

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 (2021) 2,399
SCOPUS 1,0

- Cardiovascular medicine
- Education



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Официальный сайт журнала

<https://cardiovascular.elpub.ru>

№ 8, 2022

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

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.
(Свидетельство 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 (2021) 2,399
импакт-фактор (2021) 1,876

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: 12 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
Звёздкина 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 г.

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Основан в 2002 г.

Том 21 8'2022

Главный редактор

Драпкина О. М. (Москва, Россия)

Заместители главного редактора

Голухова Е. З. (Москва, Россия)
Карпов Ю. А. (Москва, Россия)
Шальнова С. А. (Москва, Россия)

Редакционная коллегия

Научный редактор

Метельская В. А. (Москва, Россия)

Ответственный секретарь

Кутишенко Н. П. (Москва, Россия)

Рабочая группа

Бернс С. А. (Москва, Россия)
Горшков А. Ю. (Москва, Россия)
Киселев А. Р. (Москва, Россия)
Мареев Ю. В. (Москва, Россия)
Таратухин Е. О. (Москва, Россия)
Явелов И. С. (Москва, Россия)

Джозеф С. Альперт (Тусон, Аризона, США)
Бадтиева В. А. (Москва, Россия)
Бойцов С. А. (Москва, Россия)
Бузиашили Ю. И. (Москва, Россия)
Бубнова М. Г. (Москва, Россия)
Васюк Ю. А. (Москва, Россия)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург, Россия)
Галевич А. С. (Казань, Россия)
Глезер М. Г. (Москва, Россия)
Горбунов В. М. (Москва, Россия)
Гринштейн Ю. И. (Красноярск, Россия)
Джиоева О. Н. (Москва, Россия)
Калинина А. М. (Москва, Россия)
Кобалава Ж. Д. (Москва, Россия)

Комаров А. Л. (Москва, Россия)
Концевая А. В. (Москва, Россия)
Толпыгина С. Н. (Москва, Россия)
Томас Люшер (Лондон, Великобритания)
Мамедов М. Н. (Москва, Россия)
Марцевич С. Ю. (Москва, Россия)
Небиеридзе Д. В. (Москва, Россия)
Недогода С. В. (Волгоград, Россия)
Ойноткина О. Ш. (Москва, Россия)
Пекка Пуска (Хельсинки, Финляндия)
Подзолков В. И. (Москва, Россия)
Скрипникова И. А. (Москва, Россия)
Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург, Россия)

Профессиональное образование

Авдеева Е. А. (Красноярск, Россия)
Андреева Н. Д. (Санкт-Петербург, Россия)
Ванчакова Н. П. (Санкт-Петербург, Россия)
Плугина М. И. (Ставрополь, Россия)
Теремов А. В. (Москва, Россия)
Чумаков В. И. (Волгоград, Россия)

Заместитель главного редактора

Астанина С. Ю. (Москва, Россия)

Редакция журнала

Заведующий редакцией

Минина Ю. В.

Корректор

Чекрыгина Л. Л.

Выпускающие редакторы

Родионова Ю. В.

Рыжов Е. А.

Рыжова Е. В.

Адрес редакции: 101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3,
e-mail: cardiovasc.journal@yandex.ru, Тел. +7 (499) 553 67 78

Издатель: ООО "Силиция-Полиграф", e-mail: cardio.nauka@yandex.ru
Тел. +7 (985) 768 43 18, www.roscardio.ru

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 (2021) 2,399
Impact-factor (2021) 1,876

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.rosradio.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: 12 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
Zvezdkina 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.21 8'2022

Editor-In-Chief

Oxana M. Drapkina (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editors

Elena Z. Golukhova (Moscow, Russia)
Yuri A. Karpov (Moscow, Russia)
Svetlana A. Shalnova (Moscow, Russia)

Editorial Board

Senior editor

Victoria A. Metelskaya (Moscow, Russia)

Executive Secretary

Natalia P. Kutishenko (Moscow, Russia)

Content Editors

Svetlana A. Berns (Moscow, Russia)
Alexandr Yu. Gorshkov (Moscow, Russia)
Anton R. Kiselev (Moscow, Russia)
Yuri V. Mareev (Moscow, Russia)
Evgeny O. Taratukhin (Moscow, Russia)
Igor S. Yavelov (Moscow, Russia)

Josef S. Alpert (Tucson, Arizona, USA)
Victoria A. Badtieva (Moscow, Russia)
Sergey A. Boytsov (Moscow, Russia)
Marina G. Bubnova (Moscow, Russia)
Yuri I. Buziashvili (Moscow, Russia)
Yuri A. Vasyuk (Moscow, Russia)
Yan L. Gabinskiy (Ekaterinburg, Russia)
Albert S. Galyavich (Kazan, Russia)
Maria G. Glezer (Moscow, Russia)
Vladimir M. Gorbunov (Moscow, Russia)
Yuri I. Grinshteyn (Krasnoyarsk, Russia)
Olga N. Dzhioeva (Moscow, Russia)
Anna M. Kalinina (Moscow, Russia)
Zhanna D. Kobalava (Moscow, Russia)

Andrei L. Komarov (Moscow, Russia)
Anna V. Kontsevaya (Moscow, Russia)
Thomas Lüscher (London, The United Kingdom)
Mekhman N. Mamedov (Moscow, Russia)
Sergey Yu. Martsevich (Moscow, Russia)
David V. Nebieridze (Moscow, Russia)
Sergey V. Nedogoda (Volgograd, Russia)
Olga Sh. Oynotkinova (Moscow, Russia)
Valery I. Podzolkov (Moscow, Russia)
Pekka Puska (Helsinki, Finland)
Irina A. Skripnikova (Moscow, Russia)
Svetlana N. Tolpygina (Moscow, Russia)
Evgeny V. Shlyakhto (St-Petersburg, Russia)

Professional education

Elena A. Avdeeva (Krasnoyarsk, Russia)
Natalia D. Andreeva (St. Petersburg, Russia)
Nina P. Vanchakova (St. Petersburg, Russia)
Maria I. Plugina (Stavropol, Russia)
Alexander V. Teremov (Moscow, Russia)
Vyacheslav I. Chumakov (Volgograd, Russia)

Deputy Chief Editor

Svetlana Y. Astanina (Moscow, Russia)

Editorial office

Editorial Assistant

Yulia V. Minina (Moscow, Russia)

Proofreader

Chekrygina L. L. (Moscow, Russia)

Managing editors

Rodionova Yu. V. (Moscow, Russia)
Ryzhov E. A. (Moscow, Russia)
Ryzhova E. V. (Moscow, Russia)

Address: 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.rosradio.ru

Содержание

Вступительное слово

Оригинальные статьи

Артериальная гипертензия

Шаварова Е. К., Хомова И. А., Кобалава Ж. Д., Кирпичникова Е. И., Ежова Н. Е., Баздырева Е. И.
Высокое нормальное артериальное давление и структурно-функциональные нарушения миокарда левого желудочка у лиц молодого возраста

Ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда

Толпыгина С. Н., Загребельный А. В., Чернышева М. И., Воронина В. П., Кутишенко Н. П., Дмитриева Н. А., Лерман О. В., Лукина Ю. В., Благодатских С. В., Лукьянов М. М., Окшина Е. Ю., Парсаданян Н. Э., Марцевич С. Ю., Драпкина О. М.
Отдаленная выживаемость больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения и имевших ишемическую болезнь сердца по данным амбулаторного этапа наблюдения регистра РЕГИОН-М

Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний

Шапкина М. Ю., Маздорова Е. В., Авдеева Е. М., Щербак Л. В., Рябиков А. Н., Hubacek J. A., Bobak M., Малутина С. К.
Динамика частоты фибрилляции предсердий в российской популяционной выборке за 13 лет наблюдения

Вилков В. Г., Шальнова С. А.
Тридцатилетняя динамика распространенности кардиометаболических факторов риска в популяциях Российской Федерации и Соединенных Штатов Америки

Реабилитация

Трубникова О. А., Тарасова И. В., Кухарева И. Н., Темникова Т. Б., Соснина А. С., Сырова И. Д., Куприянова Д. С., Барбараш О. Л.
Эффективность компьютеризированных когнитивных тренингов методом двойных задач в профилактике послеоперационных когнитивных дисфункций при коронарном шунтировании

Клиника и фармакотерапия

Блохина А. В., Ершова А. И., Мешков А. Н., Ахмеджанов Н. М., Иванова А. А., Гусейнова К. А., Сметнев С. А., Литинская О. А., Бойцов С. А., Драпкина О. М.
Гиполипидемическая терапия: современные возможности и реальная клиническая практика

Певзнер Д. В., Рытова Ю. К., Меркулова И. А., Меркулов Е. В.
Эффективность и безопасность различных режимов антитромботической терапии после имплантации окклюдера ушка левого предсердия

Contents

Address to the readers

Original articles

Arterial hypertension

Shavarova E. K., Khomova I. A., Kobalava Zh. D., Kirpichnikova E. I., Ezhova N. E., Bazdyreva E. I.
High normal blood pressure and left ventricular structural and functional disorders in young adults

Ischemic heart disease and myocardial infarction

Tolpygina S. N., Zagrebelny A. V., Chernysheva M. I., Voronina V. P., Kutishenko N. P., Dmitrieva N. A., Lerman O. V., Lukina Yu. V., Blagodatskikh S. V., Lukyanov M. M., Okshina E. Yu., Parsadanyan N. E., Martsevich S. Yu., Drapkina O. M.
Long-term survival of patients after cerebrovascular accident with prior coronary artery disease: data from the outpatient stage of REGION-M registry

Epidemiology of cardiovascular diseases

Shapkina M. Yu., Mazdorova E. V., Avdeeva E. M., Shcherbakova L. V., Ryabikov A. N., Hubacek J. A., Bobak M., Malyutina S. K.
Changes in the prevalence of atrial fibrillation in the Russian population over a 13-year follow-up

Vilkov V. G., Shalnova S. A.
Thirty-year trends in the prevalence of cardiometabolic risk factors in the populations of the Russian Federation and the United States of America

Rehabilitation

Trubnikova O. A., Tarasova I. V., Kukhareva I. N., Temnikova T. B., Sosnina A. S., Syrova I. D., Kupriyanova D. S., Barbarash O. L.
Effectiveness of dual-task computerized cognitive training in the prevention of postoperative cognitive dysfunction in coronary bypass surgery

Clinic and pharmacotherapy

Blokhina A. V., Ershova A. I., Meshkov A. N., Akhmedzhanov N. M., Ivanova A. A., Guseinova K. A., Smetnev S. A., Litinskaya O. A., Boytsov S. A., Drapkina O. M.
Lipid-lowering therapy: modern possibilities and real clinical practice

Pevzner D. V., Rytova Yu. K., Merkulova I. A., Merkulov E. V.
Efficacy and safety of various antithrombotic regimens after left atrial appendage occlusion

Исследования, метаанализы, регистры

Абдуллаев И. А., Абасова С. В., Данильчук Л. Б., Шрамко В. А., Соколова Е. В., Коротких А. В., Жарова А. С., Кокая Р. В., Казанцев А. Н.

Сравнительные результаты открытой тромбэктомии и консервативной терапии у пациентов с острым тромбозом артерий нижних конечностей на фоне новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в госпитальном периоде наблюдения

Мнение по проблеме

Платонова Е. В., Федорова Е. Ю., Горбунов В. М.
Офисное артериальное давление: преодоление проблем диагностики и контроля лечения артериальной гипертензии

Клинический случай

Галывич А. С., Балеева Л. В., Галеева З. М., Сабирзянова А. А.

Эффективная медикаментозная коррекция факторов риска у пациента с ишемической болезнью сердца. Клинический случай

Обзоры литературы

Киселев А. Р., Араблинский Н. А., Миронов С. А., Уметов М. А., Бернс С. А., Явелов И. С., Драпкина О. М.

Физиологические и патофизиологические аспекты краткосрочной адаптации человека к условиям среднегорья

Зайнобидинов Ш. Ш., Хелимский Д. А., Баранов А. А., Бадоян А. Г., Крестьянинов О. В.

Современные аспекты диагностики и лечения пациентов со спонтанной диссекцией коронарных артерий

Research, metaanalyses, registers

Abdullaev I. A., Abasova S. V., Danilchuk L. B., Shramko V. A., Sokolova E. V., Korotkikh A. V., Zharova A. S., Kokaya R. V., Kazantsev A. N.

Comparative results of open thrombectomy and conservative therapy in patients with acute thrombosis of the arteries of the lower extremities against the background of novel coronavirus infection (COVID-19) in the hospital observation period

Opinion on a problem

Platonova E. V., Fedorova E. Yu., Gorbunov V. M.
Office blood pressure: overcoming the problems of diagnosis and control of arterial hypertension treatment

Clinical case

Galyavich A. S., Baleeva L. V., Galeeva Z. M., Sabirzyanova A. A.

Effective drug modification of risk factors in a patient with coronary artery disease: a case report

Literature reviews

Kiselev A. R., Arablinsky N. A., Mironov S. A., Umetov M. A., Berns S. A., Yavelov I. S., Drapkina O. M.

Physiological and pathophysiological aspects of short-term middle-altitude adaptation in humans

Zainobidinov Sh. Sh., Khelimsky D. A., Baranov A. A., Badoyan A. G., Krestyaninov O. V.

Modern aspects of diagnosis and treatment of patients with spontaneous coronary artery dissection



online

RUSSIA PREVENT 2022 КАРДИОЛОГИЯ

Приурочен ко Всемирному дню сердца



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.

Для участия в мероприятии
необходимо подать заявку
до 29.07.2022 г.

■ Информация о
мероприятии доступна
на сайте www.ropniz.ru

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 2022 года

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

Для участия в Форуме
необходимо подать заявку
до 15 сентября 2022 г.

Сроки подачи тезисов
в рамках Форума до
15 сентября 2022 г



Формат участия -
дистанционный

Ведущая идея форума «Традиции и инновации в подготовке врачей-терапевтов»

Основные направления Форума – теоретические основы, опыт по разработке и внедрению в учебный процесс методик преподавания дисциплин, практическая подготовка врачей, использование электронного обучения и дистанционных образовательных технологий в учебном процессе, методика симуляционного обучения в подготовке врачей-терапевтов, непрерывное профессиональное развитие врачей-терапевтов, в том числе:

I. Становление научно-педагогических школ терапии и профилактической медицины

- 1.1. Личность лидера в становлении научной школы.
- 1.2. Роль научно-образовательной среды в профессиональном развитии врача-терапевта.
- 1.3. Междисциплинарный подход в подготовке врачей-терапевтов.
- 1.4. Международное сотрудничество: лучшие практики в процессе подготовки врачей в области терапии и профилактической медицины.

II. Реализация научных идей в практике подготовки врачей-терапевтов

- 2.1. Качество подготовки врачей-терапевтов: критерии и технологии оценки.
- 2.2. Опыт и лучшие практики в подготовке врачей-терапевтов.
- 2.3. Индивидуальные образовательные траектории в профессиональном развитии врача-терапевта.
- 2.4. Дистанционные образовательные технологии и электронное обучение в образовательном процессе.
- 2.5. Симуляционные технологии в формировании компетенций врача-терапевта.

Регистрация: свободная для специалистов.

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

Научная программа Форума будет реализована в виде научных симпозиумов, «круглых столов», образовательных лекций, лекций «мастер-класс». Информация о мероприятии доступна на сайтах www.ropniz.ru и www.gnicpm.ru. Полная научная программа будет размещена за 1 месяц до начала мероприятия на сайтах www.ropniz.ru и www.gnicpm.ru.

Информация о мероприятии
доступна на сайте www.ropniz.ru





29
ОКТАБРЯ
2022

online

RUSSIA PREVENT 2022 НЕВРОЛОГИЯ

Приурочен ко Всемирному дню борьбы
с инсультом



Формат участия -
дистанционный



Основные темы мероприятия:

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

Для участия в мероприятии
необходимо подать заявку
до 30.09.2022 г.

■ Информация о
мероприятии доступна
на сайте www.ropniz.ru

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.



14
НОЯБРЯ
2022

online

RUSSIA PREVENT 2022 ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Приурочен ко Всемирному дню борьбы
с сахарным диабетом



Формат участия -
дистанционный



Для участия в мероприятии
необходимо подать заявку
до 30.09.2022 г.

■ Информация о
мероприятии доступна
на сайте www.ropniz.ru

Основные темы мероприятия:

- Развитие системы укрепления общественного здоровья в Российской Федерации;
- Эпидемиология заболеваний эндокринной системы в Российской Федерации.
- Регистры в эндокринологии;
- Всероссийская диспансеризация;
- Диспансерное наблюдение за пациентами с заболеваниями эндокринной системы;
- Особенности ведения пациентов с заболеваниями эндокринной системы после перенесенной COVID-инфекции;
- Методы индивидуальной и популяционной профилактики и коррекции факторов риска развития заболеваний эндокринной системы;
- Мультидисциплинарный подход и его особенности при ведении пациентов с заболеваниями/состояниями эндокринной системы и коморбидной патологии;
- Геномный анализ заболеваний эндокринной системы и его интеграция в повседневную практику врача ПМСП;
- Неотложные состояния в эндокринологии – тактика врача ПМСП;
- Орфанные заболевания в эндокринологии и тактика ведения в условиях ПМСП;
- Медико-социальная реабилитация при заболеваниях эндокринной системы в условиях ПМСП;
- Особенности ведения пожилых пациентов с заболеваниями эндокринной системы;
- Фундаментальные медицинские и биологические исследования в эндокринологии;
- 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.

Уважаемые читатели,

собранные в восьмом номере журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” статьи относятся к разным тематическим направлениям кардиологии, посвященным эпидемиологии, профилактике и изучению факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Авторы *Шаварова Е. К. и соавт.* изучали ассоциацию незначительного повышения артериального давления (АД) относительно оптимальных значений с риском развития поражения органов-мишеней у молодых лиц. Выявлены значимые отличия группы “оптимальное/нормальное” АД от группы пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и с высоким нормальным АД.

Платонова Е. В. и соавт. сравнили распространенный метод диагностики и контроля АГ — традиционное измерение офисного АД (ОАД) и метод автоматизированной регистрации ОАД (АОАД). Использование АОАД совместно с амбулаторными методами измерения приводит к сокращению сроков начала лечения пациентов со скрытой АГ, степень риска сердечно-сосудистых осложнений которых близка степени риска пациентов со стабильной АГ. Однако повсеместному внедрению АОАД препятствует высокая цена и недостаточность накопленных данных.

Абдуллаев И. А. и соавт. в своем сравнительном анализе изучали госпитальные результаты открытой тромбэктомии и консервативной терапии у пациентов с острым тромбозом артерий нижних конечностей на фоне COVID-19. Оба метода лечения оказались сопоставимы по частоте летальных исходов и ампутаций нижних конечностей.

Трубникова О. А. и соавт. оценили эффективность компьютеризированных когнитивных тренингов с использованием метода двойных задач в профилактике послеоперационных когнитивных нарушений у пациентов после коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. Метод двойных задач может быть дополни-



тельным профилактическим вмешательством при разработке персонализированного подхода к восстановлению когнитивных функций у кардиохирургических пациентов.

Толпыгина С. Н. и соавт. изучали двухлетнюю выживаемость и факторы, влияющие на нее, у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и имевших ишемическую болезнь сердца (ИБС) по данным амбулаторного этапа наблюдения регистра РЕГИОН-М. Смертность пациентов, перенесших ОНМК и имеющих ИБС, была достоверно выше, чем при отсутствии ИБС, при этом она была достоверно ниже среди пациентов, находившихся под наблюдением врачей в поликлинике в постгоспитальном периоде ОНМК.

В обзоре *Киселева А. Р. и соавт.* представлены современные данные о физиологических и патофизиологических аспектах краткосрочной адаптации организма здоровых лиц и пациентов с различными хроническими заболеваниями к условиям среднегорья.

Приятного чтения,
Главный редактор,
д.м.н., профессор, академик РАН
Драпкина Оксана Михайловна

Высокое нормальное артериальное давление и структурно-функциональные нарушения миокарда левого желудочка у лиц молодого возраста

Шаварова Е.К.^{1,2}, Хомова И.А.¹, Кобалава Ж.Д.¹, Кирпичникова Е.И.³, Ежова Н.Е.^{1,2}, Баздырева Е.И.²

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». Москва; ²ГБУЗ «ТКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ». Москва; ³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Изучение ассоциаций незначительного повышения артериального давления (АД) относительно оптимальных значений с риском развития поражения органов-мишеней у молодых лиц.

Материал и методы. При диспансеризации лиц в возрасте 18-45 лет (n=987) выявлено, что у 173 из них клиническое АД соответствовало высокому нормальному уровню или артериальной гипертензии (АГ). Если подтверждалась АГ при клиническом измерении АД и/или по данным суточного мониторирования АД (СМАД) (n=127), выполняли эхокардиографию (GE Healthcare Vivid 9, с использованием EchoPAC Software), измеряли уровень креатинина, определяли соотношение альбумин/креатинин в разовой моче.

Результаты. Включены обследованные в возрасте 23 [21; 25] лет, медиана офисного систолического АД (САД) — 129 [121; 137] мм рт.ст., среднее диастолическое АД (ДАД) — 75±12 мм рт.ст. Шанс выявления нарушения геометрии левого желудочка (ЛЖ) был в 3,3 раза выше в группе высокого нормального АД (95% доверительный интервал (ДИ): 1,06-6,28) (p=0,02), и в 10,7 раз выше в группе АГ (95% ДИ: 2,32-16,49) (p=0,04) по сравнению с группой «оптимальное/нормальное» АД. При многофакторном анализе независимость ассоциаций с индексом массы миокарда ЛЖ подтверждена лишь для среднесуточного ДАД, индексированного объема левого предсердия и отношения пиковой скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к среднему септальной и латеральной пиковой ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана.

Заключение. У лиц молодого возраста частота поражения органов-мишеней сопоставима в группах высокого нормального АД и АГ, при этом выявлены значимые отличия группы «оптимальное/нормальное» АД от группы пациентов с АГ и с высоким нормальным АД. Выявлена независимая ассоциация повышенного индекса массы миокарда ЛЖ со среднесуточным уровнем ДАД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, поражение органов-мишеней, молодые.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (грант 20-315-90119).

Поступила 04/05-2022

Рецензия получена 27/05-2022

Принята к публикации 07/07-2022



Для цитирования: Шаварова Е.К., Хомова И.А., Кобалава Ж.Д., Кирпичникова Е.И., Ежова Н.Е., Баздырева Е.И. Высокое нормальное артериальное давление и структурно-функциональные нарушения миокарда левого желудочка у лиц молодого возраста. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(8):3282. doi:10.15829/1728-8800-2022-3282. EDN TNKEER

High normal blood pressure and left ventricular structural and functional disorders in young adults

Shavarova E. K.^{1,2}, Khomova I. A.¹, Kobalava Zh. D.¹, Kirpichnikova E. I.³, Ezhova N. E.^{1,2}, Bazdyreva E. I.²

¹Peoples' Friendship University of Russia. Moscow; ²V. V. Vinogradov City Clinical Hospital, Moscow; ³Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow, Russia

Aim. To evaluate the association of a high normal blood pressure (BP) with the risk of early hypertension-mediated organ damage (HMOD) in young adults.

