):1509-18. doi:10.1056/NEJMoa1805819.
30. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, et al.; ASPREE Investigator Group. Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly. *N Engl J Med.* 2018;379(16):1519-28. doi:10.1056/NEJMoa1803955.
31. Zheng SL, Roddick AJ. Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2019;321:277-87. doi:10.1001/jama.2018.20578.

32. Barbarawi M, Kheiri B, Zayed Y, et al. Aspirin Efficacy in Primary Prevention: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2019;26:283-91. doi:10.1007/s40292-019-00325-5.
33. Abdelaziz HK, Saad M, Pothineni NVK, et al. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:2915-29. doi:10.1016/j.jacc.2019.03.501.
34. Mahmoud AN, Gad MM, Elgendi AY, et al. Efficacy and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular events: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J.* 2019;40:607-17. doi:10.1093/euroheartj/ehy813.
35. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2009;373:1849-60. doi:10.1016/S0140-6736(09)60503-1.
36. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;324:71-86. doi:10.1136/bmj.324.7329.71.
37. Chen DK, Kim JS, Sutton DM. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine use: a report of 3 cases and review of the literature. *Arch Intern Med.* 1999;159:311-4. doi:10.1001/archinte.159.3.311.
38. Ibanez B, James S, Agewall S, et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39:119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
39. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021;42(14):1289-1367. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575.
40. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al.; ESC Scientific Document Group. 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;41:407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
41. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink M-LEL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. *Eur Heart J.* 2018;39:763-816. doi:10.1093/eurheartj/ehx095.
42. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001;345:494-502. doi:10.1056/NEJMoa010746.
43. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1607-21. doi:10.1016/S0140-6736(05)67660-X.
44. Sabatine MS, Morrow DA, Montalescot G, et al. Angiographic and clinical outcomes in patients receiving low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics in the CLARITY-TIMI 28 trial. *Circulation.* 2005;112:3846-54. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595397.
45. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med.* 2014;371:2155-66. doi:10.1056/NEJMoa1409312.
46. Gimbel M, Qaderan K, Willemse L, et al. Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome (POPular AGE): the randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet.* 2020;395:1374-81. doi:10.1016/S0140-6736(20)30325-1.
47. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357:2001-15. doi:10.1056/NEJMoa0706482.
48. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med.* 2012;367:1297-309. doi:10.1056/NEJMoa1205512.
49. Roe MT, Goodman SG, Ohman EM, et al. Elderly patients with acute coronary syndromes managed without revascularization: insights into the safety of long-term dual antiplatelet therapy with reduced-dose prasugrel versus standard-dose clopidogrel. *Circulation.* 2013;128:823-33. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002303.
50. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2013;369:999-1010. doi:10.1056/NEJMoa1308075.
51. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40:87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.
52. Husted S, James S, Becker RC, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes: a substudy from the prospective randomized PLATElet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5:680-8. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.111.964395.
53. James S, Budaj A, Aylward P, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation.* 2010;122:1056-67. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933796.
54. Montalescot G, van't Hof AW, Lapostolle F, et al. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2014;371:1016-27. doi:10.1056/NEJMoa1407024.
55. James SK, Storey RF, Khurmi NS, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and a history of stroke or transient ischemic attack. *Circulation.* 2012;125:2914-21. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.082727.
56. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet.* 2002;359:189-98. doi:10.1016/S0140-6736(02)07442-1.
57. Hernandez AV, Westerhout CM, Steyerberg EW, et al. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockers in non-ST segment elevation acute coronary syndromes: benefit and harm in different age subgroups. *Heart.* 2007;93:450-5. doi:10.1136/hrt.2006.098657.
58. Ndrepepa G, Kastrati A, Mehilli J, et al. Age-dependent effect of abciximab in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary interventions. *Circulation.* 2006;114:2040-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.642306.
59. Mak KH, Effron MB, Moliterno DJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists and their use in elderly patients. *Drugs Aging.* 2000;16:179-87. doi:10.2165/00002512-200016030-00003.