Material and methods. Medical screening of population aged 18-45 years (n=987) revealed that in 173 persons, office BP corresponded to a high normal level or hypertension (HTN). Echocardiography (GE

Healthcare Vivid 9, using EchoPAC Software) was performed when HTN was confirmed by office BP measurement and/or according to 24-hour ambulatory BP monitoring (ABPM) (n=127). In addition, creatinine and albumin-to-creatinine ratio in spot urine were measured.

Results. The median age was 23 [21; 25] years. The median systolic (SBP) and diastolic BP (DBP) was 129 [121; 137] and 75±12 mm Hg,

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: alisheva@rambler.ru

Тел.: +7 (915) 178-64-55

[Шаварова Е. К.* — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева, врач-кардиолог КДО ПМУ, ORCID: 0000-0002-9503-9236, Хомова И. А. — аспирант кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева, ORCID: 0000-0002-8121-9965, Кобалава Ж. Д. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева, ORCID: 0000-0002-5873-1768, Кирпичникова Е. И. — клинический ординатор кафедры факультетской хирургии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-5669-9899, Ежова Н. Е. — аспирант кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева, врач-терапевт отделения терапии, ORCID: 0000-0003-4382-1397, Баздырева Е. И. — врач отделения функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-5937-3042].

respectively. The detection rate of LV geometry abnormalities was 3,3 times higher in the high normal BP group [95% CI, 1,06-6,28, $p=0,02$], and 10,7 times higher in the HTN group [95% CI, 2,32-16,49, $p=0,04$] compared with the optimal-normal BP group. In a multivariate analysis, the independence of associations with the LV mass index (LVMI) was confirmed only for the mean nighttime DBP, left atrial volume index, and the ratio of LV peak early diastolic velocity to the average septal and lateral peak early diastolic mitral annular velocity.

Conclusion. In young people, the prevalence of HMOD is comparable in the groups with high normal BP and HTN, while significant differences were found between the group with optimal+normal BP levels and patients with HTN and high normal BP. An independent association of elevated LVMI with mean nighttime DBP was found.

Keywords: hypertension, hypertension-mediated organ damage, young adults.

Relationships and Activities. The study was carried out with the financial support of the RFBR (grant 20-315-90119).

Shavarova E. K. * ORCID: 0000-0002-9503-9236, Khomova I. A. ORCID: 0000-0002-8121-9965, Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0002-5873-1768, Kirpichnikova E. I. ORCID: 0000-0002-5669-9899, Ezhova N. E. ORCID: 0000-0003-4382-1397, Bazdyreva E. I. ORCID: 0000-0002-5937-3042.

*Corresponding author:
alisheva@rambler.ru

Received: 04/05-2022

Revision Received: 27/05-2022

Accepted: 07/07-2022

For citation: Shavarova E. K., Khomova I. A., Kobalava Zh. D., Kirpichnikova E. I., Ezhova N. E., Bazdyreva E. I. High normal blood pressure and left ventricular structural and functional disorders in young adults. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(8):3282. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3282. EDN TNKEER

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ГПД — глобальная продольная деформация, ДАД — диастолическое АД, ДД — диастолическая дисфункция, ДИ — доверительный интервал, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП — индексированный объем левого предсердия, ЛЖ — левый желудочек, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, ОТ/ОБ — отношение ОТ к ОБ, ОТС — относительная толщина стенок, ПД — пульсовое давление, ПОМ — поражение органов-мишеней, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, САД — систолическое АД, СМАД — суточное мониторирование АД, ССС — сердечно-сосудистое(ые) событие(я), ТЗСЛЖ — толщина задней стенки ЛЖ, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ФВ — фракция выброса, Е/е' — отношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к среднему септальной и латеральной пиковой ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана, IVRT — время изоволюмического расслабления левого желудочка.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Существует линейная взаимосвязь артериального давления (АД) с риском сердечно-сосудистых событий, а также доказательства улучшения прогноза у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) при интенсивном контроле АД.

Что добавляют результаты исследования?

- В популяции молодых лиц с высоким нормальным АД высока распространенность концентрического ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), а также доклинического снижения систолической функции ЛЖ, оцененной по его глобальной продольной деформации при сохранении фракции выброса ЛЖ. Независимым предиктором повышения индекса массы миокарда ЛЖ является средненочной уровень диастолического АД.
- Молодые люди с оптимальным/нормальным уровнем АД значительно отличаются по параметрам, характеризующим поражения органов-мишеней, как от пациентов группы АГ, так и от лиц с высоким нормальным АД; при этом значимых различий по распространенности поражения органов-мишеней между группами высокого нормального АД и АГ не выявлено.

Key messages

What is already known about the subject?

- There is a linear relationship of blood pressure (BP) with the risk of cardiovascular events, as well as evidence of improved prognosis in hypertensive (HTN) patients with intensive BP control.

What might this study add?

- In the population of young adults with high normal BP, there is a high prevalence of concentric left ventricular (LV) remodeling, as well as preclinical LV systolic dysfunction, assessed by its global longitudinal strain while maintaining LV ejection fraction. An independent predictor of an increase in LV mass index is the mean nighttime diastolic BP.
- Young adults with optimal/normal BP levels differ significantly in terms of hypertension-mediated organ damage parameters, both from patients in the HTN group and high normal BP groups. At the same time, there were no significant differences in the prevalence of hypertension-mediated organ damage between the groups of high normal BP and HTN.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания и их осложнения приводят к 18 млн смертей в год в мире, что составляет около трети от общего числа смертей [1]. Артериальная гипертония (АГ) признана ос-

новным модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, при этом в мировом экспертном сообществе ведется серьезная полемика относительно определения пороговых значений для диагностики АГ: традиционный уровень арте-

риального давления (АД), равный 140/90 мм рт.ст. и принятый Европейским обществом кардиологов (ESC — European Society of Cardiology) [2, 3], оспаривается экспертами Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации изучения заболеваний сердца (ACC/АНА — American College of Cardiology/American Heart Association), которые в 2017г [4] утвердили более низкий порог АД, равный 130/80 мм рт.ст. Снижение отрезной точки диагностики АГ на 10 мм рт.ст. основано на линейной взаимосвязи АД и риска сердечно-сосудистых событий (ССС), продемонстрированной в многочисленных исследованиях, а также на наличии доказательств улучшения прогноза у пациентов с АГ при интенсивном контроле АД [2, 3, 5]. После введения критериев ACC/АНА показатели заболеваемости АГ увеличились с 32 до 46% в США, с 25 до 50% в Китае, с 36 до 58% в Японии, с 29 до 43% в Индии и с 30 до 50% в Южной Корее [6], причем наибольшие изменения были отмечены для лиц молодого возраста: частота диагностики АГ у мужчин выросла втрое, а у женщин — вдвое [6]. Требуется дальнейшего изучения обоснованность реклассификации лиц с высоким нормальным АД в категорию лиц с АГ, а, следовательно, и более раннего начала медикаментозной терапии, особенно в популяции молодых.

Между тем ССС обычно развиваются после 50 лет у мужчин и после 60 лет у женщин и редки среди молодых, поэтому оценка прогностической ценности факторов риска, выявленных в молодом возрасте, требует периода наблюдения в несколько десятков лет и большого объема выборок [1, 7, 8]. В связи с этим исследования ассоциаций повышенного АД с риском ССС у молодых ограничены единичными обсервационными наблюдениями [9, 10], а клинические подходы, ценность которых подтверждена в рандомизированных клинических исследованиях для пациентов >55 лет, экстраполируются на категорию молодых лиц. Таким образом, актуальной научной задачей представляется изучение связи степени повышения АД с развитием субклинических изменений сердечно-сосудистой системы, как суррогатных маркеров повышенного сердечно-сосудистого риска именно среди молодых лиц. Цель исследования — изучение ассоциаций незначительного повышения АД относительно оптимальных значений с риском развития ранних поражений органов-мишеней (ПОМ) в когорте молодых лиц.

Материал и методы

Исследование выполнялось на базе медицинского центра РУДН и ГКБ им. В.В. Виноградова. В рамках диспансеризации студентов и сотрудников в возрасте от 18 до 45 лет проводили измерение офисного АД. Обследованы 987 человек, у 173 лиц клиническое АД соот-

ветствовало высокому нормальному уровню, или АГ, из них 142 человека согласились продолжить обследование в рамках исследования и подписали информированное согласие на участие в нем; им выполнено суточное мониторирование АД (СМАД), при этом у 15 выявлена гипертония “белого халата” и они в дальнейшем наблюдение не включались. Полный спектр лабораторно-инструментальных обследований проведен 127 пациентам с неосложненной гипертонической болезнью, диагностированной при клиническом измерении АД и/или по данным СМАД. Критериями включения были: клиническое АД $\geq 130/80$ мм рт.ст. и/или среднесуточное АД $\geq 130/80$ мм рт.ст. и/или средненочное АД $\geq 135/85$ мм рт.ст. и/или средненочное АД $\geq 120/70$ мм рт.ст. по результатам СМАД. К критериям невключения отнесены прием антигипертензивных препаратов в течение 4 нед. до включения в исследование, наличие в анамнезе ССС (инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия, инсульт, госпитализация в связи с сердечной недостаточностью); фибрилляция предсердий; скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин при расчете по формуле СКД-ЕП; любые формы вторичной АГ; гипертония “белого халата”; обострение/декомпенсация хронических заболеваний; сахарный диабет 2 типа; ампутация конечностей; профессиональные занятия любым видом спорта в прошлом или настоящем. Проведение исследования одобрено Этическим Комитетом РУДН.

У всех пациентов проводили сбор анамнестических, демографических, антропометрических данных, в т.ч. анализировали употребление соли, фастфуда, алкоголя.

При регистрации антропометрических данных в соответствии со стандартной методикой физического осмотра с применением медицинского ростомера, электронных напольных весов и сантиметровой ленты измеряли рост, масса тела, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), отношение ОТ к ОБ, отношение ОТ к росту.

Измерение клинического АД проводили осциллометрическим методом после 5-минутного отдыха в положении сидя трижды на обеих руках. В анализ включили среднее арифметическое 2-го и 3-го измерений, полученных на руке с более высоким АД. СМАД проводили в рабочий день в течение 24 ч с помощью прибора BPLab® с технологией Vasotens® (Petr Telegin Company, Нижний Новгород, РФ). Были учтены следующие характеристики АД: среднесуточное периферическое систолическое АД (САД)/диастолическое АД (ДАД)/пульсовое давление (ПД), средненочное периферическое САД/ДАД/ПД, среднесуточное аортальное САД/ДАД/ПД, средненочное аортальное САД/ДАД/ПД. Монитор АД устанавливался между 8.00 и 10.00 ч утра, АД измерялось автоматически с 15-минутным интервалом в дневное (с 6:00 до 23:00) и с 30-минутным интервалом в ночное время (с 22:00 до 6:00), в анализ включались данные СМАД, если доля успешных измерений была >70%, имелось не <20 дневных и не <7 ночных измерений.

Эхокардиография была выполнена на аппарате GE Healthcare Vivid 9 в режимах 2D, М- и Доплеровском режимах. Анализ изображений проводили с использованием программного обеспечения EchoPAC Software (Version 1.13). Были зарегистрированы следующие показатели: конечно-диастолический объем левого желудочка (ЛЖ),

Таблица 1

Клинико-демографические характеристики пациентов в зависимости от категории АД (ESC, 2018)

Признак	Оптимальное АД (n=26)	Нормальное АД (n=38)	Высокое нормальное АД (n=38)	АГ (n=25)	p
Возраст, лет	22 [21; 24]	22 [20; 24]	24 [22; 29]	23 [21; 36]	нд
Женщины, n (%)	15 (57,7%)	2 (0,5%)	5 (13,2%)	2 (8%)	
ИМТ, кг/м ²	22,3 [20,9; 27,8]	25,0 [22,8; 28,8]	25,0 [22,3; 29,2]	25,5 [21,9; 28,3]	нд
ОТ, см	78,0 [67,5; 95,5]	88,6 [80,8; 94,0]	88,6 [83,8; 98,5]	88,6 [76,0; 100,0]	нд
ОБ, см	100,5 [90,5; 108,0]	99,5 [95,8; 104,0]	100,5 [94,0; 106,0]	100,5 [97,0; 107,0]	нд
ОТ/ОБ	0,83 [0,76; 0,87]	0,88 [0,83; 0,92]	0,90 [0,88; 0,97]	0,88 [0,80; 0,91]	<0,000
ОТ/рост	0,46 [0,41; 0,54]	0,49 [0,46; 0,52]	0,49 [0,46; 0,56]	0,48 [0,43; 0,55]	нд
САДкл, мм рт.ст.	112,8 [108,8; 117,6]	125,5 [122,9; 127,0]	133,8 [131,8; 137,0]	148,0 [144,5; 157,8]	<0,000
ДАДкл, мм рт.ст.	66,8±5,7	71,3±8,0	75,9±7,2	90,5±13,0	<0,001
ПДкл, мм рт.ст.	46,1±6,8	53,4±8,7	57,7±8,3	61,4±10,4	<0,001
Пульс, уд./мин	80,9±10,9	80,4±14,2	82,8±16,9	84,8±13,5	нд
САД 24ч, мм рт.ст.	120,5 [113,0; 124,3]	128,0 [126,0; 133,3]	131,0 [124,8; 140,0]	144,0 [138,0; 160,0]	<0,000
ДАД 24ч, мм рт.ст.	74,5 [70,8; 79,0]	75,0 [70,8; 79,3]	75,0 [71,8; 82,5]	95,0 [82,0; 99,0]	<0,000
САДао	108,0 [103,0; 113,5]	118,0 [112,5; 120,4]	120,4 [117,0; 130,0]	132,0 [124,0; 149,0]	<0,000
ДАДао	68,5 [64,8; 72,9]	69,5 [64,0; 74,0]	72,9 [66,5; 78,3]	79,0 [70,0; 99,0]	<0,000
ПДао	40,0 [32,8; 48,9]	48,3 [41,8; 53,0]	48,6 [44,0; 53,3]	50,0 [43,0; 61,0]	0,016

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАДао — среднесуточное аортальное ДАД, ДАДкл — клиническое ДАД, ДАД 24ч — среднесуточное ДАД, ИМТ — индекс массы тела, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, ОТ/ОБ — отношение ОТ к ОБ, САДао — среднесуточное аортальное САД, САДкл — клиническое САД, САД 24ч — среднесуточное САД, ПДао — среднесуточное аортальное ПД, ПДкл — клиническое ПД, нд — недостоверно.

конечно-систолический объем ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), индекс объема левого предсердия (ИОЛП), фракция выброса (ФВ) ЛЖ, характеристики трансмитрального кровотока: пиковая скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ (Е), пиковая скорость позднего наполнения ЛЖ (А), соотношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к пиковой скорости позднего наполнения ЛЖ (Е/А), время замедления раннего диастолического наполнения (DT) ЛЖ, время изоволюмического расслабления (IVRT) ЛЖ, септальная и латеральная пиковая ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана и их арифметическое среднее (е'), Е/е' (отношение Е к среднему е'). Масса миокарда ЛЖ рассчитывалась по формуле Devereux, оценка наличия гипертрофии или ремоделирования ЛЖ выполнялась согласно действующим рекомендациям [2, 3]. С целью выявления наличия диастолической дисфункции (ДД) применяли критерии ASE/EACVI (2016). С помощью методики 2D-speckle tracking были получены характеристики деформации ЛЖ, включая глобальную продольную деформацию (ГПД) ЛЖ.

Забор венозной крови в количестве 15 мл производился натошак путем венепункции. Концентрации калия, натрия, магния, креатинина, глюкозы, общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности, триглицеридов, мочевой кислоты, инсулина сыворотки, а также отношение альбумин/креатинин в моче определены автоматическим биохимическим анализатором. Результаты изучения взаимосвязей метаболических параметров со структурными и функциональными изменениями миокарда, выполненные в рамках данной работы, опубликованы ранее [11].

Статистический анализ. Статистический анализ проведен в программе Statistical Package for Social Sciences software (IBM® SPSS® Statistics, Version 27). С целью оценки нормальности распределения применяли тест Колмогорова-Смирнова. Количественные переменные, отвечающие критериям нормального распределения, представлены в виде среднего $\pm$ стандартного отклонения ($M \pm SD$). Для описания количественных переменных при распределении, отличным от нормального, использовали медиану (Me) и интерквартильный размах [Q25; Q75]. Для сравнения количественных переменных в двух группах применяли t-тест Стьюдента и U-критерий Манна-Уитни при нормальном и отличном от нормального распределения признаков, соответственно. При сравнении количественных переменных в ≥ 3 группах использовали ANOVA или критерий Краскела-Воллиса в зависимости от вида распределения. Для межгрупповых сравнений применяли поправку Бонферрони или тест Тьюки. Различия частот категориальных переменных в группах оценивали с помощью критерия χ^2 и точного теста Фишера. Корреляционный анализ проведен с расчетом коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена (последний рассчитывали при ненормальном распределении хотя бы одной из переменных). Для установления зависимости структурно-функциональных характеристик ЛЖ от клинических переменных использовали пошаговый множественный регрессионный анализ. Во всех видах анализа статистически значимым считалось р-значение $< 0,05$.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика обследованной группы: медиана возраста обследованных составила 23 [21; 25] года, 103 человека (81,1%) были

Таблица 2

Структурно-функциональные характеристики миокарда и рСКФ у пациентов молодого возраста в зависимости от категории АД (при объединении групп оптимального и нормального АД) (ESC, 2018)

Признак	Оптимальное или нормальное АД (n=64)	Высокое нормальное АД (n=38)	АГ (n=25)	p
рСКФ (СКД-EPI), мл/мин/1,73 м ²	106,3 [102,7; 120,8]	102,2 [88,9; 108,4]	96,9 [84,5; 104,9]	<0,001
ТМЖП, см	0,9 [0,8; 1,0]	1,0 [0,9; 1,1]	1,0 [0,9; 1,2]	0,009
ТЗСЛЖ, см	0,9 [0,8; 1,0]	1,0 [1,0; 1,1]	1,0 [1,0; 1,15]	<0,001
ИММЛЖ, г/м ²	80,8 [69,1; 87,3]	87,2 [78,5; 99,4]	92,3 [85,2; 107,6]	<0,001
ИОЛП, мл	21,2 [18,9; 24,7]	23,3 [16,6; 26,6]	23,5 [21,0; 26,9]	нд
ОТС	0,39 [0,34; 0,42]	0,42 [0,39; 0,47]	0,44 [0,37; 0,47]	<0,001
ГПД ЛЖ, %	-20,1 [-21,3; -18,9]	-20,2 [-20,9; -19,4]	-19,5 [-20,1; -18,5]	нд
КДО, мл	89,9 [77,0; 96,3]	89,0 [75,8; 104,5]	91,0 [83,0; 104,0]	нд
КСО, мл	34,5 [28,3; 38,0]	35,0 [29,8; 43,3]	36,8 [31,0; 44,0]	нд
Е/А	1,8 [1,5; 2,2]	1,6 [1,3; 1,9]	1,7 [1,4; 1,9]	нд
IVRT, мс	78,0 [71,0; 84,0]	78,0 [73,6; 88,0]	78,0 [76,0; 84,0]	нд
Е/е'	6,8 [5,9; 7,9]	7,3 [5,8; 8,7]	7,4 [6,3; 8,4]	нд
TRmax, м/с	1,9 [1,8; 2,1]	1,9 [1,7; 2,1]	2,0 [1,8; 2,3]	нд
Нормальная геометрия ЛЖ	47 (73,4%)	18 (47,4%)	9 (36,0%)	0,001
Концентрическое ремоделирование ЛЖ	15 (23,4%)	17 (44,7%)	13 (52,0%)	0,014
Концентрическая ГЛЖ	1 (1,6%)	2 (5,3%)	3 (12,0%)	нд
Эксцентрическая ГЛЖ	1 (1,6%)	1 (2,6%)	0	нд

Примечание: АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ГПД — глобальная продольная деформация, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП — индексированный объем левого предсердия, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, нд — недостоверно, ОТС — относительная толщина стенок, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки ЛЖ, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, Е/А — соотношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к пиковой скорости позднего наполнения ЛЖ, Е/е' — отношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к среднему септальной и латеральной пиковой ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана, IVRT — время изоволюмического расслабления левого желудочка, TRmax — максимальная трикуспидальная регургитация.

мужского пола. Медиана длительности АГ составила 2 [1; 4] года. Пациентов европеоидной расы было 115 человек (90,6%), негроидной — 5 (3,9%), монголоидной — 6 (4,7%), латиноамериканцы — 1 (0,8%). Более трети пациентов курили — 44 (34,6%), 52 (40,9%) периодически употребляли алкоголь, 61 (48,0%) — часто фастфуд и избыточное количество соли.

При измерении офисного АД медиана САД составила 129 [121; 137] мм рт.ст., среднее ДАД — 75±12 мм рт.ст. При СМАД были зарегистрированы среднесуточные цифры САД — 130 [124; 139] мм рт.ст., ДАД — 76 [72; 84] мм рт.ст. Признаки ремоделирования ЛЖ обнаружены у 53 (41,7%) обследованных, при этом преобладало выявление концентрического ремоделирования у 45 (35%), концентрическая гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) диагностирована у 6 (5%) человек, эксцентрическая ГЛЖ у 2 (2%) человек.

С целью оценки функциональных нарушений ЛЖ определяли ГПД ЛЖ. Доклиническое снижение систолической функции ЛЖ при нормальных значениях ФВ ЛЖ наблюдалось у 15 (12%) лиц молодого возраста с АГ и предгипертонией.

По результатам офисного измерения АД пациенты были разделены на группы по уровню АД, со-

гласно классификации (ESC, 2018). В группу оптимального АД (<120/<80 мм рт.ст.) вошли 26 (20,5%) человек, нормального (120-129/80-84 мм рт.ст.) — 38 (29,9%) человек, высокого нормального АД (130-139/85-89 мм рт.ст.) — 38 (29,9%) человек и в группу АГ (>140/90 мм рт.ст.) — 25 (19,7%).

В полученных подгруппах проведено сравнение клинико-демографических, антропометрических характеристик, результатов лабораторных методов обследования и показателей структурно-функционального состояния миокарда. Статистически значимых различий половозрастной структуры подгрупп, ФВ ЛЖ выявлено не было. При сравнении групп, относящихся к различным категориям АД, наблюдались различия в ОТ/ОБ (p<0,001), расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) (p<0,001), ТМЖП (p<0,001), ТЗСЛЖ (p<0,001), ИММЛЖ (p<0,001) и относительной толщины стенок (ОТС) (p<0,001) (таблица 1).

Проанализированы различия частоты ПОМ и выявлено, что по ТМЖП различались группы оптимального и нормального АД (p<0,001), оптимального АД и АГ (p<0,001) и группы оптимального и высокого нормального АД (p<0,001), по ТЗСЛЖ различались группы оптимального и нор-

Таблица 3

Взаимосвязи ИММЛЖ с клинико-демографическими, гемодинамическими характеристиками и параметрами диастолической функции ЛЖ

	Корреляционный анализ		Многофакторный регрессионный анализ	
	г	р	β	р
Возраст	0,274	0,009	-	-
ИМТ	0,357	0,001	-	-
рСКФ	-0,232	0,038	-	-
САД _{кл}	0,473	0,0001	-	-
ДАД _{кл}	0,432	0,0001	-	-
САД _{24ч}	0,446	0,0001	-	-
ДАД _{24ч}	0,326	0,002	-	-
САД _{дн}	0,395	0,0001	-	-
ДАД _{дн}	0,324	0,0001	-	-
САД _н	0,373	0,001	0,28	0,004
ДАД _н	0,276	0,01	-	-
САД _{ао}	0,233	0,03	-	-
ИОЛП	0,438	0,0001	0,35	0,0001
А	0,298	0,005	-	-
Е/е'	0,490	0,0001	0,33	0,001
е'	-0,298	0,005	-	-

Примечание: ДАД_{дн} — средненежное ДАД, ДАД_{кл} — клиническое ДАД, ДАД_н — средненочное ДАД, ДАД_{24ч} — среднесуточное ДАД, ИМТ — индекс массы тела, ИОЛП — индексированный объем левого предсердия, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, САД_{ао} — среднесуточное аортальное САД, САД_{дн} — средненежное САД, САД_{кл} — клиническое САД, САД_н — средненочное САД, САД_{24ч} — среднесуточное САД, Е/е' — отношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к среднему септальной и латеральной пиковой ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана.

мального АД ($p=0,002$), оптимального АД и АГ ($p=0,001$), группы нормального АД и АГ ($p=0,044$), а также группы оптимального и высокого нормального АД ($p<0,001$), по ИММЛЖ различались группы оптимального и нормального АД ($p=0,004$), оптимального АД и АГ ($p=0,006$), группы нормального АД и АГ ($p=0,01$) и группы оптимального и высокого нормального АД ($p=0,001$), по ОТС различались группы оптимального АД и нормального ($p=0,008$), оптимального АД и АГ ($p=0,022$), группы оптимального и высокого нормального АД ($p<0,001$). При сравнении рСКФ обнаружены достоверные различия между группами оптимального и нормального АД ($p=0,02$), нормального АД и АГ ($p=0,007$), а также группами оптимального и высокого нормального АД ($p=0,001$).

Для дальнейшего анализа группы оптимального и нормального АД были объединены (таблица 2). При сравнении 3-х групп между собой получили следующие результаты: группы различались по ОТ/ОБ ($p=0,005$), уровню рСКФ ($p<0,001$), ТМЖП ($p=0,009$), ТЗСЛЖ ($p<0,001$), ИММЛЖ ($p=0,001$), ОТС ($p=0,003$).

Частота гипертрофии ЛЖ в группах была относительно низкой, с тенденцией к увеличению в группе АГ (таблица 2), однако концентрическое ремоделирование ЛЖ достоверно чаще выявляли в группе с высоким нормальным и в группе с АГ по сравнению с группой с оптимальным/нормальным АД. Реже всего нарушение геометрии ЛЖ встре-

чалось в группе оптимального/нормального АД (23%), и чаще в группах высокого нормального АД (45%) и АГ (52%) ($p=0,014$).

По показателям ПОМ наблюдались различия по ТМЖП в группах оптимального/нормального АД и АГ ($p=0,013$) и группах оптимального/нормального АД и высокого нормального АД ($p<0,001$), по ТЗСЛЖ различались группы оптимального/нормального АД и АГ ($p=0,001$), группы оптимального/нормального АД и высокого нормального АД ($p=0,02$), по ИММЛЖ выявлены различия между группами оптимального/нормального АД и АГ ($p<0,001$), группами оптимального/нормального АД и высокого нормального АД ($p<0,001$), по ОТС различались группы оптимального/нормального АД и АГ ($p=0,005$), группы оптимального/нормального АД и высокого нормального АД ($p<0,001$), по уровню рСКФ — группы оптимального/нормального АД и АГ ($p=0,01$) и группы оптимального/нормального АД и высокого нормального АД ($p<0,001$).

Обнаружено, что шанс выявления нарушения геометрии ЛЖ в 3,3 раза выше в группе высокого нормального АД (95% доверительный интервал (ДИ): 1,06-6,28) ($p=0,02$), и в 10,7 раз выше в группе АГ (95% ДИ: 2,32-16,49) ($p=0,04$) по сравнению с группой оптимального/нормального АД.

При корреляционном анализе выявлены взаимосвязи ИММЛЖ с возрастом, индексом массы тела, клиническими САД и ДАД, среднесуточны-

ми САД и ДАД, среднедневными и средненочными САД и ДАД, а также ИОЛП, А, e' , отношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к среднему септальной и латеральной пиковой ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (E/e'), рСКФ. С целью оценки вклада антропометрических, гемодинамических факторов в нарушение геометрии ЛЖ был проведен ступенчатый многофакторный регрессионный анализ, независимость ассоциаций с ИММЛЖ подтверждена лишь для средненочного ДАД, ИОЛП и E/e' (таблица 3).

При анализе функциональных нарушений ЛЖ ни у кого из пациентов не была диагностирована ДД ЛЖ в соответствии с критериями ASE/EACVI (American Society of Echocardiography/European Association of CardioVascular Imaging), 2016. У 3 человек выявлены 2 критерия ДД из 4, а именно: сочетание снижения латеральной или септальной e' с повышением среднего $E/e' > 14$ у 2 обследуемых и снижение латеральной e' в сочетании с увеличением ИОЛП у 1 пациента, и у 11 — 1 критерий: у 10 обнаружено снижение латеральной или септальной e' , у 1 — изолированное повышение ИОЛП. Ни у кого из обследуемых не отмечалось повышение пиковой скорости трикуспидальной регургитации $> 2,8$ м/с. Медиана IVRT в выборке составила 78,0 [74,0; 87,0] мс. У 28% человек значения IVRT находились за пределами 95% ДИ для возрастной группы 21–40 лет, иными словами, превышали 83 мс.

Обсуждение

Суммарный сердечно-сосудистый риск начинает увеличиваться уже при АД $> 130/80$ мм рт.ст., т.е. согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов/Европейского общества по АД при высоком нормальном уровне АД [2]. Очередное подтверждение клинической значимости высокого нормального АД получено в исследовании PAMELA (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni), в котором при 10-летнем наблюдении продемонстрирована его связь с последующим развитием ГЛЖ [12]. Авторы подчеркивают важность раннего выявления предгипертонии как состояния, связанного с неблагоприятным профилем сердечно-сосудистого риска и высокой распространенностью метаболических нарушений, а, следовательно, ключевой роли в развитии АД и ассоциированных с ней ПОМ. Убедительно доказана и высокая частота трансформации предгипертонии в АД, в частности, у 26% лиц с предгипертонией в течение 2 лет развилась АД [13].

ГЛЖ ассоциирована с повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также смертности от сердечно-сосудистых причин у пациентов с АД, причем ухудшает прогноз наличие концентрического ремоделирования ЛЖ. Перегрузка ЛЖ давлением существует уже при высоком

нормальном АД, приводя к нарушению геометрии ЛЖ, функциональным сдвигам и электрической нестабильности миокарда [14, 15].

Среди молодых пациентов в нашей выборке ГЛЖ встречалась не часто, однако признаки концентрического ремоделирования отмечены более чем у трети пациентов. В настоящем исследовании подтверждена отчетливая связь увеличения частоты развития нарушения геометрии ЛЖ у молодых лиц с более высокими значениями АД. В частности, наблюдалось увеличение значений ИММЛЖ, ОТС и других показателей по мере повышения АД у обследованных. Особенный интерес представляет сопоставимость выявления ремоделирования миокарда ЛЖ в группах высокого нормального АД и АД, при достоверно более низких значениях параметров, характеризующих изменения геометрии ЛЖ, в группах оптимального и нормального АД.

Известно, что ГЛЖ служит основной причиной нарушения диастолической функции, дилатации левого предсердия и развития “гипертонического сердца” [16]. Данных о влиянии предгипертонии на развитие ДД ЛЖ немного, тем не менее, существуют доказательства связи предгипертонического уровня АД с нарушением релаксации миокарда [17]. В настоящей работе нарушения диастолической функции ЛЖ по критериям ASE/EACVI (2016) не было выявлено ни у одного из пациентов, что может быть связано с невысокой давностью АД и молодым возрастом обследованных. При этом субклиническое снижение систолической функции ЛЖ при нормальных значениях ФВ ЛЖ наблюдалось у 12% лиц молодого возраста с АД и предгипертонией. Таким образом, у десятой части обследованных снижение ПД ЛЖ обнаружено при отсутствии убедительных критериев ДД, что может косвенно подтверждать тезис о том, что систолическая дисфункция ЛЖ может предшествовать ДД, а поиск наилучшего инструмента для обнаружения ее доклинических стадий требует дальнейших исследований.

У обследованных в настоящей работе лиц молодого возраста выявлена статистически значимая связь снижения рСКФ по мере увеличения АД, что может свидетельствовать о влиянии не только АД, но и незначительного повышения АД относительно оптимальных значений на функцию почек. Хотя тенденции носят у обследованных преклинический характер, эти данные могут иметь значение для определения тактики дальнейшего ведения таких пациентов. Среди 2,3 млн обследованных 16–19 лет частота развития хронической болезни почек в течение жизни была значимо выше в группе с более высоким АД ($123/77 \pm 8/6$ мм рт.ст.) [18].

Заключение

У лиц молодого возраста с высоким нормальным АД регистрируется высокая частота субклинического

поражения ЛЖ. В популяции молодых людей с оптимальным/нормальным уровнем АД параметры, характеризующие ПОМ, существенно отличаются от тех же характеристик как у пациентов группы АГ, так и у лиц с высоким нормальным АД. Функция почек и геометрия ЛЖ достоверно различаются у молодых людей с высоким нормальным и нормальным АД, в связи с чем повышение АД $\geq 130/80$ мм рт.ст. может считаться достаточным поводом для проведения дополнительного обследования, направленного на выявление ПОМ в данной популяции.

При этом значимых различий по распространенности ПОМ между группами высокого нормального АД и АГ не выявлено, что свидетельствует

о схожей частоте ПОМ в этих группах. Данные наблюдения могут служить дополнительным аргументом в пользу снижения диагностического порога АГ.

Развитие ГЛЖ взаимосвязано как с САД, ДАД, измеренными в клинике, так и при амбулаторном мониторинговании, однако независимым маркером повышения ИММЛЖ является лишь средненочной уровень ДАД. Это подтверждает высокую ценность методики СМАД, позволяющей диагностировать многообразие фенотипов АГ, включая изолированную ночную АГ.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (грант 20-315-90119).

Литература/References

- Luo D, Cheng Y, Zhang H, et al. Association between high blood pressure and long-term cardiovascular events in young adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020;370(10):410-14. doi:10.1136/bmj.m3222.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. *Hypertension*. 2018;71:e13-115. doi:10.1161/HYP.0000000000000065.
- Jackson T, Wright Jr, Jeff D, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *NEJM*. 2015;373(22):2103-16. doi:10.1056/NEJMoa1511939.
- Fisher ND, Curfman G. Hypertension — a public health challenge of global proportions. *JAMA*. 2018;320(17):1757-9. doi:10.1001/jama.2018.16760.
- Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4-14. (In Russ.) Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия 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.
- Miura K, Daviglus ML, Dyer AR, et al. Relationship of blood pressure to 25-year mortality due to coronary heart disease, cardiovascular diseases, and all causes in young adult men: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *Arch Int Medicine*. 2001;161(12):1501-8. doi:10.1001/archinte.161.12.1501.
- Vasan RS. High Blood Pressure in Young Adulthood and Risk of Premature Cardiovascular Disease: Calibrating Treatment Benefits to Potential Harm. *JAMA*. 2018;320(17):1760-3. doi:10.1001/jama.2018.16068.
- Bundy JD, Jaeger BC, Huffman MD, et al. Twenty-Five-Year Changes in Office and Ambulatory Blood Pressure: Results from the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Am J Hyper*. 2020;20:316-20. doi:10.1093/ajh/hpaa189.
- Shavarova EK, Kobalava ZD, Ezhova NE, et al. Early structural and functional left ventricular disorders in young patients with hypertension: a role of insulin resistance. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3774. (In Russ.) Шаварова Е.К., Кобалава Ж.Д., Ежова Н.Е. и др. Ранние структурно-функциональные нарушения левого желудочка у молодых лиц с артериальной гипертензией: роль инсулинорезистентности. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3774. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3774.
- Cuspidi C, Facchetti R, Bombelli M, et al. High normal blood pressure and left ventricular hypertrophy echocardiographic findings from the PAMELA population. *Hypertension*. 2019;73:612-9. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12114.
- Ishikawa Y, Ishikawa J, Ishikawa S, et al. Jichi Medical School Cohort Investigators Group. Progression from prehypertension to hypertension and risk of cardiovascular disease. *J Epidemiol*. 2017;27:8-13. doi:10.1016/j.je.2016.08.001.
- 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;54:974-80. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.129031.
- Nadruz W. Myocardial remodeling in hypertension. *J Hum Hyper*. 2015;29(1):1-6. doi:10.1038/jhh.2014.36.
- Khadzegova AB, Sinitsina IA, Borschevskaya MV. Influence of left ventricular remodeling on indicators of functional state in patients with arterial hypertension. *Therapy*. 2019;5(4):28-34. (In Russ.) Хадзегова А.Б., Синицына И.А., Борщевская М.В. Влияние ремоделирования левого желудочка на показатели функционального состояния у больных артериальной гипертензией. *Терапия*. 2019;5(4):28-34. doi:10.18565/therapy.2019.4.28-34.
- Ladeiras-Lopes R, Fontes-Carvalho R, Vilela EM, et al. Diastolic function is impaired in patients with prehypertension: data from the EPIPorto study. *Revista Espanola de Cardiologia (English Edition)*. 2018;71(11):926-34. doi:10.1016/j.rec.2017.11.015.
- Materson BJ, Garcia-Estrada M, Degraff SB, et al. Prehypertension is real and can be associated with target organ damage. *J Am Soc Hypert*. 2017;11(11):704-8. doi:10.1016/j.jash.2017.09.005.

Отдаленная выживаемость больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения и имевших ишемическую болезнь сердца по данным амбулаторного этапа наблюдения регистра РЕГИОН-М

Толпыгина С. Н.¹, Загребельный А. В.¹, Чернышева М. И.², Воронина В. П.¹,
Кутишенко Н. П.¹, Дмитриева Н. А.¹, Лерман О. В.¹, Лукина Ю. В.¹, Благодатских С. В.¹,
Лукьянов М. М.¹, Окшина Е. Ю.¹, Парсаданян Н. Э.², Марцевич С. Ю.¹, Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России.

Москва; ²ГБУЗ "Городская поликлиника № 218 Департамента здравоохранения города Москвы". Москва, Россия

Цель. Изучить двухлетнюю выживаемость и факторы, влияющие на нее, у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и имевших ишемическую болезнь сердца (ИБС).

Материал и методы. В амбулаторную часть регистра РЕГИОН-М (РЕГИСТР больных, перенесших Острое Нарушение мозгового кровообращения и госпитализированных в московский стационар) были включены 684 пациента, прикрепленных к Городской поликлинике № 64 г. Москвы, выписанных из Городской клинической больницы им. Ф. И. Иноземцева г. Москвы в период 01.01.2012г — 30.04.2017г с подтвержденным диагнозом ОНМК или транзиторная ишемическая атака. Из них 423 (61,8%) пациента имели диагноз ИБС в амбулаторной карте.

Результаты. Пациенты с ИБС были достоверно старше, чаще имели коморбидные заболевания, инвалидность и находились под врачебным наблюдением в поликлинике до референсного ОНМК и после выписки из стационара, чем пациенты без ИБС. За период наблюдения смертность среди лиц с ИБС (34,3%) была достоверно выше, чем без ИБС (19,9%) ($p < 0,01$). При этом смертность при ИБС была в 2,6 раза ниже среди пациентов, обратившихся в поликлинику хотя бы 1 раз после выписки (28%), чем среди пациентов, не обратившихся после выписки ни разу — 72,9% ($p < 0,001$). При многофакторном анализе положительное влияние посещения поликлиники после выписки из стационара сохраняло свою статистическую значимость: относительный риск составил 0,998 (доверительный интервал: 0,983-0,992, $p < 0,0001$).

Заключение. Смертность пациентов, перенесших ОНМК и имеющих ИБС, была достоверно выше, чем при отсутствии ИБС, при этом она была достоверно ниже среди пациентов, находившихся под наблюдением врачей в поликлинике в постгоспитальном периоде ОНМК.

Ключевые слова: мозговой инсульт, ишемическая болезнь сердца, регистр, отдаленная выживаемость, смертность, посещение поликлиники, врачебное наблюдение.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 19/05-2022

Рецензия получена 16/07-2022

Принята к публикации 24/07-2022



Для цитирования: Толпыгина С. Н., Загребельный А. В., Чернышева М. И., Воронина В. П., Кутишенко Н. П., Дмитриева Н. А., Лерман О. В., Лукина Ю. В., Благодатских С. В., Лукьянов М. М., Окшина Е. Ю., Парсаданян Н. Э., Марцевич С. Ю., Драпкина О. М. Отдаленная выживаемость больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения и имевших ишемическую болезнь сердца по данным амбулаторного этапа наблюдения регистра РЕГИОН-М. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(8):3288. doi:10.15829/1728-8800-2022-3288. EDN UKFGSB

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: stolpygina@gnicpm.ru

Тел.: +7 (906) 793-92-63, +7 (499) 553-69-07

[Толпыгина С. Н. — д.м.н., в.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0003-0160-0158, Загребельный А. В. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0003-1493-4544, Чернышева М. И. — врач отделения медицинской профилактики, ORCID: 0000-0002-4631-6997, Воронина В. П. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-5603-7038, Кутишенко Н. П. — д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-6395-2584, Дмитриева Н. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-8119-9645, Лерман О. В. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-3299-1078, Лукина Ю. В. — к.м.н., в.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела, ORCID: 0000-0001-8252-3099, Благодатских С. В. — к.б.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-8445-0153, Лукьянов М. М. — к.м.н., руководитель отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-5784-4525, Окшина Е. Ю. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-7891-3721, Парсаданян Н. Э. — главный врач, ORCID: 0000-0001-7037-8277, Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, г.н.с., руководитель отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-7717-4362, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Long-term survival of patients after cerebrovascular accident with prior coronary artery disease: data from the outpatient stage of REGION-M registry

Tolpygina S. N.¹, Zagrebelny A. V.¹, Chernysheva M. I.², Voronina V. P.¹, Kutishenko N. P.¹, Dmitrieva N. A.¹, Lerman O. V.¹, Lukina Yu. V.¹, Blagodatskikh S. V.¹, Lukyanov M. M.¹, Okshina E. Yu.¹, Parsadanyan N. E.², Martsevich S. Yu.¹, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²City Polyclinic № 218. Moscow, Russia

Aim. To study two-year survival and factors affecting it in patients with cerebrovascular accident (CVA) with prior coronary artery disease (CAD).

Material and methods. The outpatient stage of the REGION-M registry included 684 patients assigned to the Moscow City Polyclinic № 64, discharged from the F. I. Inozemtsev City Clinical Hospital in the period from January 1, 2012 to April 30, 2017 with a verified diagnosis of stroke or transient ischemic attack. Of these, 423 (61,8%) patients had a diagnosis of CAD in the outpatient records.

Results. Patients with CAD were significantly older, more often had comorbidities, disability, and were monitored in the polyclinic before the stroke and after hospital discharge than patients without CAD. During the follow-up period, mortality among patients with CAD (34,3%) was significantly higher than without CAD (19,9%) ($p < 0,01$). At the same time, mortality in CAD was 2,6 times lower among patients who applied to the polyclinic at least once after discharge (28%) than those who never applied after discharge — 72,9% ($p < 0,001$). Multivariate analysis confirmed this positive effect (relative risk, 0,998; confidence interval: 0,983-0,992, $p < 0,0001$).

Conclusion. Mortality in patients with stroke and CAD was significantly higher than in those without CAD, while it was significantly lower among patients monitored in the polyclinic in the post-hospital period of stroke.

Keywords: cerebral stroke, coronary artery disease, registry, long-term survival, mortality, polyclinic visits, medical supervision.

Relationships and Activities: none.

Tolpygina S. N.* ORCID: 0000-0003-0160-0158, Zagrebelny A. V. ORCID: 0000-0003-1493-4544, Chernysheva M. I. ORCID: 0000-0002-4631-6997, Voronina V. P. ORCID: 0000-0001-5603-7038, Kutishenko N. P. ORCID: 0000-0001-6395-2584, Dmitrieva N. A. ORCID: 0000-0001-8119-9645, Lerman O. V. ORCID: 0000-0002-3299-1078, Lukina Yu. V. ORCID: 0000-0001-8252-3099, Blagodatskikh S. V. ORCID: 0000-0001-8445-0153, Lukyanov M. M. ORCID: 0000-0002-5784-4525, Okshina E. Yu. ORCID: 0000-0001-7891-3721, Parsadanyan N. E. ORCID: 0000-0001-7037-8277, Martsevich S. Yu. ORCID: 0000-0002-7717-4362, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:

stolpygina@nicpm.ru

Received: 19/05-2022

Revision Received: 16/07-2022

Accepted: 24/07-2022

For citation: Tolpygina S. N., Zagrebelny A. V., Chernysheva M. I., Voronina V. P., Kutishenko N. P., Dmitrieva N. A., Lerman O. V., Lukina Yu. V., Blagodatskikh S. V., Lukyanov M. M., Okshina E. Yu., Parsadanyan N. E., Martsevich S. Yu., Drapkina O. M. Long-term survival of patients after cerebrovascular accident with prior coronary artery disease: data from the outpatient stage of REGION-M registry. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(8):3288. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3288. EDN UKFGSB

АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛИС — Люберецкое Исследование Смертности, ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, РЕГИОН-М — РЕГИстр больных, перенесших Острое Нарушение мозгового кровообращения и госпитализированных в московский стационар, СД — сахарный диабет, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФП — фибрилляция предсердий.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) и лица, перенесшие острое нарушение мозгового кровообращения, имеют высокий риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений, но точно неизвестно, каков риск смерти пациентов при сочетании этих заболеваний.

Что добавляют результаты исследования?

- Наличие сопутствующей ИБС ухудшает прогноз жизни больных, перенесших инсульт. Посещение поликлиники и амбулаторное врачебное наблюдение благоприятно влияет на отдаленную выживаемость больных ИБС, перенесших мозговой инсульт.

Key messages

What is already known about the subject?

- Patients with coronary artery disease (CAD) and those after cerebrovascular accident have a high risk of cardiovascular mortality. However, the death risk in patients with a combination of these diseases is not exactly known.

What might this study add?

- The presence of concomitant CAD worsens the prognosis in patients after stroke. A visit to the polyclinic and outpatient medical supervision improves the long-term survival of such patients.