60. Guagliumi G, Stone GW, Cox DA, et al. Outcome in elderly patients undergoing primary coronary intervention for acute myocardial infarction: results from the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. *Circulation.* 2004;110:1598-604. doi:10.1161/01.CIR.0000142862.98817.1F.
61. Hermanides RS, van Houwelingen G, Ottervanger JP, et al. On-TIME 2 trial investigators. The impact of age on effects of pre-hospital initiation of high bolus dose of tirofiban before primary angioplasty for ST-elevation myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2011;25:323-30. doi:10.1007/s10557-011-6314-8.
62. De Luca G, van't Hof AW, Huber K, et al. Impact of advanced age on myocardial perfusion, distal embolization, and mortality patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary angioplasty and glycoprotein IIb-IIIa inhibitors. *Heart Vessels.* 2013;29:15-20. doi:10.1007/s00380-013-0323-4.
63. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J.* 2011;32:2922-32. doi:10.1093/eurheartj/ehr373.
64. Klimt CR, Knatterud GL, Stamler J, Meier P. Persantine-Aspirin Reinfarction Study. Part II. Secondary coronary prevention with persantin and aspirin. *J Am Coll Cardiol.* 1986;7:251-69. doi:10.1016/s0735-1097(86)80489-2.
65. Chesebro JH, Fuster V, Elveback LR, et al. Effect of dipyridamole and aspirin on late vein-graft patency after coronary bypass operations. *N Engl J Med.* 1984;310:209-14. doi:10.1056/NEJM198401263100401.
66. Lembo NJ, Black AJ, Roubin GS, et al. Effect of pretreatment with aspirin versus aspirin plus dipyridamole on frequency and type of acute complications of percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol.* 1990;65:422-6. doi:10.1016/0002-9149(90)90804-a.
67. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al.; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2015;372:1791-800. doi:10.1056/NEJMoa1500857.
68. Angiolillo DJ, Patti G, Chan KT, et al. De-escalation from ticagrelor to clopidogrel in acute coronary syndrome patients: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2019;48:1-10. doi:10.1007/s11239-019-01860-7.
69. Koski R, Kennedy B. Comparative Review of Oral P2Y12 Inhibitors. *P.T.* 2018;43(6):352-357.
70. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, et al.; TROPICAL-ACS Investigators. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicenter trial. *Lancet.* 2017;390:1747-57. doi:10.1016/S0140-6736(17)32155-4.
71. Cuisset T, Deharo P, Quilici J, et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *Eur Heart J.* 2017;38:3070-8. doi:10.1093/eurheartj/ehx175.
72. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al. Parenteral anticoagulants in heart disease: current status and perspectives (Section II). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on anticoagulants in heart disease. *Thromb Haemost.* 2013;109:769-86. doi:10.1160/TH12-06-0403.
73. Cohen M, Antman EM, Gurinkel EP, Radley D. Enoxaparin in unstable angina non-ST-segment elevation myocardial infarction: treatment benefits in prespecified subgroups. *J Thromb Thrombolysis.* 2001;12:199-206. doi:10.1023/a:1015259706522.
74. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, et al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet.* 2011;378:693-703. doi:10.1016/S0140-6736(11)60876-3.
75. Montalescot G, White HD, Gallo R, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2006;355:1006-17. doi:10.1056/NEJMoa052711.
76. Lopes RD, Alexander KP, Marcucci G, et al. Outcomes in elderly patients with acute coronary syndromes randomized to enoxaparin vs. unfractionated heparin: results from the SYNERGY trial. *Eur Heart J.* 2008;29:1827-33. doi:10.1093/eurheartj/ehn236.
77. Armstrong PW, Chang WC, Wallentin L, et al. Efficacy and safety of unfractionated heparin versus enoxaparin: a pooled analysis of ASSENT-3 and -3 PLUS data. *CMAJ.* 2006;174:1421-6. doi:10.1503/cmaj.051410.
78. Thomas D, Giugliano RP. ExTRACT-TIMI 25 in perspective: key lessons regarding enoxaparin as an adjunct to fibrinolytic therapy. *J Thromb Thrombolysis.* 2009;27:1-10. doi:10.1007/s11239-008-0284-0.
79. Schiele F. Fondaparinux and acute coronary syndromes: update on the OASIS 5-6 studies. *Vasc Health Risk Manag.* 2010;6:179-87. doi:10.2147/vhrm.s6099.
80. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2006;354:1464-76. doi:10.1056/NEJMoa055443.
81. Budaj A, Eikelboom JW, Mehta SR, et al. Improving clinical outcomes by reducing bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2009;30:655-61. doi:10.1093/eurheartj/ehn358.
82. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37:267-315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320.
83. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA.* 2006;295:1519-30. doi:10.1001/jama.295.13.joc60038.
84. Kastrati A, Neumann FJ, Mehilli J, et al. Bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2008;359:688-96. doi:10.1056/NEJMoa0802944.
85. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2008;358:2218-30. doi:10.1056/NEJMoa0708191.
86. Steg PG, van't Hof A, Hamm CW, et al. Bivalirudin started during emergency transport for primary PCI. *N Engl J Med.* 2013;369:2207-17. doi:10.1056/NEJMoa1311096.
87. Shahzad A, Kemp I, Mars C, et al. Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2014;384:1849-58. doi:10.1016/S0140-6736(14)60924-7.
88. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA.* 2003;289:853-63. doi:10.1001/jama.289.7.853.

89. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2006;355:2203-16. doi:10.1056/NEJMoa062437.
90. Lopes RD, Alexander KP, Manoukian SV, et al. Advanced age, antithrombotic strategy, and bleeding in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1021-30. doi:10.1016/j.jacc.2008.12.021.
91. Kastrati A, Neumann FJ, Schulz S, et al. Abciximab and heparin versus bivalirudin for non-ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2011;365:1980-9. doi:10.1056/NEJMoa1109596.
92. Nairooz R, Sardar P, Amin H, et al. Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials Comparing Bivalirudin Versus Heparin Plus Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention and in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 2014;114:250-9. doi:10.1016/j.amjcard.2014.04.033.
93. Navarese EP, Schulze V, Andreotti F, et al. Comprehensive meta-analysis of safety and efficacy of bivalirudin versus heparin with or without routine glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with acute coronary syndrome. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(1 Pt B):201-13. doi:10.1016/j.jcin.2014.10.003.
94. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAMe-TT₂R₂ score. *Chest.* 2013;144:1555-63. doi:10.1378/chest.13-0054.
95. Hutten BA, Lensing AW, Kraaijenhagen RA, Prins MH. Safety of treatment with oral anticoagulants in the elderly. A systematic review. *Drugs Aging.* 1999;14:303-12. doi:10.2165/00002512-199914040-00005.
96. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146:857-67. doi:10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007.
97. Garcia D, Regan S, Crowther M, et al. Warfarin maintenance dosing patterns in clinical practice: implications for safer anticoagulation in the elderly population. *Chest.* 2005;127:2049-56. doi:10.1378/chest.127.6.2049.
98. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 2007;115:2689-96. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.653048.
99. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370:493-503. doi:10.1016/S0140-6736(07)61233-1.
100. Eriksson BI, Dahl O, Rosencher N, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2007;370:949-56. doi:10.1016/S0140-6736(07)61445-7.
101. Eriksson BI, Dahl O, Rosencher N, et al. Oral dabigatran etexilate versus subcutaneous enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2007;5:2178-85. doi:10.1111/j.1538-7836.2007.02748.x.
102. Turpie AG, Lassen MR, Eriksson BI, et al. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty: pooled analysis of four studies. *Thromb Haemost.* 2011;105:444-53. doi:10.1160/TH10-09-0601.
103. Raskob GE, Gallus AS, Pineo GF, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip or knee replacement: pooled analysis of major venous thromboembolism and bleeding in 8464 patients from the ADVANCE-2 and ADVANCE-3 trials. *J Bone Joint Surg Br.* 2012;94:257-64. doi:10.1302/0301-620X.94B2.27850.
104. Fuji T, Wang CJ, Fujita S, et al. Safety and efficacy of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty: the STARS E-3 trial. *Thromb Res.* 2014;134:1198-204. doi:10.1016/j.thrombres.2014.09.011.
105. Fuji T, Wang CJ, Fujita S, et al. Safety and efficacy of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, for thromboprophylaxis after total hip arthroplasty in Japan and Taiwan. *J Arthroplasty.* 2014;29:2439-46. doi:10.1016/j.arth.2014.05.029.
106. Schnabel RB, Yin X, Gona P, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet.* 2015;386:154-62. doi:10.1016/S0140-6736(14)61774-8.
107. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-51. doi:10.1056/NEJMoa0905561.
108. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation.* 2011;123:2363-72. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747.
109. Lip GYH, Clemens A, Noack H, et al. Patient outcomes using the European label for dabigatran. A post-hoc analysis from the RE-LY database. *Thromb Haemost.* 2014;111:933-42. doi:10.1160/TH13-09-0734.
110. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-91. doi:10.1056/NEJMoa1009638.
111. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation.* 2014;130:138-46. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008.
112. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Eng J Med.* 2011;365:981-92. doi:10.1056/NEJMoa1107039.
113. Halvorsen S, Atar D, Yang H, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* 2014;35:1864-72. doi:10.1093/euroheartj/ehu046.
114. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *New Engl J Med.* 2011;364:806-17. doi:10.1056/NEJMoa1007432.
115. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369:2093-104. doi:10.1056/NEJMoa1310907.
116. Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e003432. doi:10.1161/JAHHA.116.003432.
117. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361:2342-52. doi:10.1056/NEJMoa0906598.

118. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation.* 2014;129:764-72. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450.
119. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. for the REMEDY and the RE-SONATE Trials Investigators. Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368:709-18. doi:10.1056/NEJMoa1113697.
120. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363:2499-510. doi:10.1056/NEJMoa1007903.
121. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012;366:1287-97. doi:10.1056/NEJMoa1113572.
122. Weitz JL, Lensing AWA, Prins MH, et al., for the EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2017;376:1211-22. doi:10.1056/NEJMoa1700518.
123. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al.; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369:799-808. doi:10.1056/NEJMoa1302507.
124. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al.; AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368:699-708. doi:10.1056/NEJMoa1207541.
125. Buller HR, Decousus H, Grossi MA, et al.; Hokusei-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369:1406-15. doi:10.1056/NEJMoa1306638.
126. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomized, double-blinded, phase II trial. *Lancet.* 2009;374:29-38. doi:10.1016/S0140-6736(09)60738-8.
127. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012;366:9-19. doi:10.1056/NEJMoa1112277.
128. Ruda MYa, Syrkin AL, Panchenko EP, et al. The summary of the council of experts devoted to discussion of value of rivaroxaban in treatment of the patients with acute coronary syndrome. *Atherothrombosis.* 2015;2:86-94. (In Russ.) Руда М. Я., Сыркин А. Л., Панченко Е. П. и др. Резюме совета экспертов, посвящённого обсуждению значения препарата ривароксабан в лечении больных, переживших острый коронарный синдром. Атеротромбоз. 2015;2:86-94. doi:10.21518/2307-1109-2015-2-86-94.
129. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al.; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;377:1319-30. doi:10.1056/NEJMoa1709118.
130. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet.* 1994;343(8893):311-22.
131. Verheugt FW. The early risk of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: incidence, mechanisms and possible prevention. *J Cardiovasc Risk.* 1998;5(2):103-8.
132. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet.* 2003;361:13-20. doi:10.1016/S0140-6736(03)12113-7.
133. de Boer MJ, Ottenvanger JP, van't Hof AW, et al. Reperfusion therapy in elderly patients with acute myocardial infarction: a randomized comparison of primary angioplasty and thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1723-8. doi:10.1016/s0735-1097(02)01878-8.
134. Bueno H, Betriu A, Heras M, et al. Primary angioplasty vs. fibrinolysis in very old patients with acute myocardial infarction: TRIANA (TRatamiento del Infarto Agudo de miocardio eN Ancianos) randomized trial and pooled analysis with previous studies. *Eur Heart J.* 2011;32:51-60. doi:10.1093/euroheartj/ehq375.
135. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2013;368:1379-87. doi:10.1056/NEJMoa1301092.
136. The task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European society of cardiology (ESC) 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;23(5):103-58. (In Russ.) Рекомендации EOK по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST 2017. Российский кардиологический журнал. 2018;23(5):103-58. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-103-158.
137. White HD, Braunwald E, Murphy SA, et al. Enoxaparin vs. unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction in elderly and younger patients: results from ExTRACT-TIMI 25. *Eur Heart J.* 2007;28:1066-71. doi:10.1093/euroheartj/ehm081.
138. Russian clinical guidelines about diagnostics, treatment and prophylaxis of venous thromboembolic complications. *Phlebology.* 2010;4(2):2-37. (In Russ.) Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. Флебология. 2010;4(2):2-37.
139. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2014;370:1402-11. doi:10.1056/NEJMoa1302097.
140. The Russian clinical guidelines about performing thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke. Moscow. 2015. <http://mosgorzdrav.ru/ru-ru/science/default/download/86.html>. (In Russ.) Российские клинические рекомендации по проведению тромболитической терапии при ишемическом инсульте. Москва. 2015. <http://mosgorzdrav.ru/ru-ru/science/default/download/86.html>.
141. Chen Y, Li CH, Wang YX, et al. Safety and Effectiveness of Intravenous Thrombolysis with Recombinant Tissue Plasminogen Activator in 80 Years and Older Acute Ischemic Stroke Patients. *Cell Biochem Biophys.* 2015;72:883-8. doi:10.1007/s12013-015-0556-1.
142. Pego PM, Nunes AP, Ferreira P, et al. Thrombolysis in Patients Aged over 80 Years Is Equally Effective and Safe. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25:1532-8. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.03.007.
143. Sagnier S, Galli P, Poli M, et al. The impact of intravenous thrombolysis on outcome of patients with acute ischemic stroke after 90 years old. *BMC Geriatr.* 2016;16:156. doi:10.1186/s12877-016-0331-1.
144. Arora R, Salamon E, Katz JM, et al. Use and Outcomes of Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke in Patients ≥90 Years of Age. *Stroke.* 2016;47:2347-54. doi:10.1161/STROKEAHA.116.012241.
145. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, et al. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004;59:255-63. doi:10.1093/gerona/59.3.m255.