Введение

К основным хроническим неинфекционным заболеваниям, являющимся основными причинами преждевременной смертности населения, отно-

сятся: сердечно-сосудистые заболевания, прежде всего связанные или обусловленные атеросклеротическим заболеванием сердечно-сосудистой системы/атеросклерозом — артериальная гипер-

тония (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярные болезни, от которых ежегодно умирает 17,9 млн человек [1]. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) также является одной из частых причин смерти [2], которая высока как в остром, так и отдаленном периоде [2-4]. ИБС — широко распространенное заболевание с высокой летальностью [5, 6]. Хорошо известно, что наличие у пациента сочетания нескольких заболеваний сопровождается ухудшением прогноза жизни [7]. Расходы на медицинскую помощь и риск госпитализации больных, которую можно было бы предотвратить, резко возрастают с увеличением числа сочетанных заболеваний (коморбидности) [1]. В регистре РЕГИОН-М (РЕГИСтр больных, перенесших Острое Нарушение мозгового кровообращения и госпитализированных в московский стационар) госпитальная летальность после ОНМК у пациентов с сахарным диабетом (СД) была достоверно выше [8]. Учитывая высокую социальную значимость инсульта и ИБС, изучение прогноза жизни пациентов с сочетанием данных патологий в рамках амбулаторно-поликлинической части регистра РЕГИОН-М представляется актуальной задачей.

Цель — оценить двухлетнюю выживаемость и факторы, влияющие на нее, у больных, перенесших ОНМК или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), в зависимости от наличия или отсутствия ИБС.

Материал и методы

Подробно протокол госпитально-поликлинического регистра РЕГИОН был опубликован ранее [8, 9]. Были использованы данные амбулаторной проспективной части регистра РЕГИОН-М, в которую включены 684 пациента, прикрепленных к Городской поликлинике № 64 г. Москвы, выписанных из “Городской клинической больницы им. Ф.И. Иноземцева г. Москвы в период 01.01.2012г — 30.04.2017г с подтвержденным диагнозом ОНМК: мозговой инсульт или ТИА. Информация, содержащаяся в амбулаторных картах больных, такая как социально-демографические характеристики, тип перенесенного ОНМК, наличие факторов риска, сердечно-сосудистых и сопутствующих заболеваний, факта посещения поликлиники и назначенной в поликлинике лекарственной терапии, вносилась в карту индивидуального наблюдения. Учитывались данные о последнем обращении пациентов в поликлинику к врачам любой специальности. Наличие заболевания, в т.ч. ИБС, фиксировалось на основании любого упоминания в диагнозе до референсного ОНМК. Медиана длительности наблюдения составила 22 мес. (13-37,7). В качестве конечной точки была выбрана “смерть от всех причин”. За период наблюдения умерли 197 (28,8%) пациентов. Лиц с неустановленным жизненным статусом на момент завершения периода наблюдения не было. Статус жизни пациентов устанавливался на основании данных ЕМИАС (Единая Медицинская Информационно-Аналитическая Система)

или в телефонном разговоре с пациентом или родственниками. Количество пациентов, имевших диагноз ИБС в амбулаторной карте, составило 423 (61,8%).

Статистический анализ. Для статистической обработки результатов применяли пакет статистических программ SPSS Statistics 23.0 (IBM, США). При нормальном распределении количественные показатели представлены в виде M (среднее значение) $\pm$ SD (среднеквадратичное отклонение), при отличном от нормального — в виде медианы (Me) и интерквартильного диапазона [$Q25\%$; $Q75\%$]. Номинальные и порядковые переменные представлены в виде абсолютного количества и % от общего числа. Различия между группами пациентов определялись при помощи критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Для определения прогностической значимости влияния конкретных факторов на общую смертность для однофакторного анализа использовался точный критерий Фишера, для многофакторного — регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса с определением относительного риска и 95% доверительных интервалов (ДИ) с коррекцией на заведомо значимые показатели, такие как возраст больных. Для сравнения выживаемости лиц с ИБС и без ИБС использовали метод построения кривых Каплана-Мейера. Корреляционный анализ выполняли по методу Спирмана. Уровень статистической значимости был установлен при $p < 0,05$.

Результаты

Из 684 больных, включенных в амбулаторную часть регистра РЕГИОН-М, мужчин было 286 (41,8%), женщин 398 (58,2%). Средний возраст мужчин составил $65,1 \pm 12,8$ лет, женщин — $71,1 \pm 14,5$ лет, т.е. женщины были статистически значимо старше ($p < 0,01$). В таблице 1 представлена сравнительная клинико-анамнестическая характеристика пациентов, имевших ($n=423$) и не имевших ИБС ($n=261$); пациенты с ИБС были старше ($73,5 \pm 0,5$ vs $60,7 \pm 0,9$ лет, $p < 0,05$), среди них было больше женщин ($62,2$ vs $51,7\%$, $p < 0,05$), они имели значительную коморбидную отягощенность как сердечно-сосудистыми (АГ, хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, перенесенный ОНМК/ТИА), так и иными соматическими заболеваниями (СД, хроническая болезнь почек, хронические заболевания легких, анемия), чаще имели инвалидность до развития референсного ОНМК (таблица 2). Наличие инвалидности после выписки из стационара не включалось в анализ в связи с отсутствием данной информации в амбулаторных картах у 122 (38%) пациентов. Пациенты, имевшие ИБС, достоверно чаще находились под врачебным наблюдением в поликлинике в течение 12 мес. до референсного ОНМК ($92,9$ vs $67,4\%$, $p < 0,05$) и в первые 6 мес. после выписки из стационара ($67,4\%$), чем пациенты без ИБС ($58,6\%$) ($p < 0,05$) (таблица 2). Посещение поликлиники пациентов с ИБС и без ИБС сопровождалось назначением им лекарственной терапии. Больные ИБС чаще получали рекомендации по лекарствен-

Таблица 1

Сравнительная клиничко-анамнестическая характеристика больных ИБС и без ИБС, перенесших ОНМК, в амбулаторно-поликлинической части регистра РЕГИОН-М (n=684)

Показатель	Есть ИБС (n=423), n (%)	Нет ИБС (n=261), n (%)	p
Возраст, годы (M±m)	73,5±0,5	60,7±0,9	<0,001
Женщины	263 (62,2)	135 (51,7)	<0,05
Тип ОНМК			
– ТИА	56 (13,2)	62 (23,8)	нд
– ишемический	336 (79,4)	178 (68,2)	<0,05
– геморрагический	29 (6,9)	19 (7,3)	нд
– ишемический + геморрагический	2 (0,5)	2 (0,8)	нд
ИМ первичный/повторный в анамнезе	84/13 (19,9/3,1)	0	<0,001
ОНМК/ТИА в анамнезе	94 (22,2)	27 (10,3)	<0,001
ХСН	97 (22,9)	6 (2,3)	<0,001
ФП	102 (24,1)	10 (3,8)	<0,001
АГ	412 (97,4)	162 (62,1)	<0,001
ХЗЛ	92 (21,7)	30 (11,5)	<0,001
Анемия	28 (6,6)	11 (4,2)	нд
ХБП	82 (19,4)	15 (5,7)	<0,001
Онкологические заболевания	49 (11,6)	15 (5,7)	<0,05
СД	99 (23,4)	23 (8,8)	<0,001

Примечание: АГ — артериальная гипертония, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА — транзиторная ишемическая атака, СД — сахарный диабет, ХБП — хронические болезни почек, ХЗЛ — хронические заболевания легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий.

Таблица 2

Инвалидность, посещение поликлиники и смертность среди больных ИБС и без ИБС, перенесших ОНМК, в амбулаторно-поликлинической части регистра РЕГИОН-М (n=684)

Признак	Есть ИБС (n=423), n (%)	Нет ИБС (n=261), n (%)	p между группами
Инвалидность до референсного ОНМК	187 (44,2)	45 (17,2)	<0,001
Посещение поликлиники до референсного ОНМК	393 (92,9)	176 (67,4)	<0,001
Посещение поликлиники после референсного ОНМК в течение 12 мес.			
До 6 мес.	364 (86,1)	212 (81,2)	<0,1
После 6 мес.	285 (67,4)	153 (58,6)	<0,05
Смертность	339 (80,1)	197 (75,5)	нд
	145 (34,3)	52 (19,9)	<0,001

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, нд — недостаточно.

ной терапии в поликлинике как до референсного ОНМК — 246 (58,2%) vs 79 (30,3%) без ИБС, так и после выписки из стационара — 364 (86,1%), чем при ее отсутствии 212 (81,2%) (p<0,05).

За 22 мес. наблюдения смертность во всей когорте составила (n=197, 28,8%), причем среди лиц с ИБС она оказалась достоверно выше (34,3%), чем без ИБС (19,9%) (p<0,01). Возраст умерших больных как с ИБС, так и без ИБС был достоверно выше, чем у оставшихся в живых. В группе ИБС средний возраст умерших составил 78,7±0,72 vs 70,7±0,65 лет (p<0,001) у живых, а среди не имевших ИБС — 71,0±2,0 vs 58,1±0,99 лет (p<0,001). Средний возраст как умерших, так и оставшихся в живых пациентов с ИБС был достоверно выше, чем у пациентов, не имевших ИБС (p<0,001 в обоих случаях). Достоверных раз-

личий по полу среди оставшихся в живых и умерших пациентов с ИБС не было (женщин 60,4 и 65,5%) (p>0,05).

Между умершими и оставшимися в живых пациентами с ИБС имелись достоверные различия по наличию ряда сопутствующих заболеваний (АГ, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек) (рисунок 1). Как ни парадоксально, оставшиеся в живых пациенты были более соматически отягощены и чаще имели инвалидность (n=140; 50,4% vs n=47; 32,4%) (p<0,01) до референсного ОНМК (n=174).

Смертность среди 364 пациентов с ИБС, обратившихся в поликлинику хотя бы 1 раз после выписки, составила 28% (n=102) и была в 2,6 раза ниже, чем среди 59 пациентов, не обратившихся после выписки ни разу — 72,9% (n=43) (p<0,001).

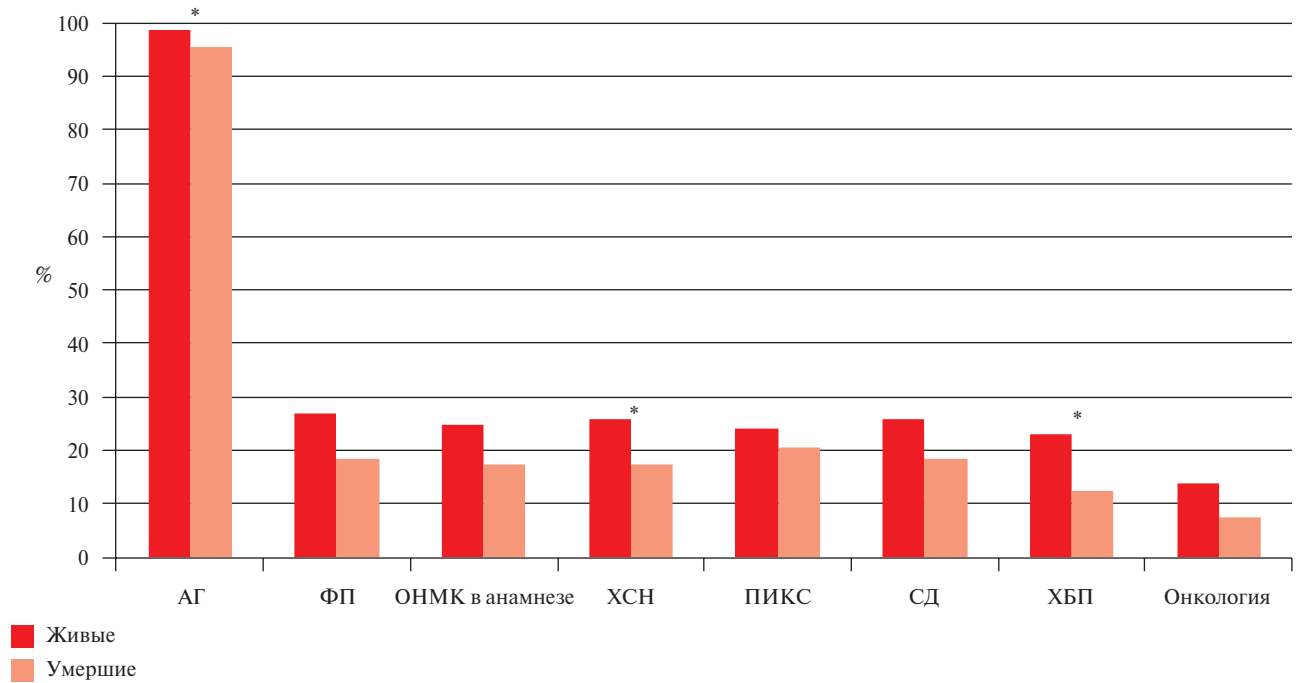


Рис. 1 Сравнительная клиническая характеристика умерших и оставшихся в живых после ОНМК пациентов с ИБС. Примечание: * — $p < 0,05$. АГ — артериальная гипертензия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД — сахарный диабет, ХБП — хронические болезни почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий.

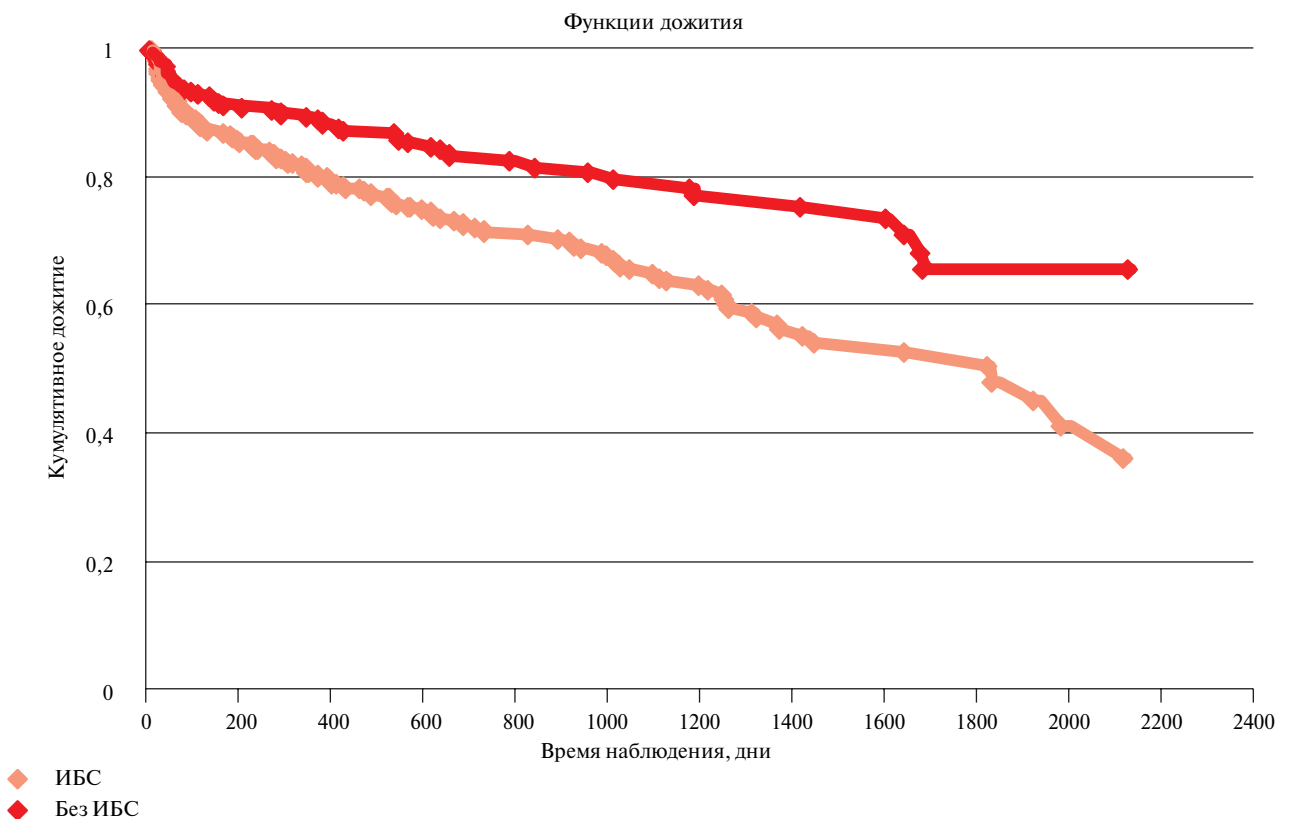


Рис. 2 Кривые Каплана-Мейера для выживаемости пациентов, перенесших ОНМК, имевших и не имевших ИБС ($p < 0,001$).

На рисунке 2 представлены кривые Каплана-Мейера, подтверждающие статистически значимо более высокую смертность среди пациентов с ИБС.

Для выявления факторов, которые могли оказать влияние на прогноз жизни пациентов с ИБС, в многофакторный анализ помимо пола и возраста,

Таблица 3

Однофакторный анализ факторов,
влияющих на отдаленную выживаемость больных ИБС, перенесших ОНМК (n=423)

Фактор	χ^2 Пирсона	RR	95% ДИ	p
Пол	1,048	1,244	0,819-1,890	0,342
Возраст	60,848	1,070	1,050-1,089	0,000
ОНМК в анамнезе	3,167	0,631	0,379-1,050	0,085
ИМ в анамнезе	0,042	0,949	0,572-1,573	0,898
ХСН в анамнезе	4,042	0,596	0,359-0,990	0,051
ФП в анамнезе	3,638	0,619	0,378-1,016	0,072
АГ в анамнезе	4,321	0,288	0,083-1,000	0,052
Операции на сонных артериях	5,800	0,287	0,098-0,842	0,015
СД любого типа	2,816	0,655	0,398-1,076	0,115
Гиперлипидемия	11,942	0,256	0,112-0,582	0,000
ХЗЛ в анамнезе	0,018	0,967	0,594-1,576	1,0
ХБП в анамнезе	6,862	0,474	0,269-0,836	0,009
Онкологические заболевания	3,443	0,518	0,257-1,048	0,078
Наличие инвалидности до ОНМК	-0,180	0,836	0,713-0,979	0,027
Посещение поликлиники до ОНМК	2,199	0,571	0,271-1,206	0,163
Терапия до ОНМК	11,494	0,496	0,330-0,746	0,001
Посещение поликлиники после ОНМК	45,351	0,145	0,078-0,269	0,000
Терапия после ОНМК	28,795	0,283	0,276-0,455	0,000
Посещение поликлиники до 6 мес.	57,467	0,194	0,125-0,301	0,000
Терапия до 6 мес.	44,779	0,243	0,159-0,372	0,000
Посещение поликлиники >6 мес.	60,160	0,144	0,085-0,244	0,000
Терапия >6 мес.	3,846	0,667	0,444-1,001	0,052

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА — транзиторная ишемическая атака, СД — сахарный диабет, ХБП — хронические болезни почек, ХЗЛ — хронические заболевания легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий, RR — относительный риск.

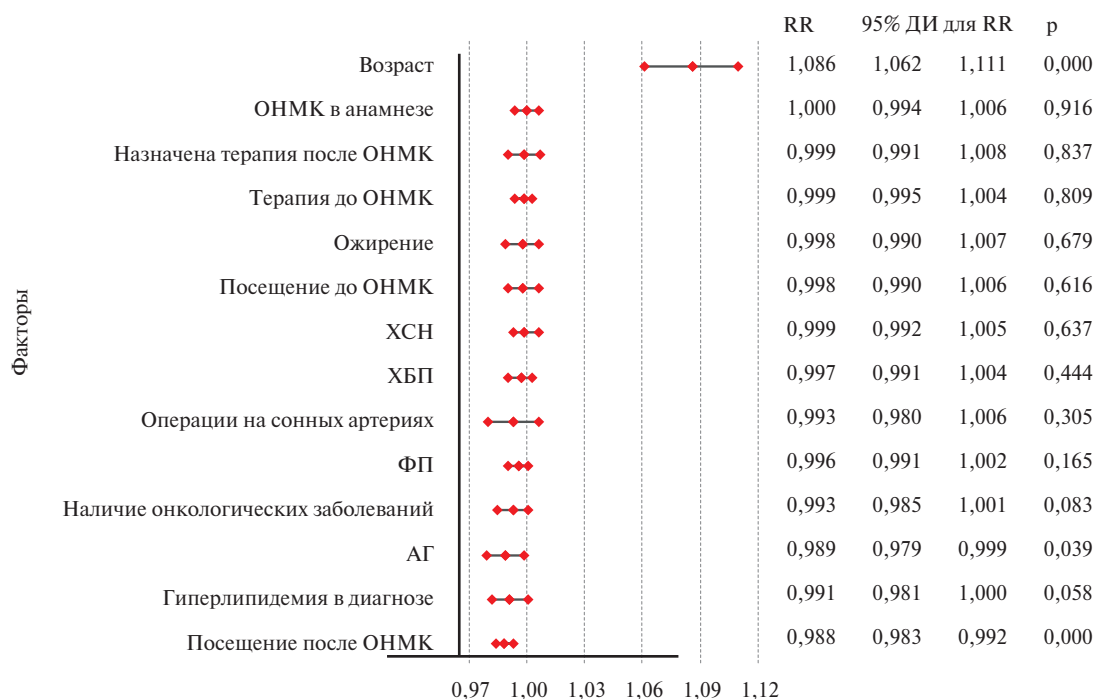


Рис. 3 Результат регрессионного анализа факторов, влияющих на прогноз жизни больных ИБС, перенесших ОНМК.

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ХБП — хронические болезни почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий, RR — относительный риск.

были включены факторы, показавшие достоверную взаимосвязь со смертностью в однофакторном анализе (таблица 3). Поскольку посещение поликлиники и назначение лекарственной терапии врачами поликлиники после ОНМК (рекомендации по терапии получили 86,1% пациентов, посетивших поликлинику), показавшие положительное влияние на прогноз жизни пациентов с ИБС в однофакторном анализе (таблица 3), были тесно взаимосвязаны ($r=0,753$, $p<0,001$), то в регрессионный анализ был включен только факт посещения пациентами поликлиники, как более значимый. Регрессионный анализ показал, что приверженность пациентов посещению поликлиники после референсного ОНМК являлась независимым положительным прогностическим фактором в отношении выживаемости (рисунок 3). Относительный риск смерти для посещения поликлиники после ОНМК составил 0,998; ДИ: 0,983-0,992 ($p<0,0001$), тогда как остальные факторы утратили свою прогностическую значимость. Таким образом, приверженность к посещению поликлиники после выписки из стационара оказалось самостоятельным прогностически благоприятным фактором.

Обсуждение

Негативное влияние наличия ИБС на прогноз жизни больных, перенесших инсульт, было показано в мексиканском регистре инсульта в 2018г [10]. Представленный в настоящей работе анализ клинических характеристик когорты пациентов, перенесших ОНМК и имевших ИБС, выявил, что данные пациенты были старше и имели высокую коморбидную отягощенность по сравнению с лицами, не имевшими ИБС. Полученные нами результаты вполне соответствуют литературным данным [11] т.к. ИБС является возраст-ассоциированным заболеванием, а с возрастом бремя коморбидности также возрастает. Несмотря на ожидаемо подтвержденное ухудшение прогноза жизни у пациентов при сочетании ИБС и перенесенного ОНМК, дополнительный анализ выявил важное значение врачебного наблюдения в постинсультном периоде для прогноза жизни коморбидных пациентов. Регрессионный анализ, учитывавший пол, возраст, наличие сопутствующих заболеваний, а также посещение пациентами поликлиники до и после выписки из стационара, показал, что последний фактор являлся ведущим для прогноза жизни как для лиц с ИБС, так и без нее. В предыдущей статье [9] были подробно изложены результаты анализа данных амбулаторно-поликлинического этапа наблюдения в регистре РЕГИОН-М, выявивший высокую прогностическую значимость факта посещения поликлиники после выписки из стационара пациентами, перенесшими ОНМК. Углубленный анализ показал, что посещали поликлинику пре-

имущественно пациенты, имеющие инвалидность и хронические заболевания, в т.ч. ИБС. Пациенты с ИБС достоверно чаще находились под врачебным наблюдением в течение 12 мес. до развития референсного ОНМК и после выписки из стационара, чем пациенты без ИБС. В больничном регистре ЛИС-2 (Люберецкое исследование смертности) было выявлено, что до развития референсного ОНМК лечение получала лишь небольшая часть больных [12]. Посещение поликлиники пациентами как с ИБС, так и без нее, сопровождалось назначением лекарственной терапии врачами поликлиники (86,1% при ИБС и 81,2% при ее отсутствии), что и могло обусловить улучшение прогноза у пациентов, посещавших поликлинику после ОНМК. Таким образом, выраженное негативное влияние ИБС на прогноз у пациентов, посещавших поликлинику после референсного ОНМК, могло нивелироваться назначением лечения. Данное заключение имеет гипотетический характер, т.к. пациенты, не посещавшие поликлинику, могли также получать лекарственную терапию. В то же время данная гипотеза находит подтверждение в работе Семеновой Ю. В. и др., установивших, что, хотя сама по себе приверженность к посещению поликлиники не оказывала влияния на ближайший прогноз жизни пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), но достоверно улучшала качество лекарственной терапии, получаемой до и после ОКС [13-15]. Важное значение врачебного наблюдения и адекватного лечения было продемонстрировано в российском клиническом исследовании [16], проводившемся на амбулаторном этапе реабилитации пациентов после перенесенного ОНМК. Уровень 5-летней сердечно-сосудистой смертности среди пациентов, перенесших ОНМК, получавших эффективную немедикаментозную и медикаментозную вторичную профилактику сердечно-сосудистых осложнений, был достоверно ниже (5%), чем у не получавших ее (47%). Таким образом, приверженность к посещению врача является не менее важным фактором, чем приверженность к лекарственной терапии.

В доступной литературе отсутствуют данные о факторах, оказывающих влияние на приверженность больных к посещению поликлиники после перенесенного инсульта, но имеются данные госпитального регистра ЛИС-3, в котором было показано, что к факторам, положительно ассоциированным с приверженностью к посещению поликлиники пациентами с ОКС, были: женский пол, возраст, малоактивный образ жизни, наличие высшего образования, имеющиеся сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, ранее перенесенный инфаркт миокарда, ОНМК, АГ, СД) [11-14]. В регистрах РЕГИОН-М и ЛИС-3 коморбидные пациенты были более привержены к посещению по-

ликлиники [3, 17, 18]. Выявленное нами важное значение врачебного наблюдения и лечения в улучшении прогноза жизни больных ИБС, перенесших ОНМК, показывает возможные пути снижения смертности у этой категории больных за счет повышения приверженности пациентов к посещению лечебных учреждений.

Ограничения исследования: работе присущи все ограничения, характерные для наблюдательного исследования. Кроме того, регистр не может претендовать на полноту информации о включенных в него пациентах, в т.ч. о том, принимали ли реально пациенты терапию, которая была им рекомендована врачом поликлиники, и получали ли лекар-

ственные препараты пациенты, не посещавшие поликлинику.

Заключение

Смертность пациентов, перенесших ОНМК и имеющих ИБС, была достоверно выше, чем при ее отсутствии, при этом она была достоверно ниже среди пациентов, находившихся под наблюдением врачей в поликлинике в постгоспитальном периоде ОНМК.

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

Литература/References

1. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(4):3235. (In Russ.) Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):3235. doi:10.15829/1728-8800-2022-3235.
2. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart Disease and Stroke Statistics 2017 Update: A Report from the American Heart Association. Circulation. 2017;135(10):e146-603. doi:10.1161/CIR.0000000000000485.
3. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Suvorov AYU, et al., on behalf of the working group study "LIS-2". The study of anamnestic factors and their role in estimation of short-term (in-hospital) prognosis in patient underwent brain stroke or transient ischemic attack, by the data LIS-2 registry. Russian Journal of Cardiology. 2015;(6):14-9. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Суворов А.Ю. и др. от имени рабочей группы исследования "ЛИС-2". Анализ анамнестических факторов и их роль в определении ближайшего (госпитального) прогноза у больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Результаты регистра ЛИС-2. Российский кардиологический журнал. 2015;(6):14-9. doi:10.15829/1560-4071-2015-6-14-19.
4. Boytsov SA, Martsevich SYu, Ginzburg ML, et al. Lyubertsy study on mortality rate in patients after cerebral stroke or transient ischemic attack (LIS-2). Design and medical treatment estimation. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2013;9(2):114-22. (In Russ.) Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л. и др. Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ЛИС-2). Дизайн и оценка лекарственной терапии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2013;9(2):114-22. doi:10.20996/1819-6446-2013-9-2-114-122.
5. Montalescot G, Sechtem U, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013;34(38):2949-3003. doi:10.1093/eurheartj/ehd296.
6. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics — 2019 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2019;139(10):56-528. doi:10.1161/CIR.0000000000000659.
7. Tolpygina SN, Martsevich SYu, Deev AD. The influence of concomitant diseases on a long-term prognosis in patients with chronic ischemic heart disease according to the PROGNOZ IBS register. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2015;11(6):571-6. (In Russ.) Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю., Деев А.Д. Влияние сопутствующих заболеваний на отдаленный прогноз пациентов с хронической ИБС по данным регистра ПРОГНОЗ ИБС. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(6):571-6. doi:10.20996/1819-6446-2015-11-6-571-576.
8. Voronina VP, Zagrebelnyi AV, Lukina YuV, et al. Features of cerebral stroke course in patients with diabetes mellitus according to the REGION-M register. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(5):60-5. (In Russ.) Воронина В.П., Загребельный А.В., Лукина Ю.В. и др. Особенности течения мозгового инсульта у больных сахарным диабетом по данным регистра РЕГИОН-М. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(5):60-5. doi:10.15829/1728-8800-2019-5-60-65.
9. Boytsov SA, Martsevich SYu, Kutishenko NP, et al. The study "Register of Patients after Acute Stroke (REGION)". Part 1. Hospital Prospective Register of Patients after Acute Stroke (According to the Results of the Pilot Phase of the Study). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;12(6):645-53. (In Russ.) Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и др. Исследование "Регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН)". Часть 1. Госпитальный проспективный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (по результатам пилотного этапа исследования). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(6):645-53. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-6-645-65.
10. Martsevich SY, Kutishenko NP, Lukyanov MM, et al. The study Hospital register of patients with acute cerebrovascular accident (REGION): characteristics of patient and outcomes of hospital treatment. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(6):32-8. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукьянов М.М. и др. Исследование "Госпитальный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН)": портрет заболевшего и исходы стационарного этапа лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(6):32-8. doi:10.15829/1728-8800-2018-6-32-38.
11. Martsevich SYu, Tolpygina SN, Chernysheva MI, et al. Adherence to attendance at outpatient clinic and longterm survival of patients after stroke in outpatient setting: the data

- of REGIOM-M registry. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021;3(17):386-93. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Толпыгина С. Н., Чернышева М. И. Приверженность посещению поликлиники и отдаленная выживаемость больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, по данным амбулаторного этапа наблюдения в регистре РЕГИОН-М. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;3(17):386-93 doi: 10.20996/1819-6446-2021-06-04.
12. Martsevich SYu, Tolpygina SN, Zagrebelny AV, et al. Quality of medication therapy in patients after stroke depending on presence/absence of diabetes: data from the outpatient stage of REGIOM-M registry. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):2856. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Толпыгина С. Н., Загребельный А. В. и др. Качество лекарственной терапии больных, перенесших мозговой инсульт, в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета, на амбулаторном этапе регистра РЕГИОН-М. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2856. doi:10.15829/1728-8800-2021-2856.
13. Arauz A, Marquez-Romero JM, Barboza MA, et al. Mexican-National Institute of Neurology and Neurosurgery-Stroke Registry: Results of a 25-Year Hospital-Based Study. Front Neurol. 2018;9:1-8. doi:10.3389/fneur.2018.00207.
14. Boytsov SA, Lukyanov MM, Yakushin SS, et al. Outpatient register of cardiovascular diseases in the Ryazan Region (RECVASA): principal tasks, experience of development and first results. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):44-50. (In Russ.) Бойцов С. А., Лукьянов М. М., Якушин С. С. и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):44-50. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-3-8.
15. Semenova YuV, Kutishenko NP, Zagrebelny AV, et al. Adherence to attendance at outpatient clinic, quality of prehospital therapy, and direct outcome of acute coronary syndrome: analysis within LIS-3 registry. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;12(4):430-4. (In Russ.) Семенова Ю. В., Кутишенко Н. П., Загребельный А. В. и др. Приверженность к посещению лечебно-профилактических учреждений, качество терапии и ближайшие исходы острого коронарного синдрома: исследование в рамках регистра ЛИС-3. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(4):430-4. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-4-430-434.
16. Semenova YuV, Kutishenko NP, Zagrebelny AV, et al. Influence of patients' prehospital attendance at outpatient clinics on long-term outcomes of Acute Coronary Syndrome: LIS-3 study. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(3):363-9. (In Russ.) Семенова Ю. В., Кутишенко Н. П., Загребельный А. В. и др. Влияние догоспитальной приверженности пациентов к посещению лечебно-профилактических учреждений на отдаленные исходы острого коронарного синдрома: исследование ЛИС-3. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(3):363-9. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-3-363-369.
17. Martsevich SYu, Semenova YuV, Kutishenko NP, et al. Assessment of patients compliance for ambulatory institution visits and its influence on the quality of treatment before development of acute coronary syndrome, by the LIS-3 registry. Russian Cardiology Journal. 2016;(6):55-60. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Семенова Ю. В., Кутишенко Н. П. и др. Оценка приверженности пациентов к посещению лечебно-профилактических учреждений и ее влияния на качество терапии до развития острого коронарного синдрома в рамках регистра ЛИС-3. Российский кардиологический журнал. 2016;(6):55-60. doi:10.15829/1560-4071-2016-6-55-60.
18. Parfenov VA, Verbitskaya SV. Secondary prevention of ischemic stroke: international recommendations and clinical practice. Neurology J. 2014;2:4-10. (In Russ.) Парфенов В. А., Вербицкая С. В. Вторичная профилактика ишемического инсульта: международные рекомендации и клиническая практика. Неврологический журнал. 2014;2:4-10. doi:10.18821/1560-9545-2014-19-2-4-10.

Динамика частоты фибрилляции предсердий в российской популяционной выборке за 13 лет наблюдения

Шапкина М. Ю.¹, Маздорова Е. В.¹, Авдеева Е. М.¹, Щербакова Л. В.¹, Рябиков А. Н.¹,
Hubacek J. A.³, Bobak M.², Малютин С. К.¹

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН». Новосибирск, Россия; ²Университетский колледж Лондона. Лондон, Великобритания; ³Институт клинической и экспериментальной медицины. Прага, Чешская Республика

Цель. Изучить распространенность фибрилляции предсердий (ФП) в российской городской популяционной когорте 45-69 лет и ее динамику за 13 лет наблюдения при старении.

Материал и методы. Случайная популяционная выборка мужчин и женщин 45-69 лет ($n=9360$, проект HAPIEE, Новосибирск) обследована впервые в 2003-2005гг, дважды обследована повторно и наблюдалась, в среднем, 13 лет: $13,0 \pm 1,00$ — мужчины; $13,1 \pm 2,17$ — женщины. Наличие ФП установлено по данным электрокардиографии (ЭКГ) покоя и/или на основании документированных случаев ФП, идентифицированных по данным регистрации сердечно-сосудистых событий и смерти в выборке. Инцидентность ФП оценена для лиц без ФП или сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при базовом обследовании когорты. Дизайн настоящей работы: одномоментное и долгосрочное проспективное исследование. Статистический анализ выполнен с помощью пакета программ SPSS (v.13.0).

Результаты. В популяционной выборке за 13 лет наблюдения распространенность ФП увеличилась с 1,6% (1,1% среди женщин и 2,1% среди мужчин) в возрасте 45-69 лет до 4,2% (3,0% среди женщин и 6,1% среди мужчин) в возрасте 55-84 лет при одномоментных скрининговых обследованиях по данным ЭКГ покоя. Частота новых случаев ФП за 13 лет наблюдения в когорте 45-69 лет без предшествующих ССЗ и ФП оставила 5,6%, из них 40% — пароксизмальная форма. Средний возраст на момент впервые зарегистрированной ФП составил $69 \pm 6,93$ лет, и был на 2 года выше у женщин ($70,0 \pm 6,83$), чем у мужчин ($68 \pm 6,93$). Средний период до наступления ФП среди лиц 45-69 лет без исходных ССЗ и ФП составил $7,5 \pm 3,83$ лет для мужчин и $8,1 \pm 4,02$ года для женщин. Суммарная частота ФП в популяционной выборке (по данным серийных обследований и сбора новых случаев ФП) составила 8,3%. Наибольшая частота ФП зарегистрирована в возрасте 65-69 лет (11,4%) для мужчин и на 5 лет позже у женщин (12,0%) ($p < 0,001$). Доля случаев ФП в возрасте >80 лет уменьшалась и составила 4,1% среди мужчин и 5,7% среди женщин.

Заключение. В популяционной российской выборке (Новосибирск) 45-69 лет частота ФП за 13 лет наблюдения увеличилась с 1,6 до 8,3%. Выявлено 473 новых случая ФП, ~40% составила пароксизмальная форма ФП. Показатели частоты ФП в сибирской

популяционной выборке для возрастной группы 45-60 лет сопоставимы с данными крупных российских и североамериканских исследований; более высокие для лиц 60-74 лет по сравнению с опубликованными популяционными данными, и ниже для лиц старшей возрастной группы, как для мужчин, так и для женщин.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, HAPIEE, когорта, городская популяция, динамика, распространенность, инцидентность, проспективное исследование.

Отношения и деятельность. Исследование поддержано грантами РФФИ #20-313-90015, РФФИ #20-15-00371, RAS State Assignment AAAA-A17-117112850280-2. Исследование HAPIEE поддержано грантами Wellcome Trust (WT064947, WT081081) и US National Institute of Aging (1R01AG23522).

Благодарности. Авторы выражают благодарность с.н.с. Верекину Е.Г. за участие в формировании базы данных, Prof. Pikhart H., Dr. Peasey A., Prof. Holmes M.V., Dr. Stefler D., Dr. Tillmann T. за ценные советы при планировании исследования и рекомендации по оформлению статьи, а также профессору В.В. Гафарову, профессору О.Д. Рымар, профессору Г.И. Симоновой, к.м.н. С.В. Шишкину за предоставление данных конечных точек для участников когорты HAPIEE из регистров сердечно-сосудистых заболеваний и смерти, функционирующих на базе НИИТМП — филиала ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск).

Поступила 29/10-2021

Рецензия получена 13/11-2021

Принята к публикации 09/01-2022



Для цитирования: Шапкина М. Ю., Маздорова Е. В., Авдеева Е. М., Щербакова Л. В., Рябиков А. Н., Hubacek J. A., Bobak M., Малютин С. К. Динамика частоты фибрилляции предсердий в российской популяционной выборке за 13 лет наблюдения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(8):3108. doi:10.15829/1728-8800-2022-3108. EDN TRDOEE

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: marina-shapkina@bk.ru

Тел.: +7 (965) 990-73-31

[Шапкина М. Ю.* — аспирант, м.н.с. лаборатории эпидемиологии и клиники внутренних заболеваний, ORCID: 0000-0002-8577-8801, Маздорова Е. В. — к.м.н., н.с. лаборатории эпидемиологии и клиники внутренних заболеваний, ORCID: 0000-0003-0415-6478, Авдеева Е. М. — м.н.с. лаборатории эпидемиологии и клиники внутренних заболеваний, ORCID: 0000-0001-7061-9843, Щербакова Л. В. — с.н.с. лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, ORCID: 0000-0003-4180-8893, Рябиков А. Н. — д.м.н., профессор, в.н.с. лаборатории эпидемиологии и клиники внутренних заболеваний, ORCID: 0000-0001-9868-855X, Hubacek J. A. — доктор философии, Центр экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0001-6537-1353, Bobak M. — доктор философии, профессор, зам. зав. отдела эпидемиологии и общественного здоровья, ORCID: 0000-0002-2633-6851, Малютин С. К. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией эпидемиологии и клиники внутренних заболеваний, ORCID: 0000-0001-6539-0466].

Changes in the prevalence of atrial fibrillation in the Russian population over a 13-year follow-up

Shapkina M. Yu.¹, Mazdorova E. V.¹, Avdeeva E. M.¹, Shcherbakova L. V.¹, Ryabikov A. N.¹, Hubachek J. A.³, Bobak M.², Malyutina S. K.¹¹Research Institute of Internal and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics. Novosibirsk, Russia; ²University College London. London, Great Britain; ³Institute for Clinical and Experimental Medicine. Prague, Czech Republic

Aim. To study the prevalence of atrial fibrillation (AF) in the Russian urban population cohort aged 45-69 years and its changes over 13-year follow-up during aging.

Material and methods. This cross-sectional long-term prospective study included random population sample of men and women 45-69 years (n=9360, HAPIEE project, Novosibirsk), which was examined in 2003-2005 and was re-examined twice and followed up for about 13±1,00 years in men and 13,1±2,17 years in women. The incidence of AF was assessed for individuals without AF or cardiovascular disease (CVD) at the baseline examination. Statistical analysis was performed using the SPSS software package (v.13.0).

Results. In a population sample over a 13-year follow-up, AF prevalence increased from 1,6% (1,1% among women and 2,1% among men) at the age of 45-69 years to 4,2% (3,0% among women and 6,1% among men) aged 55-84 years according to screening rest ECG examinations. The prevalence of new AF cases over a 13-year follow-up in the cohort of 45-69 years old without previous CVD and AF was 5,6%, of which 40% were paroxysmal. The mean age at the time of first registered AF was 69±6,93 years, and was 2 years higher in women (70,0±6,83) than in men (68±6,93). The average period before the AF onset among people aged 45-69 years without baseline CVD and AF was 7,5±3,83 years for men and 8,1±4,02 years for women. The total prevalence of AF in the population sample was 8,3%. The highest AF prevalence was registered at the age of 65-69 years (11,4%) for men and 5 years later for women (12,0%) (p<0,001). The proportion of AF cases at the age of >80 years decreased and amounted to 4,1% among men and 5,7% among women.

Conclusion. In the Russian population sample (Novosibirsk) aged 45-69, the AF prevalence increased from 1,6 to 8,3% over 13 years of follow-up. In addition, 473 new AF cases were identified, ~40% of which were paroxysmal AF. The prevalence of AF in the Siberian population sample for the 45-60 years age group is comparable with the large Russian and North American studies, but higher for persons aged 60-74 years and lower for older age group, for both men and women.

Keywords: atrial fibrillation, HAPIEE, cohort, urban population, dynamics, prevalence, incidence, prospective study.

Relationships and Activities. The study was supported by grants from the Russian Foundation for Basic Research #20-313-90015, Russian Scientific Foundation #20-15-00371, Russian Academy of Sciences State Assignment AAAA-A17-117112850280-2. The HAPIEE study was supported by grants from the Wellcome Trust (WT064947, WT081081) and the US National Institute of Aging (1R01AG23522).

Acknowledgments. The authors are grateful to Senior Researcher Verevkin E. G. for participation in database formation, Professor Pikhart H., Dr. Peasey A., Prof. Holmes M. V., Dr. Stefler D., Dr. Tillmann T. for valuable advice in planning the study and recommendations for preparing the article, as well as to Professor Gafarov V. V., Professor Rymar O. D., Professor Simonova G. I., Candidate of Medical Science Shishkin S. V. for providing endpoint data of HAPIEE cohort participants from the registries of cardiovascular diseases and mortality of the Research Institute of Internal and Preventive Medicine — a branch of the Institute of Cytology and Genetics (Novosibirsk).

Shapkina M. Yu. * ORCID: 0000-0002-8577-8801, Mazdorova E. V. ORCID: 0000-0003-0415-6478, Avdeeva E. M. ORCID: 0000-0001-7061-9843, Shcherbakova L. V. ORCID: 0000-0003-4180-8893, Ryabikov A. N. ORCID: 0000-0001-9868-855X, Hubachek J. A. ORCID: 0000-0001-6537-1353, Bobak M. ORCID: 0000-0002-2633-6851, Malyutina S. K. ORCID: 0000-0001-6539-0466.

*Corresponding author: marina-shapkina@bk.ru

Received: 29/10-2021

Revision Received: 13/11-2021

Accepted: 09/01-2022

For citation: Shapkina M. Yu., Mazdorova E. V., Avdeeva E. M., Shcherbakova L. V., Ryabikov A. N., Hubachek J. A., Bobak M., Malyutina S. K. Changes in the prevalence of atrial fibrillation in the Russian population over a 13-year follow-up. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(8): 3108. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3108. EDN TRDOEE

ИБС — ишемическая болезнь сердца, МИ — мозговой инсульт, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, CCC — сердечно-сосудистые события, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма, ATRIA — The Anticoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation, HAPIEE — Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe.

Введение

Увеличение ожидаемой продолжительности жизни и растущая доля пожилых людей в российской популяции мультиплицирует риск развития возраст-ассоциированных заболеваний, к которым относится фибрилляция предсердий (ФП). Являясь фенотипом, ассоциированным с атеросклерозом, и триггером жизнеугрожающих и инвалидизирующих состояний, таких как мозговой инсульт (МИ), деменция, прогрессирование сердечной недостаточности, преждевременной сердечно-сосудистой смерти [1-4], ФП нередко бывает выявлена после возникновения ее осложнений [5-7].

По оценкам проекта “Глобальное бремя болезней” (Global Burden of Disease), в 2016г количество лиц с ФП составило ~46,3 млн во всем мире [8]. При этом риск ФП, ранее составлявший 1 к 4, в настоящее время пересмотрен и составляет 1 случай на каждого третьего человека европеоидного происхождения в возрасте >55 лет [9].

ФП — одна из наиболее важных социально-экономических проблем, приводящая к росту количества госпитализаций, инвалидности, и, в целом, к снижению качества жизни [2, 3]. Согласно литературным данным, выявленная распространенность ФП в северо-восточной части России

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Увеличение ожидаемой продолжительности жизни и растущая доля пожилых людей в российской популяции мультиплицирует риск развития возраст-ассоциированных заболеваний, к которым относится фибрилляция предсердий.

Что добавляют результаты исследования?

- Полученные результаты показывают скорость прироста частоты фибрилляции предсердий при старении, стратифицированную по полу в типичной российской популяции.
- Частота фибрилляции предсердий в популяционной выборке для возраста 45-60 лет сопоставимы с данными крупных российских и североамериканских исследований; более высокие для лиц 60-74 лет, и ниже для лиц старшей возрастной группы, как для мужчин, так и для женщин.

Key messages

What is already known about the subject?

- The increase in life expectancy and the growing proportion of older people in Russian population multiplies the risk of age-related diseases, which include atrial fibrillation.

What might this study add?