146. Tkacheva ON, Kotovskaya YV, Runikhina NK, et al. Clinical guidelines on frailty. Russian Journal of Geriatric Medicine. 2020;(1):11-46. (In Russ.) Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Руничина Н. К. и др. Клинические рекомендации "Старческая астения". Российский журнал гериатрической медицины. 2020;(1):11-46. doi:10.37586/2686-8636-1-2020-11-46.
147. Walston J, McBurnie MA, Newman A, et al.; Cardiovascular Health Study. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 2002;162:2333-41. doi:10.1001/archinte.162.20.2333.
148. Kim S, Yoon S, Choi J, et al. Clinical implication of frailty assessment in older patients with atrial fibrillation. *Arch Gerontol Geriatr.* 2017;70:1-7. doi:10.1016/j.archger.2016.12.001.
149. Perera V, Bajorek BV, Matthews S, et al. The impact of frailty on the utilisation of antithrombotic therapy in older patients with atrial fibrillation. *Age Ageing.* 2009;38:156-62. doi:10.1093/ageing/afn293.
150. Induruwa I, Evans NR, Aziz A, et al. Clinical frailty is independently associated with non-prescription of anticoagulants in older patients with atrial fibrillation. *Geriatr Gerontol Int.* 2017;17:2178-83. doi:10.1111/ggi.13058.
151. Martinez BK, Sood NA, Bunz TJ, Coleman CI. Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Versus Warfarin in Frail Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e008643. doi:10.1161/JAHA.118.008643.
152. Lip GYH, Keshishian AV, Kang AL, et al. Oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation in frail elderly patients: insights from the ARISTOPHANES study. *J Intern Med.* 2020. doi:10.1111/joim.13140.
153. Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, et al., EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J.* 2013;11(1):21. doi:10.1186/1477-9560-11-21.
154. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, et al. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med.* 1999;159:677-85. doi:10.1001/archinte.159.7.677.
155. Rao MP, Vinereanu D, Wojdyla DM, et al. Clinical Outcomes and History of Fall in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulation: Insights From the ARISTOTLE Trial. *Am J Med.* 2018;131:269-75. doi:10.1016/j.amjmed.2017.10.036
156. Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Edoxaban Versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients at Risk of Falling: ENGAGE AF-TIMI 48 Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:1169-78. doi:10.1016/j.jacc.2016.06.034.
157. Orkaby AR, Ozonoff A, Reisman JL, et al. Continued Use of Warfarin in Veterans with Atrial Fibrillation After Dementia Diagnosis. *J Am Geriatrics Soc.* 2017;65:249-56. doi:10.1111/jgs.14573.
158. Subic A, Cermakova P, Religa D, et al. Treatment of Atrial Fibrillation in Patients with Dementia: A Cohort Study from the Swedish Dementia Registry. *J Alzheimers Dis.* 2018;61(3):1119-28. doi:10.3233/JAD-170575.
159. Fanning L, Lau WCY, Mongkhon P, et al. Safety and Effectiveness of Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin in People With Atrial Fibrillation and Dementia. *J Am Med Directors Assoc.* 2020;21:1058-64. doi:10.1016/j.jamda.2019.11.022.
160. Cao L, Pokorney SD, Hayden K, et al. Cognitive Function: Is There More to Anticoagulation in Atrial Fibrillation Than Stroke? *J Am Heart Assoc.* 2015;4:e001573. doi:10.1161/JAHA.114.001573.
161. Horstmann S, Rizos T, Saribas M, et al. Cognitive impairment is not a predictor of failure to adhere to anticoagulation of stroke patients with atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis.* 2015;39:325-31. doi:10.1159/000381728.
162. Alexander KP, Brouwer MA, Mulder H, et al. Outcomes of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and multi-morbidity: Insights from the ARISTOTLE trial. *Am Heart J.* 2019;208:123-31. doi:10.1016/j.ahj.2018.09.017.
163. Jaspers Focks J, Brouwer MA, Wojdyla DM, et al. Polypharmacy and effects of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation: post hoc analysis of the ARISTOTLE trial. *BMJ (Clinical Res. ed).* 2016;353:i2868. doi:10.1136/bmj.i2868.
164. Piccini JP, Hellkamp AS, Washam JB, et al. Polypharmacy and the Efficacy and Safety of Rivaroxaban Versus Warfarin in the Prevention of Stroke in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2016;133:352-60. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018544.
165. Harskamp RE, Teichert M, Lucassen WAM, et al. Impact of Polypharmacy and P-Glycoprotein- and CYP3A4-Modulating Drugs on Safety and Efficacy of Oral Anticoagulation Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2019;33:615-23. doi:10.1007/s10557-019-06907-8.
166. Kim IS, Kim HJ, Yu HT, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants with amiodarone, P-glycoprotein inhibitors, or polypharmacy in patients with atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis. *J Cardiol.* 2019;73:515-21. doi:10.1016/j.jcc.2018.12.018.
167. Vanassche T, Verhamme P, Wells PS, et al. Impact of age, comorbidity, and polypharmacy on the efficacy and safety of edoxaban for the treatment of venous thromboembolism: An analysis of the randomized, double-blind Hokusai-VTE trial. *Thromb Res.* 2018;162:7-14. doi:10.1016/j.thromres.2017;12.005.
168. Westenbrink BD, Alings M, Connolly SJ, et al. Anemia predicts thromboembolic events, bleeding complications and mortality in patients with atrial fibrillation: insights from the RE-LY trial. *J Thromb Haemost.* 2015;13:699-707. doi:10.1111/jth.12874.
169. Jia B, Lynn HS, Rong F, Zhang W. Meta-analysis of efficacy and safety of the new anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2014;64:368-74. doi:10.1097/FJC.0000000000000129.
170. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383:955-62. doi:10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
171. Lauw MN, Eikelboom JW, Coppens M, et al. Effects of dabigatran according to age in atrial fibrillation. *Heart.* 2017;103:1015-23. doi:10.1136/heartjnl-2016-310358.
172. Hanon O, Chaussade E, David JP, et al. SAFIR cohort: One-year prospective follow-up of very old and frail patients treated with direct oral anticoagulant, rivaroxaban. *Arch Cardiovasc Dis Suppl.* 2020;12:115. doi:10.1016/j.acvdsp.2019.09.250.
173. Ng KH, Shestakowska O, Connolly SJ, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with aspirin in the elderly: a subgroup analysis from the AVERROES trial. *Age Ageing.* 2016;45:77-83. doi:10.1093/ageing/afv156.
174. Okumura K, Akao M, Yoshida T, et al.; ELDERCARE-AF Committees and Investigators. Low-Dose Edoxaban in Very Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2020;383:1735-45. doi:10.1056/NEJMoa2012883.
175. Atrial fibrillation and flutter. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.) Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические ре-