- The results obtained show the rate of increase in the prevalence of atrial fibrillation with aging, stratified by sex in a typical Russian population.
- The prevalence of atrial fibrillation in the population sample for the 45-60 years age group is comparable with the large Russian and North American studies, but higher for persons aged 60-74 years and lower for older age group, for both men and women.

за период 1980-2004гг увеличилась в 6 раз, среди мужчин — в 10 раз, среди женщин — в 4 раза [10]. В связи с этим оценка распространенности ФП и ее динамики с определением половозрастного градиента, специфичного для российской популяции, является одним из приоритетных направлений в области охраны здоровья.

Цель исследования — изучить распространенность ФП в российской городской популяционной когорте 45-69 лет и ее динамику за 13 лет наблюдения при старении.

Материал и методы

Случайная популяционная выборка мужчин и женщин 45-69 лет, стратифицированная по полу и возрасту, была сформирована в 2 районах г. Новосибирска в рамках проекта НАПЕЕ (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe), обследована впервые в 2003-2005гг (n=9360) и дважды повторно в 2006-2008гг (2-й скрининг, n=6031, возраст 47-72 года) и в 2015-2018гг (3-й скрининг, n=3898, возраст 55-84 лет), наблюдается в отношении регистрации сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и случаев смерти. В настоящий анализ включен период наблюдения когорты с 01.01.2003 по 31.01.2018гг включительно.

Результаты представлены в виде среднего $\pm$ стандартного отклонения ($M \pm SD$), медианы и интерквартильного размаха (Me ($Q1-Q3$)), размаха минимального-максимального ($min-max$).

Средний период наблюдения когорты среди лиц без событий до периода цензурирования для мужчин составил: $13,0 \pm 1,00$ ($M \pm SD$); $13,0$ ($12,4-13,8$) (Me ($Q1-Q3$)); $10,3-15,1$ лет ($min-max$). Для женщин: $13,1 \pm 0,96$, $13,1$ ($12,4-13,8$) и $10,5-15,1$ лет, соответственно).

ФП выявляли при проведении исходного и повторных популяционных скринингов по данным электрокардиографии (ЭКГ) покоя. На основе регистрации сердечно-сосудистых событий (ССС) и смерти дополнительно

к стандартизованной оценке событий регистрами была проведена оценка первичной информации для всех событий, зарегистрированных среди участников когорты за период наблюдения (протоколы поступления и выписки, свидетельства о смерти и т.п.), и выбраны случаи ФП. Использовали данные Регистра острого инфаркта миокарда (руководитель — проф. Гафаров В.В.), Регистра мозгового инсульта (руководитель — к.м.н. Шишкин С.В.), Регистра смертности (руководители — профессор Симонова Г.И., профессор Рымар О.Д.), функционирующих на базе НИИТГПМ — филиала ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск). Пациенты из регистров, не являющиеся участниками изучаемой популяционной выборки, в анализ не включались.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НИИ терапии и профилактической медицины» СО РАН (14.03.2002; 26.12.2014). Все участники подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Дизайн настоящей работы — смешанный: одномоментное и долгосрочное проспективное исследование (рисунок 1). Кросс-секционный подход использовался для оценки распространенности ФП при базовом скрининге изучаемой популяции. Долгосрочный проспективный подход использовался для оценки частоты новых случаев и динамики ФП за 13 лет наблюдения: а) по данным только ЭКГ покоя скринингового обследования и б) суммарно по данным ЭКГ и медицинской истории нефатальных и фатальных кардиоваскулярных событий за период наблюдения.

Обследование изучаемой выборки на всех этапах выполнено с использованием стандартизованных эпидемиологических методов исследования [11].

ЭКГ покоя выполнена в 12-ти стандартных отведениях на электрокардиографах Fukuda (Япония, базовое обследование) и Cardiax (Венгрия, 2-е и 3-е серийные обследования) с последующей оценкой по Миннесотскому коду (мануальная кодировка). Включали коды 8-3-1, 8-3-2 и 6-8 с ритмом «фибрилляция» для предсердий [12].

Факультативно к стандартным данным регистров ССЗ и смертности для событий, зарегистрированных

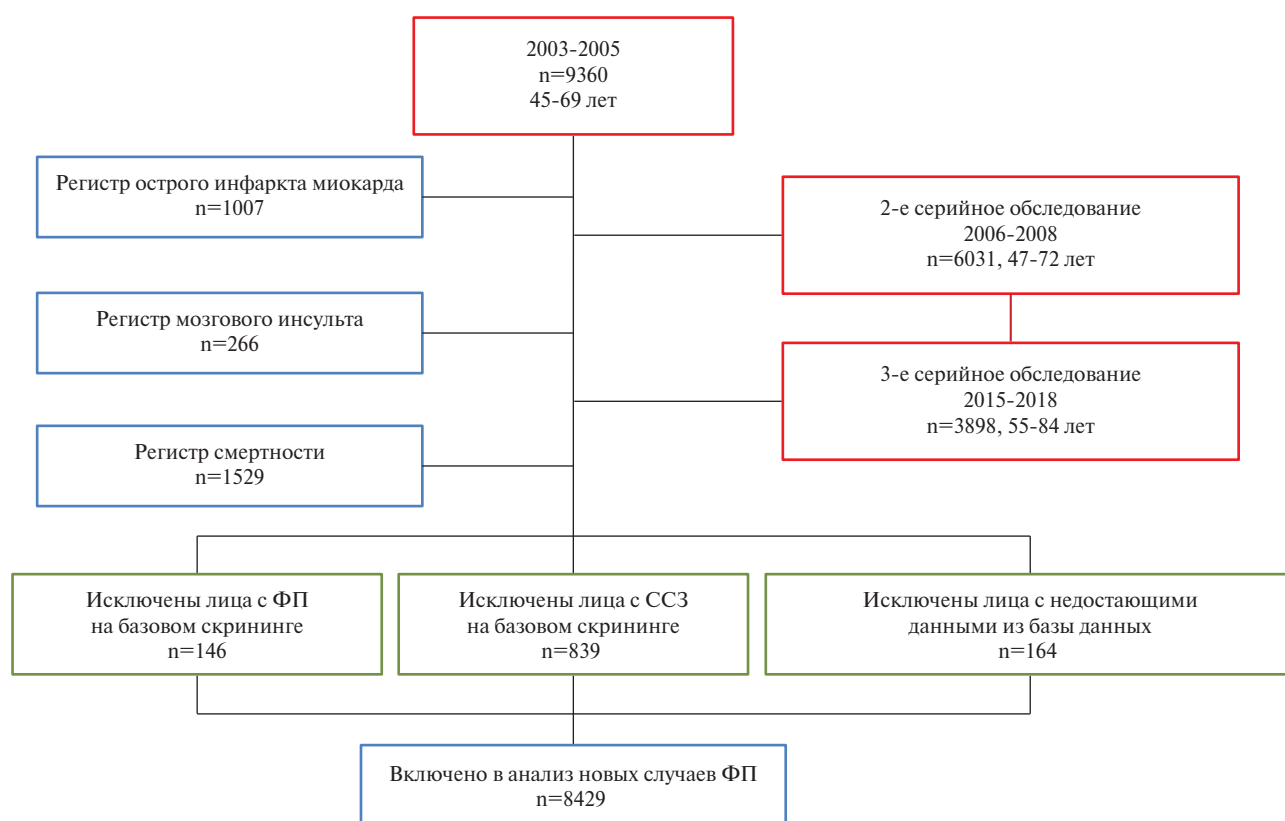


Рис. 1 Схема дизайна исследования, когорта НАРИЕЕ, Новосибирск, базовый возраст 45-69 лет. Примечание: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП — фибрилляция предсердий.

у участников когорты, выполнялась кодировка случаев ФП. Использовали первичную документацию (протоколы поступления и выписки, выписки или копии ЭКГ, свидетельства о смерти и т.п.); ФП устанавливали при наличии документированного клинического диагноза и/или при выявлении по ЭКГ в период острого случая или наличии диагноза ФП в сертификате о смерти, учитывали коды I48.0-I48.9 по международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10) — ФП и трепетание предсердий.

Респонденты, не имеющие ЭКГ при базовом обследовании (n=105) или имеющие какие-либо некорректные данные в базе данных (n=59), были исключены из анализа.

Для анализа распространенности ФП и ее динамики через 13 лет учитывали все случаи ФП, зарегистрированные: а) по данным только ЭКГ покоя скринингового обследования (включены 9196 участников на 1-м скрининге и на 3-м) и б) суммарно по данным ЭКГ, медицинской истории ССС за период наблюдения и фатальных ССЗ. Всего в анализ включены n=9196, (49% мужчины).

Частоту развития новых случаев ФП изучали по впервые выявленному случаю ФП по данным скринингового обследования или документированного события по данным регистров. Новым случаем ФП считали случай, впервые зарегистрированный после даты базового обследования и до 31.01.2018г, у лиц без исходной ФП (n=146) и лиц без предшествующих ССЗ (ишемическая болезнь сердца (ИБС) и/или МИ, n=839) на базовом обследовании. Всего в анализ частоты новых случаев ФП включены 8429 лиц (44% мужчины) без предшествующих ССЗ и эпизодов ФП.

ИБС устанавливали по эпидемиологическим критериям на основании медицинской истории инфаркта мио-

карда, или острого коронарного синдрома, или аортокоронарного шунтирования, или чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики, подтвержденных госпитализацией.

Наличие МИ устанавливали на основании медицинской истории МИ или преходящего острого нарушения мозгового кровообращения, подтвержденных госпитализацией.

На всех этапах анализа учитывали возраст участников на момент впервые зарегистрированного эпизода ФП или периода цензурирования. Для детального анализа форм и частоты нового случая ФП по пятилетиям дополнительно исключали группу в проспективном возрасте 50-54 года.

Статистический анализ данных выполнен с помощью пакета программ SPSS (v.13.0). Частоту ФП в группах сравнивали с помощью кросс-табуляции с использованием критерия χ^2 Пирсона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

На первом этапе анализа выполнена оценка распространенности ФП в возрасте 45-69 лет и ее динамики к возрасту 55-84 года только по данным ЭКГ покоя скрининговых обследований. В исследуемой популяционной выборке 45-69 лет базовая (исходная) распространенность ФП составила 1,6%: 1,1% у женщин и 2,1% у мужчин ($p < 0,001$), увеличивалась с возрастом: от 0,3% в младшей возрастной группе (45-49 лет) у обоих полов до 4,0%

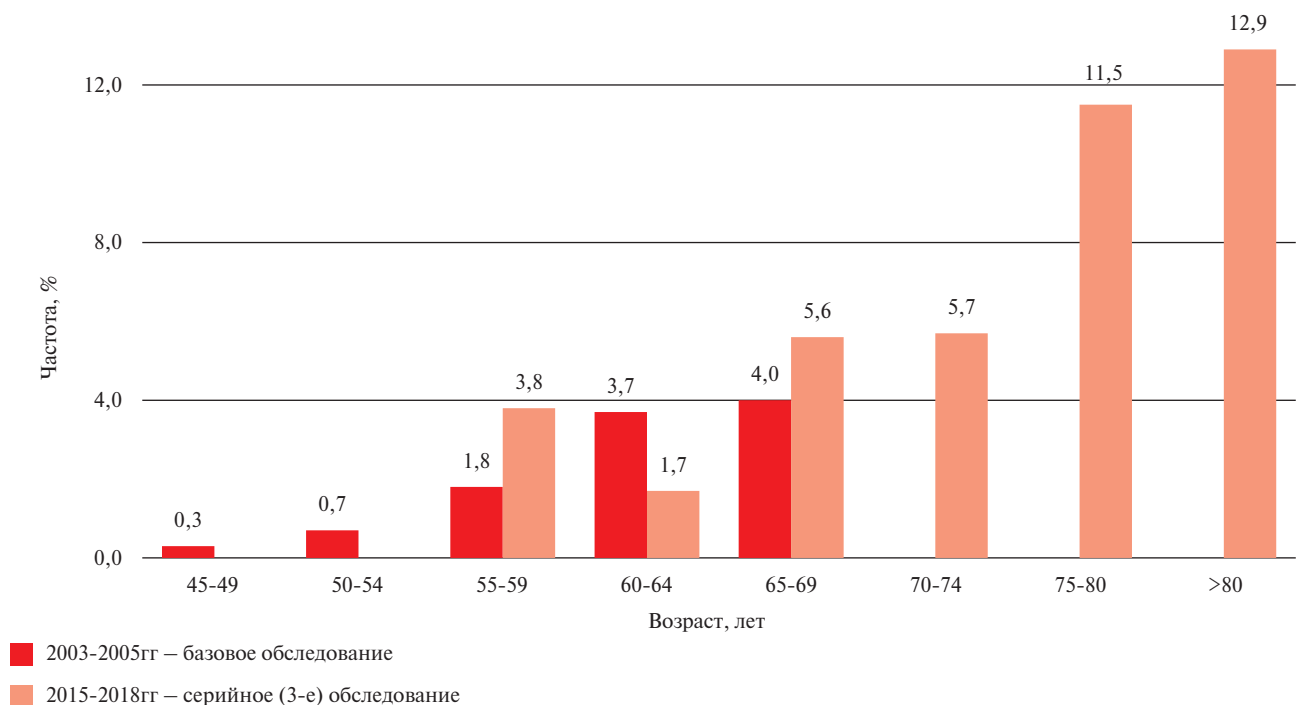


Рис. 2 Распространенность ФП по данным ЭКГ покоя базового 2003-2006гг и серийного (3-го) 2015-2018гг скринингов (мужчины, базовый возраст 45-69 лет — текущий возраст 55-84 года).

Примечание: различия между возрастными группами в базовом и серийном (3-м) обследованиях статистически значимы ($p < 0,001$).

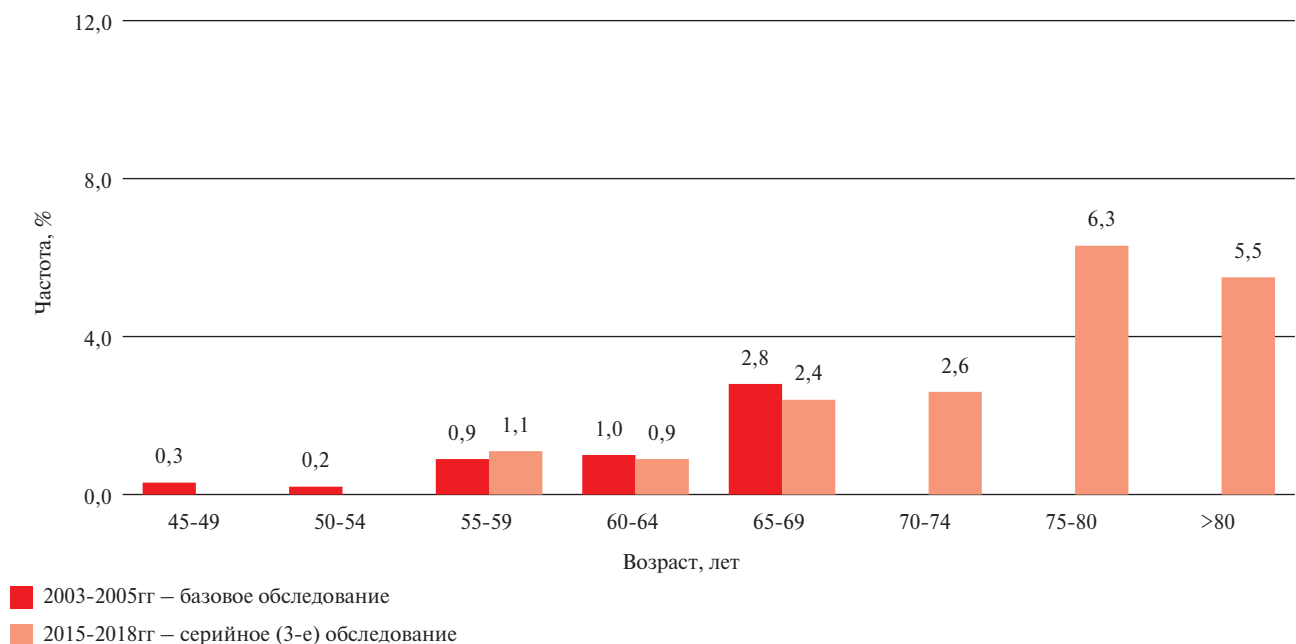


Рис. 3 Распространенности ФП по данным ЭКГ покоя базового и серийного 3-го скринингов (женщины, базовый возраст 45-69 лет — текущий возраст 55-84 года).

Примечание: различия между возрастными группами в базовом и серийном (3-м) обследованиях статистически значимы ($p < 0,001$).

у мужчин и 2,8% у женщин в возрасте 65-69 лет ($p < 0,001$) [13].

Через 13 лет распространенность ФП в возрасте 55-84 года по данным ЭКГ покоя среди лиц, прошедших серийное (3-е) обследование ($n=3878$, 2015-2018гг) составила 4,2% ($n=145$). У мужчин 55-84 лет ($n=1481$) частота ФП составила 6,1%, и варь-

ировала от 1,7% в возрастной группе 60-64 лет до 12,9% в возрасте >80 лет ($p < 0,001$) (рисунок 2). Среди женщин 55-84 лет выявлено 2,8% случаев ФП: от 0,9 до 5,5% в аналогичных возрастных группах ($p < 0,001$) (рисунок 3).

На следующем этапе анализа была оценена частота впервые выявленных случаев ФП в когорте.

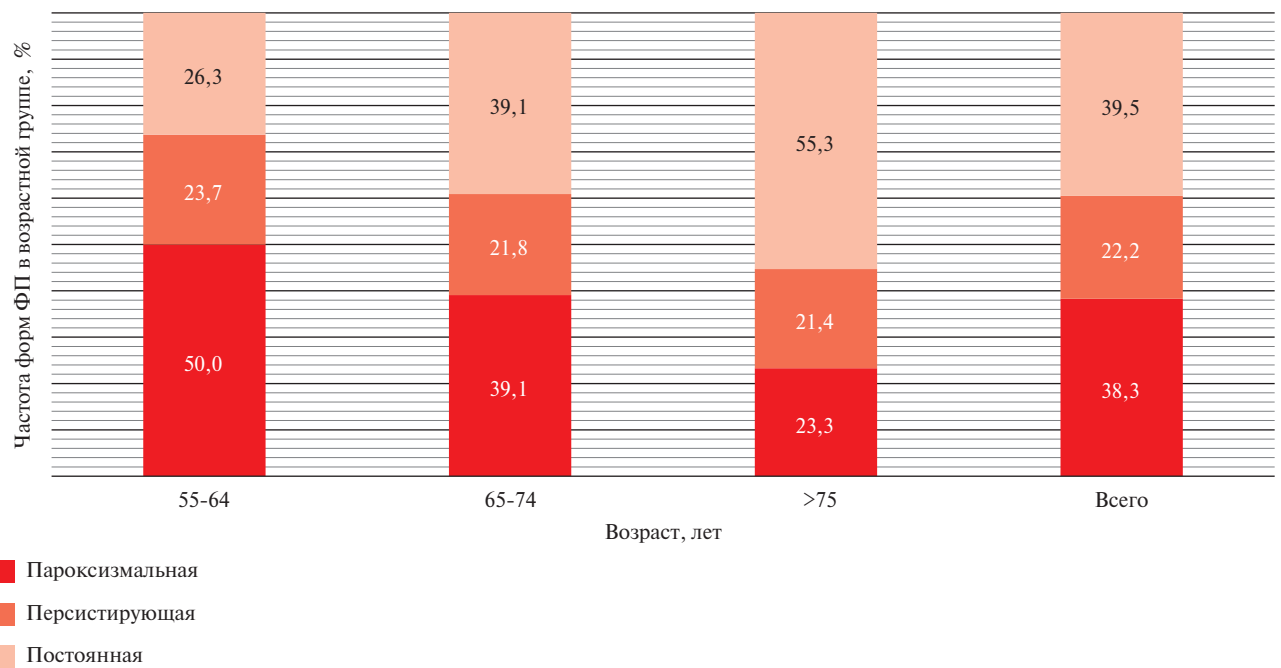


Рис. 4 Распределение форм ФП среди новых случаев ФП за 13-летний период наблюдения в зависимости от возраста для впервые зарегистрированного эпизода ФП (n=8429 без исходных ССЗ и ФП).

Примечание: различия между возрастными группами в распределении форм ФП статистически значимы ($p < 0,001$).

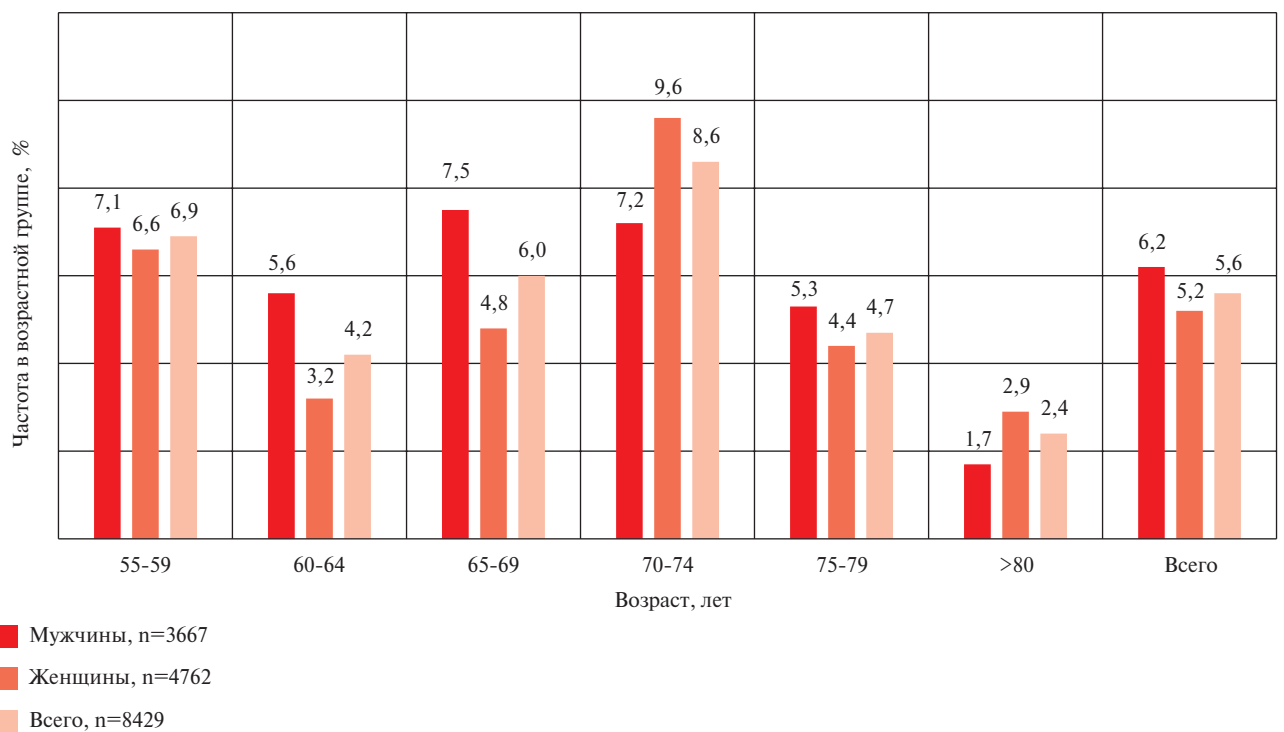


Рис. 5 Частота новых случаев ФП за 13-летний период наблюдения в зависимости от возраста для впервые зарегистрированного эпизода ФП (n=8429, без исходных ССЗ и ФП).

Примечание: различия по частоте ФП между возрастными группами для каждой категории лиц (мужчины, женщины, оба пола) статистически значимы ($p < 0,001$).

Всего в популяционной выборке за период наблюдения выявлено 473 новых случая ФП, из них 114 случаев по данным скрининга и 359 по данным регистрации ССС.

Инцидентность ФП за 13 лет в популяции 45-69 лет без исходных ССЗ и ФП составила 5,6%: 6,2% среди мужчин и 5,2% среди женщин. Доли пароксизмальной, персистирующей и постоянной

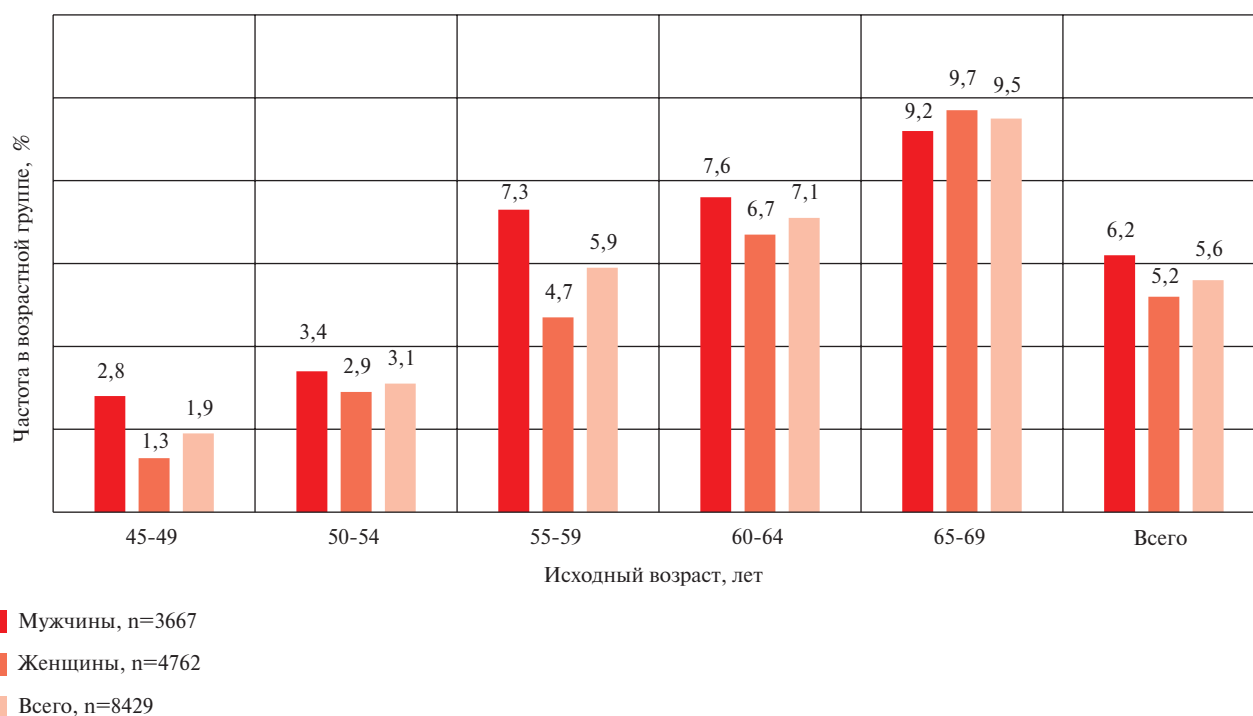


Рис. 6 Частота новых случаев ФП, развившихся за 13-летний период наблюдения в зависимости от исходного возраста при базовом скрининге (исходный возраст 45-69 года, n=8429, без исходных ССЗ и ФП).

Примечание: различия по частоте ФП между возрастными группами для каждой категории лиц (мужчины, женщины, оба пола) статистически значимы ($p < 0,001$).

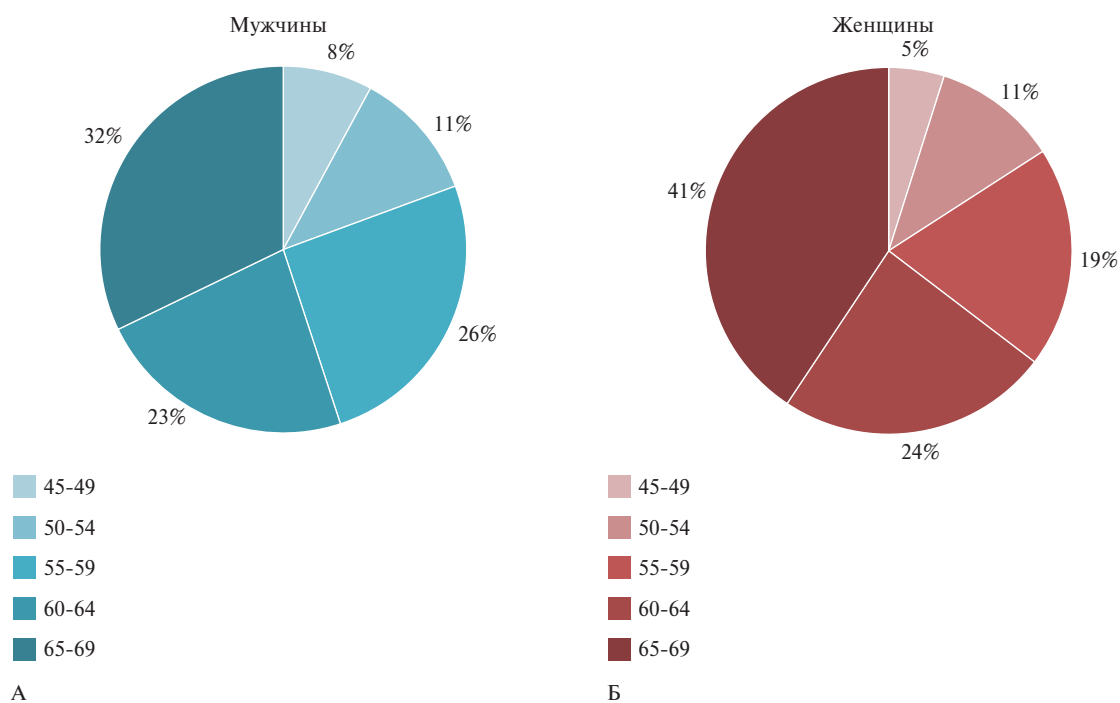


Рис. 7 Возрастная структура (по данным базового возраста) группы новых случаев ФП, развившихся за 13-летний период наблюдения (n=8429 — лица без исходных ССЗ и ФП, исходный возраст 45-69 года) у мужчин (А) и женщин (Б).

Примечание: различия частоты возрастных групп у мужчин (А) и женщин (Б) с новыми случаями ФП статистически значимы ($p < 0,001$).

форм ФП составили 38,3, 22,2 и 39,5%, соответственно ($p < 0,001$) (рисунок 4).

Средний возраст на момент впервые зарегистрированной ФП составил: $69,1 \pm 7,24$ лет; Ме

(Q1-Q3): 69,8 (64,4-76,2) лет; min-max: 51,3-83,2 лет. У мужчин с новым случаем ФП средний возраст был $68,1 \pm 6,93$ лет; Ме (Q1-Q3): 68,7 (63,3-72,9) лет; min-max: 51,3-83,2 лет для женщин с развитием

Таблица 1

Частота ФП в когорте суммарно: по данным распространенности и выявлению новых случаев (скрининги, регистрация ССС и смерти) в проспективном возрасте 55-84 года (n=9196, p<0,001)

Возраст, лет	Мужчины			Женщины			Всего, n (%)		
	Случаи*	n [†]	% [‡]	Случаи	n	%	Случаи	n	%
55-60	35	318	7,6	26	299	8,7	61	617	9,9
60-64	76	907	8,4	49	1082	4,5	125	1989	6,3
65-69	107	935	11,4	89	1102	8,1	196	2036	9,6
70-74	71	732	9,7	108	899	12,0	179	1631	11,0
75-79	57	807	7,1	71	1078	6,6	128	1885	6,8
≥80	17	412	4,1	32	596	5,7	49	973	5,0
Всего	376	4158	9,0	383	5038	7,6	759	9196	8,3

Примечание: * — количество случаев ФП, [†] — общее количество в возрастной группе, [‡] — частота ФП в возрастной группе.

ФП средний возраст был на 2 года выше и составил 70,0±6,83; Me (Q1-Q3): 70,9 (65,6-74,9) лет; min-max: 51,3-82,9 лет (p=0,003).

Наибольшее число случаев впервые зарегистрированной ФП наблюдалось в возрастных группах 65-69 лет для мужчин (27,3% всех случаев) и 70-74 года для женщин (32,9% всех случаев) (p<0,001).

В работе рассмотрены возрастные группы на период регистрации события или достижения участником точки цензурирования без события (рисунок 5). Частота возникновения новых случаев ФП для мужчин варьировала от 5,6% в возрастной группе 60-64 года до 7,2-7,5% в возрасте 65-75 лет с последующим снижением до 1,7% в старшей возрастной группе (p<0,001). Для женщин инцидентность ФП составила от 3,2% в возрастной группе 60-64 года с последующим резким увеличением до 9,6% в возрасте 70-74 года и снижением до 4,4% и 2,9% в возрасте 75-79 лет и ≥80 лет, соответственно (p<0,001).

Если рассматривать базовый возраст участников (рисунок 6), то среди лиц с развитием нового случая различных форм ФП, наибольшее число новых случаев ФП (>80%) было зарегистрировано для лиц исходного возраста >55 лет. При этом для мужчин отмечается незначительный прирост в распределении последующего развития ФП по возрастным группам исходного возраста: от 25,6% от всех случаев ФП в группе исходного возраста 55-59 лет до 32,2% от всех случаев ФП в возрасте 65-69 лет; для женщин частота последующего развития ФП с возрастом увеличилась в 2 раза от 19,5 до 40,7% от всех случаев ФП в аналогичных группах исходного возраста (рисунок 7).

Средний период от первичного обследования до нового случая ФП в когорте 45-69 лет составил 7,5±3,83 лет для мужчин; min 1,4 года, max 14,3 года) и 8,1±4,02 года для женщин; min 0,5 года, max 14,7 лет).

Чтобы оценить бремя ФП в популяции, проанализировали суммарную частоту всех случаев ФП

в популяционной выборке за этот период времени, включая превалентные случаи ФП и новые случаи ФП, собранные по данным ЭКГ покоя скринингов и документированных случаев ФП при регистрации ССС и смерти. Суммарная частота ФП составила 8,3% (n=759) (таблица 1). У мужчин частота ФП была 9,0%, и варьировала от 8,4% в возрастной группе 60-64 лет, до 11,4% в возрасте 65-69 лет и до 4,1% в старшей возрастной группе (p<0,001). У женщин частота ФП составила 7,6%, варьируя от 4,5 и 12,0 до 5,7% в аналогичных возрастных группах (p<0,001). Доля случаев ФП, выявленных по данным ЭКГ скринингов, составила 19% от суммарной частоты ФП в изучаемой популяционной выборке и была представлена преимущественно постоянной формой ФП.

Обсуждение

В популяционной выборке мужчин и женщин за 13 лет наблюдения распространенность ФП увеличилась с 1,6% (1,1% у женщин и 2,1% у мужчин) в возрасте 45-69 лет до 4,2% (6% у мужчин и 3% у женщин, p<0,001) в возрасте 55-84 лет при одномоментном скрининговом обследовании по данным ЭКГ покоя. По суммарным данным распространенности и новых случаев частота ФП в популяции 55-84 лет составила 8,3% (9,0% среди мужчин и 7,6% среди женщин) (p<0,001).

Возраст-зависимый характер частоты ФП, а также преимущественная ассоциация с мужским полом показаны во многих эпидемиологических исследованиях [14-20], однако данные о распространенности ФП вариабельны и зависят от дизайна и возрастного диапазона участников представленного исследования.

Полученные нами данные по средней частоте ФП в кросс-секционном подходе близки результатам исследований в России и США для возрастного диапазона 45-60 лет и несколько превышают таковые для лиц старшего возраста. В эпидемиологическом исследовании ЭССЕ-РФ (Эпидемиоло-

гия сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) [16] среди 17504 участников кросс-секционного исследования 25-64 лет частота ФП составила 0,5%, для возрастной группы 45-54 лет: среди мужчин — 1%, среди женщин — 0,2% ($p=0,005$). Частота ФП по данным литературы у жителей США составила 0,1% среди лиц <55 лет (исследование ATRIA — Anticoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) [17] и 0,5% в возрасте 50-59 лет (Фремингемское исследование) [18], что сопоставимо с данными по частоте ФП в изучаемой нами популяционной выборке в исходном возрасте.

В российском исследовании популяционной выборки SAHR (The Stress, Aging and Health Study in Russia — “Стресс, Старение и Здоровье”, Москва) у лиц >55 лет распространенность ФП составила 3,4%, варьируя от 2 до 7% среди мужчин и от 0,7 до 10% среди женщин по данным ЭКГ покоя одномоментного обследования [19]. Эти данные близки результатам нашего исследования для лиц 55-74 лет при оценке частоты ФП только по ЭКГ скрининга. Но для старшей возрастной группы (от 75 лет) частота ФП была ниже у мужчин (7 vs 12%) и выше у женщин (10 vs 6%) в сравнении с нашей популяционной выборкой, что может быть объяснено различиями в дизайне исследований.

В этой же популяционной выборке SAHR частота ФП с учетом однократного суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру составила 6,7% с учетом пароксизмальных форм ФП, варьируя от 2% в возрасте 55-64 года до 10% среди мужчин и 13% среди женщин >80 лет [20], что, аналогично нашему исследованию, указывает на большую распространенность пароксизмальных форм ФП.

В исследовании ATRIA (США, одномоментное исследование, $n=17974$, средний возраст $71,2 \pm 12,2$ лет), частота ФП среди лиц >60 лет составила 3,8%, а среди лиц >80 лет — 9,0%. У мужчин — 1,1% (от 0,2% в возрасте <55 лет, 5% в возрасте 70-74 года и до 11,1% >85 лет), и у женщин — 0,8% (от 0,1 до 3 и 11% в аналогичных возрастных группах) ($p<0,001$) [17]. Аналогичные результаты получены и во Фремингемском исследовании (США), где частота ФП составила 1,8% в 60-79 лет и 8,8% в возрасте >80 лет ($p<0,001$) [18]. В исследованной нами популяционной выборке отмечается как большая частота ФП, так и более ранний ее прирост среди мужчин и женщин на ~15 лет (65-69 лет для мужчин и 70-74 года для женщин) по сравнению с популяциями США.

При анализе 24215 амбулаторных карт пациентов многопрофильного амбулаторного диагностического центра (г. Санкт-Петербург) у 7,5% пациентов (1822 из 24215) в диагнозе имелась ФП, которая чаще встречалась у лиц >60 лет (82,3% всех случаев) [21]. Эти данные также сопоставимы с суммарной

частотой ФП в нашей популяционной выборке при сплошной регистрации ССС с использованием госпитальных и амбулаторных данных и подтверждаются достаточно высокую частоту ФП в России.

За 13-летний период наблюдения когорты исходного возраста 45-69 лет было выявлено 473 (5,6%) новых случаев ФП (по данным идентификации ФП среди ССС и случаев смерти в когорте и 2-х серийных обследований). Распределение по формам ФП составило для пароксизмальной, персистирующей и постоянной форм — 38, 22 и 40%, соответственно. Инцидентность ФП увеличивалась с возрастом до группы возраста 70-74 года, а далее снижалась. Частота новых ФП была выше у мужчин (6,2%), чем у женщин (5,2%) за исключением возрастной группы >80 лет ($p<0,001$). Пароксизмальные формы ФП преобладали в младшей возрастной группе (50% всех случаев ФП) ($p<0,001$).

В проспективном Роттердамском исследовании (Rotterdam study), сопоставимом с нашим исследованием, средним возрастом респондентов ($n=6808$, средний возраст 69,3 года, $SD=9,1$) за 7-летний период наблюдения выявлено 437 новых случаев ФП (6,4%). Средняя частота ФП в популяции была выше, чем в исследованиях ATRIA и Фремингемском, но ниже, чем в изучаемой популяционной выборке НАPIEE и составила 5,5% (от 0,7% в возрасте 55-59 лет, 5,2% среди мужчин и 2,9% среди женщин в 60-69 лет и до 17,8% в возрасте ≥ 85 лет) [22].

В полученных нами результатах обращает на себя внимание снижение частоты ФП в старшем возрасте: более раннее для мужчин (в возрасте 70-74 лет) и на 5 лет позже у женщин ($p<0,001$). В возрастной группе >80 лет наблюдается 3-кратное уменьшение частоты ФП с инверсией показателей и преобладанием частоты ФП у женщин по сравнению с мужчинами — 4 vs 3%, соответственно ($p<0,001$). Это, вероятно, обусловлено большей продолжительностью жизни женщин и селективной смертностью лиц с ФП, преимущественно за счет мужчин (“harvest effect” [23]), а также более низкой продолжительностью жизни в российской популяции в целом по сравнению с Европой и США.

Ограничения исследования. Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Мы принимаем во внимание, что данные популяционного исследования могут иметь некоторые отличия от статистических данных по региону. Нельзя исключить систематическую ошибку “неотклика”, когда лица, подверженные риску ФП из-за ССЗ, аритмии или других проблем со здоровьем, не посещают обследования. Однако изучаемая популяция сформирована случайным образом в двух типичных районах г. Новосибирска, стратифицирована по полу и возрастным группам и обследована с откликом 61%

для 1-го скрининга и $>60,1\%$ для 3-го. Кроме того, по данным предшествующего анализа в нашей популяции, не откликнувшиеся имеют лучшие показатели здоровья, чем у респондентов [24], и эта погрешность не могла существенно повлиять на результаты.

Отсутствие отклика на повторное обследование может ограничить количество зарегистрированных новых случаев ФП, но маловероятно, что лица с хроническим заболеванием, таким как постоянная ФП, не будут посещать обследование. Кроме того, помимо регистрации на повторном обследовании, в анализ включены случаи ФП, собранные по данным сплошной регистрации ССС и смерти в районах исследования, использующей множественные источники (госпитальные и амбулаторные данные, обращения в скорую помощь, сбор фатальных конечных точек в бюро записей актов гражданского состояния (ЗАГС) и др.), что обеспечивает надежное выявление ФП в наблюдаемой когорте.

Выпадение из долгосрочного наблюдения (“drop-out”) также может ограничить выявление новых событий. Но, как было сказано выше, в анализе использованы данные сплошной регистрации случаев ССЗ и смерти в районах исследования; регистр ССЗ использует в комбинации методы горячей и холодной регистрации (“hot pursuit, cold pursuit”) и собирает как госпитальную, так и отложенную информацию по ССС; уровень миграции в районах не высок (4-5%). Кроме того, проводим мониторинг количества участников когорты, сменивших район проживания, путем регулярных почтовых и телефонных контактов. Вышесказанное гарантирует достаточно полный сбор конечных точек и минимизирует погрешности выявления новых случаев ФП.

В то же время, исследование имеет сильные стороны. Насколько известно, это практически первое долгосрочное исследование в России, в котором представлены данные о распространенности ФП, ее многолетней динамике и частоте новых случаев ФП в крупной когорте на популяционном уровне. Полученные результаты показывают скорость прироста частоты ФП при старении, стратифицированную по полу, вносят вклад в понимание бремени ФП в типичной российской популяции и могут быть использованы при планировании мероприятий первичной и вторичной профилактики ФП и ее осложнений.

Заключение

В популяционной российской выборке (на примере г. Новосибирска) за 13 лет наблюдения

распространенность ФП возрастала с $1,6\%$ ($1,1\%$ у женщин и $2,1\%$ у мужчин, $p<0,001$) в возрасте 45-69 лет до $4,2\%$ ($6,1\%$ у мужчин и $2,8\%$ у женщин, $p<0,001$) в возрасте 55-84 лет по данным серийных одномоментных исследований.

Частота новых случаев ФП за 13 лет наблюдения в когорте 45-69 лет без предшествующих ССЗ и ФП составила $5,6\%$. В структуре форм ФП пароксизмальная, персистирующая и постоянная формы составили 38, 22 и 40% , соответственно. Средний возраст на момент впервые зарегистрированной ФП составил $69\pm 6,93$ лет и был на 2 года выше у женщин ($70,0\pm 6,83$ лет), чем у мужчин ($68\pm 6,93$ лет).

Суммарная частота ФП в популяционной выборке (по данным серийных обследований и сбора новых случаев ФП) составила $8,3\%$. Наибольшая частота ФП зарегистрирована в возрасте 65-69 лет ($11,4\%$) для мужчин и на 5 лет позже у женщин ($12,0\%$) ($p<0,001$). Число случаев ФП в возрасте >80 лет уменьшалось, и составило $4,1\%$ для мужчин и $5,7\%$ для женщин.

Показатели частоты ФП в сибирской популяционной выборке для возрастной группы 45-60 лет сопоставимы с данными крупных российских и североамериканских исследований; более высокие для лиц 60-74 лет по сравнению с опубликованными популяционными данными, и ниже для лиц старшей возрастной группы, как для мужчин, так и для женщин. В исследованной выборке отмечался на 15 лет более ранний прирост частоты ФП, чем в популяционных исследованиях США для мужчин и женщин.

Благодарности. Авторы выражают благодарность с.н.с. Вережкину Е. Г. за участие в формировании базы данных, Prof. Pikhart H., Dr. Peasey A., Prof. Holmes M. V., Dr. Stefler D., Dr. Tillmann T. за ценные советы при планировании исследования и рекомендации по оформлению статьи, а также профессору В. В. Гафарову, профессору О. Д. Рымар, профессору Г. И. Симоновой, к.м.н. С. В. Шишкину за предоставление данных конечных точек для участников когорты НАРИЕЕ из регистров сердечно-сосудистых заболеваний и смерти, функционирующих на базе НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск).

Отношения и деятельность. Исследование поддержано грантами РФФИ #20-313-90015, РНФ #20-15-00371, RAS State Assignment AAAA-A17-117112850280-2. Исследование НАРИЕЕ поддержано грантами Wellcome Trust (WT064947, WT081081) и US National Institute of Aging (1R01AG23522).