- комендации Министерства здравоохранения РФ. Год утверждения: 2020. [https://library.memedtech.ru/rest/documents/888_20/#Фибринляция_и_трепетание_предсердий](https://library.mededtech.ru/rest/documents/888_20/#Фибринляция_и_трепетание_предсердий)
176. García Rodríguez LA, Martín-Pérez M, Hennekens CH, et al. Bleeding Risk with Long-Term Low-Dose Aspirin: A Systematic Review of Observational Studies. *PLoS One.* 2016;11:e0160046. doi:10.1371/journal.pone.0160046.
 177. Laine L. Review article: gastrointestinal bleeding with low-dose aspirin — what's the risk? *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:897-908. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.03077.x.
 178. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Blot WJ, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:2218-24. doi:10.1111/j.1572-0241.2000.02248.x.
 179. Patrono C, García Rodríguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med.* 2005;353:2373-83. doi:10.1056/NEJMra052717.
 180. Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2013;382:769-79. doi:10.1016/S0140-6736(13)60900-9.
 181. Delaney JA, Opatrný L, Brophy JM, Suissa S. Drug drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. *CMAJ.* 2007;177:347-51. doi:10.1503/cmaj.070186.
 182. Iwamoto J, Mizokami Y, Saito Y, et al. Small-bowel mucosal injuries in low-dose aspirin users with obscure gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol.* 2014;20:13133-8. doi:10.3748/wjg.v20.i36.13133.
 183. Oganov RG, Simanenkov VI, Bakulin IG, et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019;18(1):5-66. (In Russ.) Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5-66. doi:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
 184. Sostres C, Gargallo CJ, Lanas A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther.* 2013;15 (Suppl 3):S3. doi:10.1186/ar4175.
 185. Gao F, Chen X, Zhang J. Prevalence of gastric and small-intestinal mucosal injury in elderly patients taking enteric-coated aspirin by magnetically controlled capsule endoscopy. *Gastroenterol Res Pract.* 2019;1582590. doi:10.1155/2019/1582590.
 186. Tziatzios G, Gkolfakis P, Papapikolaou IS, Triantafyllou K. Antithrombotic treatment is associated with small-bowel video capsule endoscopy positive findings in obscure gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2019;64:15-24. doi:10.1007/s10620-018-5292-0.
 187. Watanabe T, Sugimori S, Kameda N, et al. Small bowel injury by low-dose enteric-coated aspirin and treatment with misoprostol: a pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:1279-82. doi:10.1016/j.cgh.2008.06.021.
 188. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology.* 2017;152:706-15. doi:10.1053/j.gastro.2017.01.031.
 189. Xie Y, Bowe B, Li T, et al. Risk of death among users of Proton Pump Inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans. *BMJ Open.* 2017;7:e015735. doi:10.1136/bmjopen-2016-015735.
 190. Shiraev TP, Bullen A. Proton Pump Inhibitors and Cardiovascular Events: A Systematic Review. *Heart Lung Circ.* 2018;27:443-50. doi:10.1016/j.hlc.201710.020.
 191. Maggio M, Corsonello A, Ceda GP, et al. Proton pump inhibitors and risk of 1-year mortality and rehospitalization in older patients discharged from acute care hospitals. *JAMA Intern Med.* 2013;173:518-23. doi:10.1001/jamainternmed.2013.2851.
 192. Tai FWD, McAlindon ME. NSAIDs and the small bowel. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018;34:175-82. doi:10.1097/MOG.0000000000000427.
 193. Washio E, Esaki M, Maehata Y, et al. Proton Pump Inhibitors Increase Incidence of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Induced Small Bowel Injury: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:809-15.e1. doi:10.1016/j.cgh.2015.10.022.
 194. Chen WC, Lin KH, Huang YT, et al. The risk of lower gastrointestinal bleeding in low-dose aspirin users. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45:1542-50. doi:10.1111/apt.14079.
 195. Tozawa K, Oshima T, Okugawa T, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Rebamipide for Gastric Mucosal Injury Taking Aspirin With or Without Clopidogrel. *Dig Dis Sci.* 2014;59:1885-90. doi:10.1007/s10620-014-3108-4.
 196. Pittayanon R, Piyachaturawat P, Rerknimitr R, et al. Cytoprotective agent for peptic ulcer prevention in patients taking dual antiplatelet agents: A randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34:1517-22. doi:10.1111/jgh.14671.
 197. Takeuchi K, Takayama S, Hashimoto E, et al. Effect of rebamipide on gastric bleeding and ulcerogenic responses induced by aspirin plus clopidogrel under stimulation of acid secretion in rats. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29 (Suppl 4):37-46. doi:10.1111/jgh.12774.
 198. Yamashita T, Watanabe E, Ikeda T, et al. Observational study of the effects of dabigatran on gastrointestinal symptoms in patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Arrhythm.* 2014;30:478-84. doi:10.1016/j.joa.2014.02.011.
 199. Antithrombotic therapy in cardiology. Ed. E. P. Panchenko. M.: ООО "GRUPPA REMEDIUM", 2019. p. 256. (In Russ.) Антитромботическая терапия в кардиологии. Под ред. Е.П. Панченко. М.: ООО "ГРУППА РЕМЕДИУМ", 2019. с. 256. ISBN:978-5-906499-59-2.
 200. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, et al. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;46:72-83. doi:10.5414/cpp46072.
 201. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing.* 2015;44:213-8. doi:10.1093/ageing/afu145.
 202. O'Connor MN. Adverse drug reactions in older people during hospitalization: prevalence, risk factors and recognition. Unpublished MD thesis. University College Cork, 2013.
 203. Wehling M. Drug therapy in the elderly: too much or too little, what to do? A new assessment system: fit for the aged (FORTA). (In German) *Dtsch Med Woehenschr.* 2008;133:2289-91. doi:10.1055/s-0028-1091275.
 204. Wehling M. Multimorbidity and polypharmacy: how to reduce the harmful drug load and yet add needed drugs in the elderly? Proposal of a new drug classification: fit for the aged. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57:560-1. doi:10.1111/j.1532-5415.2009.02131.x.
 205. Kuhn-Thiel AM, Weiss C, Wehling M. Consensus validation of the FORTA (Fit fOR The Aged) List: a clinical tool for increasing the appropriateness of pharmacotherapy in the elderly. *Drugs Aging.* 2014;31:131-40. doi:10.1007/s40266-013-0146-0.

206. Pazan F, Weiss C, Wehling M. The FORTA (Fit fOR The Aged) list 2018: third version of a validated clinical tool for improved drug treatment in older people. *Drugs Aging.* 2019;36:481-4. doi:10.1007/s40266-019-00669-6.
207. Michalek C, Wehling M, Schlitzer J, Froehnhofer H. Effects of "Fit fOR The Aged" (FORTA) on pharmacotherapy and clinical endpoints — a pilot randomized controlled study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70:1261-7. doi:10.1007/s00228-014-1731-9.
208. Wehling M, Burkhardt H, Kuhn-Thiel AM, et al. VALFORTA — a randomized trial to validate the FORTA ("Fit fOR The Aged") classification. *Age Ageing.* 2016;45:262-7. doi:10.1093/ageing/afv200.
209. Pazan F, Burkhardt H, Froehnhofer H, et al. Changes in prescription patterns in older hospitalized patients: the impact of FORTA on disease-related over- and under-treatments. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74:339-47. doi:10.1007/s00228-017-2383-3.
210. Wehling M, Collins R, Gil VM, et al. Appropriateness of oral anticoagulants for the long-term treatment of atrial fibrillation in older people. Results of an Evidence-Based Review and International Consensus Validation Process (OAC-FORTA 2016). *Drugs Aging.* 2017;34:499-507. doi:10.1007/s40266-017-0466-6.
211. Pazan F, Collins R, Gil VM, et al. A Structured Literature Review and International Consensus Validation of FORTA Labels of Oral Anticoagulants for Long-Term Treatment of Atrial Fibrillation in Older Patients (OAC-FORTA 2019). *Drugs Aging.* 2020;37:539-48. doi:10.1007/s40266-020-00771-0.
212. Halvorsen S, Andreotti F, ten Berg JM, et al. Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention: a position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:319-27. doi:10.1016/j.jacc.2014.03.049.
213. Steg PG, Huber K, Andreotti F, et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2011;32:1854-64. doi:10.1093/eurheartj/ehr204.
214. Flynn R, Doney A. Antithrombotic medicines following intracerebral haemorrhage: where's the evidence? *Ther Adv Drug Saf.* 2011;2:205-11. doi:10.1177/2042098611415457.
215. Andreotti F, Crea F. Defining the role of left atrial appendage closure in atrial fibrillation. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:79-82. doi:10.1016/j.rec.2012.09.011.



ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖКТ
ЖЕЛУДАЧНО-КИШЕЧНЫЕ
КРОВОТЕЧЕНИЯ
ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ
ДИСФУНКЦИЯ
АТЕРОСКЛЕРОЗ
АГ
ИБС
ХСН

РЕБАГИТ® СПОСОБСТВУЕТ:

- УСТРАНЕНИЮ ПОВЫШЕННОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖКТ – ОДНОГО ИЗ ЗНАЧИМЫХ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ^{1,2}
- ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЖК КРОВОТЕЧЕНИЙ И ГАСТРОЭНТЕРОПАТИЙ, СВЯЗАННЫХ С АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИЕЙ^{3,4,5}



Ребамипид включен в Консенсус экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров:
Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 (COVID-19) у пациентов пожилого и старческого возраста:
особенности профилактики, диагностики и лечения.

PRO.MED.CS Praha a.s.
www.rebagit.ru

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ И МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

1. Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Повышенная проницаемость кишечной стенки и ее роль в возникновении сердечно-сосудистых заболеваний. Фарматека, 2020;27(3):122-128.
2. Карапанова Д.А., Ткачева О.Н. Феномен проницаемости кишечной стенки и его взаимосвязь с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Современные представления о проблеме. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2020; 19(3): 2474.
3. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Александрина Л.А. и др. Согласованная позиция экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров «Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 у пациентов пожилого и старческого возраста: особенности профилактики, диагностики и лечения» [основные положения]. Терапевтический архив, 2020; 92 (11).
4. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дошицкая В.Л. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2020;19 (2): 2463.
5. Боровкова Н.Ю., Буянова М.В. и др. Особенности аспирин-индивидуированных поражений желудочно-кишечного тракта у больных хронической ишемической болезнью сердца и возможные пути их коррекции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2020; 19 (2): 2463.
Уполномоченный представитель держателя РУ в РФ: ЗАО «ПРО.МЕД.ЦС», 115193, г. Москва, ул. 7-я Кожуховская, д. 15, стр. 1. Тел./факс: (495) 679-07-03, (985) 993-04-15; info@promedcs.ru.

ЛП-00183