Литература/References

1. Gillis AM. Atrial fibrillation and ventricular arrhythmias: sex differences in electrophysiology, epidemiology, clinical presentation, and clinical outcomes. *Circulation*. 2017;6:593-608. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025312.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2016;5:e1-88. doi:10.1093/ejcts/ezw313.
3. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42:373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
4. Timmis A, Townsend NA, Gale C, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. *Eur. Heart J*. 2018;7:508-79. doi:10.1093/eurheartj/ehx628.
5. Kishore A, Vail A, Majid A, et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2014;45:520-6. doi:10.1161/STROKEAHA.113.003433.
6. Henriksson KM, Farahmand B, Åsberg S, et al. Comparison of cardiovascular risk factors and survival in patients with ischemic or hemorrhagic stroke. *Int J Stroke*. 2012;7:276-81. doi:10.1111/j.1747-4949.2011.00706.x.
7. Grond M, Jauss M, Stark E, et al. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke*. 2013;44:3357-64. doi:10.1161/STROKEAHA.113.001884.
8. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:56-528. doi:10.1161/CIR.0000000000000659.
9. Mou L, Norby FL, Chen LY, et al. Lifetime Risk of Atrial Fibrillation by Race and Socioeconomic Status: ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11:e006350. doi:10.1161/CIRCEP.118.006350.
10. Serdechnaya EV, Tatarsky BA, Kazakevich EV. Prevalence and clinical features of atrial fibrillation in the north-west of the Russian Federation. *Clinical Medicine*. 2009;87(1):17-20. (In Russ.) Сердечная Е. В., Татарский Б. А., Казакевич Е. В. Особенности распространенности и течения фибрилляции предсердий на северо-западе Российской Федерации. *Клиническая медицина*. 2009;87(1):17-20.
11. Peasey A, Bobak M, Kubinova R, et al. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: rationale and design of the HAPIEE study. *BMC Public Health*. 2006;6:255. doi:10.1186/1471-2458-6-255.
12. Rose GA, Blackburn H, Gillum RF. Cardiovascular Survey Methods, 2nd ed.; WHO: Geneva, Switzerland, 1984; p. 223. ISBN 9242400564.
13. Shapkina M, Ryabikov A, Voronina E, et al. Atrial fibrillation: prevalence and cross-sectional determinants in Novosibirsk population (HAPIEE cohort, 9255 participants). *Atherosclerosis*. 2016;12(3):22-7. (In Russ.) Шапкина М. Ю., Рябиков А. Н., Воронина Е. В. и др. Фибрилляция предсердий: распространенность и кросс-секционные детерминанты в популяции Новосибирска (когорта HAPIEE). *Атеросклероз*. 2016;12(3):22-7.
14. Sharashova E, Wilsgaard T, Ball J, et al. Long-term blood pressure trajectories and incident atrial fibrillation in women and men: The Tromsø Study. *Eur Heart J*. 2020;41:1554-62. doi:10.1093/eurheartj/ehz234.
15. Ohsawa M, Okayama A, Sakata K, et al. Rapid increase in estimated number of persons with atrial fibrillation in Japan: an analysis from national surveys on cardiovascular diseases in 1980, 1990 and 2000. *J Epidemiol*. 2005;15:194-6. doi:10.2188/jea.15.194.
16. Muromtseva GA, Vilkov VG, Konstantinov VV, et al. The prevalence of electrocardiographic abnormalities in the Russian population in the early 21st century (the ESSE-RF study). *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(12):7-17. (In Russ.) Муромцева Г. А., Вилков В. Г., Константинов В. В. и др. Распространенность электрокардиографических нарушений в российской популяции в начале XXI века (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Российский кардиологический журнал*. 2018;(12):7-17. doi:10.15829/1560-4071-2018-12-7-17.
17. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: The AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285:2370-5. doi:10.1001/jama.285.18.2370.
18. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB, et al. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983-8. doi:10.1161/01.str.22.8.983.
19. Shalnova SA, Deev AD, Kapustina AV, et al. Coronary heart disease in persons older than 55 years. Prevalence and prognosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):21-8. (In Russ.) Шальнова С. А., Деев А. Д., Капустина А. В. и др. Ишемическая болезнь сердца у лиц 55 лет и старше. Распространенность и прогноз. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(4):21-8. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-21-28.
20. Shkolnikova MA, Jdanov DA, Ildarova RA, et al. Atrial fibrillation among Russian men and women aged 55 years and older: prevalence, mortality, and associations with biomarkers in a population-based study. *J Geriatr Cardiol*. 2020;17:74-84. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2020.02.002.
21. Ionin VA, Barashkova EI, Filatova AG, et al. Atrial fibrillation in St Petersburg cohort: frequency, risk factors, antiarrhythmic therapy and thromboembolism prevention. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2020;26(2):192-201. (In Russ.) Ионин В. А., Барашкова Е. И., Филатова А. Г. и др. Фибрилляция предсердий в когорте амбулаторных пациентов Санкт-Петербурга: встречаемость, факторы риска, антиаритмическая терапия и профилактика тромбозмболических осложнений. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(2):192-201. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-2-192-201.
22. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: The Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006;8:949-53. doi:10.1093/eurheartj/ehi825.
23. Luy M, Di Giulio P, Di Lego V, et al. Life Expectancy: Frequently Used, but Hardly Understood. *Gerontology*. 2020;66:95-104. doi:10.1159/000500955.
24. Denissova D, Malyutina S, Bobak M. Characteristics of non-responders and the reasons for non-response in population-based study. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation*. 2008;15 (suppl 1):S138. doi:10.1097/01.hjr.0000317045.08895.f7.

Тридцатилетняя динамика распространенности кардиометаболических факторов риска в популяциях Российской Федерации и Соединенных Штатов Америки

Вилков В. Г., Шальнова С. А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России.
Москва, Россия

Цель. Изучить динамику распространенности артериальной гипертензии (АГ), ожирения, повышенной концентрации в крови холестерина (ХС), не входящего в состав липопротеинов высокой плотности (ХС нелВП), в России и США с 1975 г. до 2014 г.

Материал и методы. По данным одномоментных популяционных исследований России и США в 1975-1982 гг. и 2007-2014 гг. изучена распространенность факторов риска (ФР) у мужчин и женщин 25-64 лет. Использованы данные исследований Липидных клиник и ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации), а также данные исследований NHANES (National Health And Nutrition Examination Survey, США). Общее число наблюдений 41268, рассчитывали долю лиц с наличием ФР (распространенность) и 95% доверительный интервал.

Результаты. В 1980-х годах распространенность изученных ФР в России и США не различалась в большинстве половых и возрастных групп. За последующие 30 лет для обеих популяций характерно уменьшение распространенности АГ и повышенного ХС нелВП (уровень ХС нелВП $\geq 3,7$ ммоль/л) и увеличение распространенности ожирения. В 2012 г. АГ у мужчин и женщин в России имела место чаще, чем в США. Ожирение реже встречалось у мужчин и женщин 25-44 лет в России и у женщин >54 лет в США. Распространенность ХС нелВП $\geq 3,7$ ммоль/л в России в сравнении с США была выше у лиц >44 лет и ниже у женщин 25-34 лет.

Заключение. В 1980-х годах различия распространенности кардиометаболических ФР в России и США практически отсутствовали. В 2010-х годах АГ и отчасти дислипидемия чаще встречались в России, а распространенность ожирения у молодых и лиц среднего возраста была выше в США.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериальное давление, индекс массы тела, дислипидемия, фактор риска, распространенность, сердечно-сосудистые заболевания, NHANES II, Continuous NHANES, ЭССЕ-РФ.

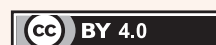
Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках Государственного задания «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах РФ (ЭССЕ-РФ-проспективное). Развитие системы динамического наблюдения за эпидемиологической ситуацией, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями и их факторами риска в регионах РФ (ЭССЕ-РФ-2)», регистрационный номер АААА-А17-117070760036-6.

Благодарности. Авторы благодарят всех участников исследования ЭССЕ-РФ, которые участвовали в сборе российских данных.

Поступила 31/05-2022

Рецензия получена 13/06-2022

Принята к публикации 30/06-2022



Для цитирования: Вилков В. Г., Шальнова С. А. Тридцатилетняя динамика распространенности кардиометаболических факторов риска в популяциях Российской Федерации и Соединенных Штатов Америки. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(8):3304. doi:10.15829/1728-8800-2022-3304. EDN UDLNLW

Thirty-year trends in the prevalence of cardiometabolic risk factors in the populations of the Russian Federation and the United States of America

Vilkov V. G., Shalnova S. A.

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

Aim. To study trends in the prevalence of hypertension (HTN), obesity, elevated non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL cholesterol) levels in Russia and the USA from 1975 to 2014.

Material and methods. According to the data of cross-sectional population studies in Russia and the USA in 1975-1982 and 2007-2014, the prevalence of risk factors (RFs) in men and women aged 25-64 was studied. The data of Lipid Research Clinics studies, Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian

Federation (ESSE-RF) study, as well as data from National Health And Nutrition Examination Survey (NHANES) studies (USA) were used. The total number of persons analyzed was 41268. The proportion of individuals with risk factors and 95% confidence interval were calculated.

Results. In the 1980s, the prevalence of studied RFs in Russia and the United States did not differ in most sex and age groups. Over the next 30 years, both populations are characterized by a decrease in the

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: vilkov_vladimir@list.ru

Тел.: +7 (916) 882-48-10

[Вилков В. Г. — д.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-0263-494X, Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483].

prevalence of HTN and elevated non-HDL cholesterol (≥ 3.7 mmol/l) and an increase in the prevalence of obesity. In 2012, HTN in men and women in Russia occurred more frequently than in the United States. Obesity was less common in men and women 25-44 years old in Russia and in women >54 years old in the USA. The prevalence of non-HDL cholesterol ≥ 3.7 mmol/l in Russia compared with the United States was higher in people >44 years old and lower in women 25-34 years old.

Conclusion. In the 1980s, there were no differences in the prevalence of cardiometabolic risk factors in Russia and the United States. In the 2010s, HTN and partly dyslipidemia were more common in Russia, and the prevalence of obesity in young and middle-aged people was higher in the United States.

Keywords: hypertension, blood pressure, body mass index, dyslipidemia, risk factor, prevalence, cardiovascular disease, NHANES II, Continuous NHANES, ESSE-RF.

Relationships and Activities. The work was carried out within the State Assignment "Epidemiology of cardiovascular diseases in regions of the Russian Federation (ESSE-RF-prospective). Development of monitoring system for epidemiological situation associated with cardiovascular diseases and their risk factors in the regions of

the Russian Federation (ESSE-RF-2)", registration number AAAA-A17-117070760036-6.

Acknowledgments. The authors are grateful to all the participants in the ESSE-RF study who participated in the data collection in Russia.

Vilkov V. G. * ORCID: 0000-0003-0263-494X, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483.

*Corresponding author:
vilkov_vladimir@list.ru

Received: 31/05-2022

Revision Received: 13/06-2022

Accepted: 30/06-2022

For citation: Vilkov V. G., Shalnova S. A. Thirty-year trends in the prevalence of cardiometabolic risk factors in the populations of the Russian Federation and the United States of America. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(8):3304. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3304. EDN UDLNLW

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, РФ-80 — данные популяционных исследований выполненных в 1975-1982 гг в Институте профилактической кардиологии в составе ВКНЦ АМН СССР, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ХС — холестерин, ХС нелВП — холестерин, не входящий в состав ЛВП, ЭССЕ-РФ — исследование "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации", NCHS — the National Center for Health Statistics, NHANES — National Health and Nutrition Examination Survey, C.NHANES — Continuous NHANES 2007-2012 гг.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- В 1980-х годах различия в распространенности кардиометаболических факторов риска в России и США практически отсутствовали. За последующие 30 лет в обеих популяциях в большинстве половых и возрастных групп распространенность артериальной гипертензии и дислипидемии уменьшилась, а ожирения увеличилась.

Что добавляют результаты исследования?

- В 2010-х годах артериальная гипертензия и отчасти дислипидемия чаще имели место в России, а распространенность ожирения у молодых и лиц среднего возраста была выше в США.

Key messages

What is already known about the subject?

- In the 1980s, there were no differences in the prevalence of cardiometabolic risk factors in Russia and the United States. Over the next 30 years, in both populations in most sex and age groups, the prevalence of hypertension and dyslipidemia decreased, while obesity increased.

What might this study add?

- In the 2010s, hypertension and partly dyslipidemia were more common in Russia, and the prevalence of obesity in young and middle-aged people was higher in the US.

Введение

В настоящее время артериальную гипертензию (АГ), дислипидемию и ожирение можно назвать опасной триадой, которая приводит к быстрому росту сердечно-сосудистых осложнений и смертности от заболеваний атеросклеротического генеза [1]. При этом каждый показатель является сильным независимым фактором риска (ФР).

Установлено, что АГ — независимый предиктор сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [2, 3]. Известно также, что повышенное артериальное давление (АД) представляет собой независимый ФР хронической болезни почек [4].

Ожирение в настоящее время достигло уровня мировой эпидемии [1, 5]. Оно негативно влияет на качество и продолжительность жизни в связи с ассоциацией с сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), включая АГ, раком, остеоартритом, тревожными, депрессивными и когнитивными расстройствами, нарушениями сна [6, 7].

Нарушениям липидного обмена принадлежит важная роль в патогенезе атеросклероза, с которым ассоциированы ССЗ, включая ишемическую болезнь сердца, имеющие первостепенное значение для смертности и инвалидизации населения разви-

тых стран [8]. До последнего времени целевым показателем липидного обмена считался уровень холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности и лишь в последние десятилетия происходит смена парадигмы: главным ФР ССЗ становится повышенный уровень ХС, не входящего в состав липопротеинов высокой плотности (ХС нелВП), который был представлен в 2001г в качестве показателя альтернативной целевой терапии для пациентов с гипертриглицеридемией [9]. В настоящее время эта позиция основана на многочисленных исследованиях, в которых сравнивали уровни ХС нелВП с содержанием в крови ХС липопротеинов низкой плотности или аполипопротеина В и их влияние на исходы [10]. Определение уровня ХС нелВП в настоящее время включено в европейские рекомендации по профилактике ССЗ в клинической практике 2021, в оценку сердечно-сосудистого риска SCORE2 (Systematic COronary Risk Evaluation для лиц 40-69 лет) и SCORE-OP (Systematic COronary Risk Evaluation-Older Persons, оценка сердечно-сосудистого риска для лиц ≥ 70 лет).

Цель настоящей работы — изучить динамику распространенности таких ФР, как АГ, ожирение, повышенная концентрация в крови ХС нелВП $\geq 3,7$ ммоль/л в России и США у мужчин и женщин разных возрастных групп в период с 1975 по 2013гг.

Материал и методы

Использованы данные исследований российской популяции, выполненных в 1975-1982гг в Институте профилактической кардиологии ВКНЦ АМН СССР (ныне Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины — НМИЦ ТПМ Минздрава России) [11], объединенные в выборку с условным названием РФ-80. Исследование одномоментное с проспективным наблюдением за смертностью. Включенные в анализ мужчины и женщины 25-64 лет представляли собой обследованную по единой методике случайную выборку из жителей нескольких районов Москвы.

Анализировали также данные одномоментного наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) 2012-2014гг, в нем использовалась случайная систематическая стратифицированная многоступенчатая выборка из населения 12 регионов РФ в возрасте 25-64 лет [12]. Исследование одобрено этическими комитетами ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии”, ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” и ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова”. Всеми участниками исследования подписано информированное согласие на обработку персональных данных.

Для сравнения анализировали данные одномоментных исследований неорганизованной популяции гражданского населения США серии NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey): NHANES II (1976-1980гг) и Continuous NHANES 2007-2012гг

(С.NHANES). Для сопоставимости с результатами российских исследований включали результаты обследования только лиц белой расы в возрасте ≥ 25 лет. Описание дизайна и методов определения показателей имеется в документации на сайте NCHS (National Center for Health Statistics) США¹.

Анализировали пол, возраст, величины индекса массы тела (ИМТ) и АД, концентрацию в крови общего ХС, ХС, входящего в состав липопротеинов высокой плотности (ЛВП), а также расчетный показатель общий ХС — ХС ЛВП (ХС нелВП) [13]. Наличие ФР констатировали при систолическом и/или диастолическом АД ≥ 140 и/или ≥ 90 мм рт.ст. (далее АГ), ИМТ ≥ 30 кг/м² (ожирение), уровне ХС нелВП $\geq 3,7$ ммоль/л.

Распространенность ФР сравнивали отдельно у мужчин и женщин в возрастных группах 25-34, 35-44, 45-54 и 55-64 лет.

Число включенных в анализ мужчин и женщин составило в популяциях: РФ-80, ЭССЕ-РФ, NHANES II, С.NHANES — 10157 и 5403, 7822 и 13062, 418 и 460, 1931 и 2015 соответственно, всего 41268 человек. В анализ включали только лиц с непущенными значениями всех перечисленных ФР.

При статистическом анализе рассчитывали долю лиц с наличием ФР (распространенность) и 95% доверительный интервал (ДИ) с использованием bootstrap метода в составе R Project for Statistical Computing. Сравнение групп осуществлялось посредством сопоставления 95% ДИ распространенности данного ФР.

Результаты

В 80-х годах XXв различия между российской и американской популяциями по распространенности АГ у мужчин отсутствовали, у российских женщин АГ встречалась чаще, начиная с 55-летнего возраста (таблица 1).

Динамика распространенности АГ за следующие 30 лет в популяции США характеризуется ее достоверным снижением во всех группах, кроме женщин 25-34 лет, у которых имеется недостоверная тенденция той же направленности. В России наблюдалась схожая, но менее выраженная динамика распространенности АГ за исключением мужчин 55-64 лет, у которых динамика отсутствует (таблицы 1 и 2).

В 2012г распространенность АГ в России была в 2-3 раза выше в сравнении с США во всех возрастных группах независимо от пола (таблица 2).

В 80-х годах XXв доли мужчин с ожирением в популяциях России и США достоверно не различались, во всех группах российских женщин ожирение встречалось чаще (таблица 1).

За последующие 30 лет распространенность ожирения увеличилась в большинстве возрастных групп как мужчин, так и женщин, как в России,

¹ National Health and Nutrition Examination Survey: Questionnaires, Datasets, and Related Documentation. <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/Default.aspx>. (14.05.2022).

Таблица 1

Распространенность ФР в популяциях РФ (РФ-80, 1975-1982гг) и США (NHANES II, 1976-1980гг)

Возраст, лет	Показатель	Мужчины		Женщины	
		РФ-80	NHANES II	РФ-80	NHANES II
25-34	n	634	80	924	107
	АГ	24,9 (21,9÷28,2)	31,3 (22,3÷44,4)	10,7 (8,3÷12,4)	9,3 (4,2÷16,3)
	ХС неЛВП ≥3,7 ммоль/л	51,9 (48,9÷56,7)	55,0 (40,3÷65,4)	26,0 (23,6÷29,0)	44,9 (36,3÷54,6)
	ожирение	4,4 (2,4÷5,7)	10,0 (3,9÷17,7)	12,7 (10,9÷14,9)	5,6 (1,0÷10,4)
35-44	n	2715	60	1366	63
	АГ	43,2 (41,6÷45,5)	35,0 (23,6÷46,6)	26,6 (24,2÷29,2)	20,6 (11,2÷31,9)
	ХС неЛВП ≥3,7 ммоль/л	69,7 (67,9÷71,6)	73,3 (57,8÷84,8)	50,1 (47,2÷52,3)	46,0 (32,3÷59,2)
	ожирение	9,1 (7,9÷10,1)	5,0 (0÷12,2)	20,9 (18,4÷22,7)	7,9 (1,7÷14,5)
45-54	n	4946	75	1317	71
	АГ	56,2 (54,7÷57,7)	60,0 (47,8÷73,4)	48,6 (45,4÷51,4)	42,3 (26,6÷54,2)
	ХС неЛВП ≥3,7 ммоль/л	70,0 (68,7÷71,3)	72,0 (61,9÷82,9)	70,2 (67,7÷72,0)	71,8 (58,7÷81,6)
	ожирение	12,7 (11,6÷13,7)	12,0 (4,2÷19,6)	35,5 (32,9÷37,8)	9,9 (2,8÷17,0)
55-64	n	1862	203	1796	219
	АГ	61,8 (59,9÷64,4)	66,0 (59,5÷73,5)	76,4 (74,1÷78,0)	58,0 (51,7÷64,8)
	ХС неЛВП ≥3,7 ммоль/л	73,0 (71,1÷75,5)	77,8 (72,1÷84,1)	85,0 (83,5÷86,5)	87,2 (82,4÷91,8)
	ожирение	16,0 (14,4÷17,9)	17,7 (12,8÷22,3)	46,2 (43,7÷48,8)	18,7 (13,8÷24,8)

Примечание: выборка РФ-80 включает мужчин и женщин, жителей города Москва. Из популяции NHANES II для данного сравнения выбраны жители городов США с населением ≥3 млн человек. В таблице приведены доля лиц с наличием ФР (распространенность, %) и 95% ДИ (в скобках), n — число наблюдений в соответствующих возрастных группах мужчин или женщин. Сравнение групп осуществляется посредством сопоставления 95% ДИ распространенности данного ФР, если интервалы не перекрываются, то различия достоверны. АГ — артериальная гипертензия, ХС неЛВП — холестерин, не входящий в состав ЛВП, РФ-80 — данные популяционных исследований, выполненных в 1975-1982гг в Институте профилактической кардиологии в составе ВКНЦ АМН СССР, NHANES — National Health and Nutrition Examination Survey.

Таблица 2

Распространенность ФР в популяциях РФ (ЭССЕ-РФ) и США (С.NHANES) в 2007-2012гг

Возраст, лет	Показатель	Мужчины		Женщины	
		ЭССЕ-РФ	С.NHANES	ЭССЕ-РФ	С.NHANES
25-34	n	2038	474	2321	470
	АГ	18,6 (16,8÷19,9)	6,1 (4,3÷8,7)	6,9 (5,9÷7,9)	3,2 (2,1÷5,3)
	ХС неЛВП ≥3,7 ммоль/л	40,1 (38,2÷42,6)	44,7 (40,5÷49,5)	25,3 (23,2÷27,2)	34,3 (29,2÷38,9)
	ожирение	13,8 (12,2÷15,5)	27,8 (23,2÷33,0)	10,7 (9,5÷12,1)	29,6 (25,2÷34,8)
35-44	n	1674	483	2488	555
	АГ	31,4 (29,6÷33,6)	12,6 (9,7÷15,5)	18,4 (17,1÷20,0)	5,9 (3,9÷8,1)
	ХС неЛВП ≥3,7 ммоль/л	61,5 (58,4÷64,2)	57,3 (52,3÷62,8)	43,1 (41,3÷45,0)	42,5 (38,3÷46,8)
	ожирение	27,1 (25,1÷29,5)	36,0 (30,7÷40,7)	24,8 (23,1÷26,2)	32,8 (28,1÷36,6)
45-54	n	2031	510	3815	525
	АГ	48,0 (45,8÷49,9)	16,5 (13,4÷19,4)	38,1 (36,7÷39,5)	12,2 (9,2÷15,3)
	ХС неЛВП ≥3,7 ммоль/л	68,2 (66,1÷70,2)	58,4 (54,6÷62,5)	64,9 (63,1÷66,2)	55,2 (51,5÷59,0)
	ожирение	32,2 (29,8÷34,2)	35,5 (31,7÷39,4)	41,2 (39,5÷42,7)	36,4 (32,8÷41,5)
55-64	n	2079	464	4438	465
	АГ	60,8 (57,8÷62,6)	25,4 (20,9÷29,1)	53,9 (52,4÷55,3)	19,1 (15,1÷21,7)
	ХС неЛВП ≥3,7 ммоль/л	65,4 (63,5÷67,7)	51,3 (46,4÷56,3)	75,7 (74,4÷77,0)	57,0 (53,4÷62,1)
	ожирение	36,1 (34,0÷38,0)	35,8 (30,9÷40,8)	52,3 (50,8÷53,8)	43,4 (39,0÷48,7)

Примечание: в таблице приведены доля лиц с наличием ФР (распространенность, %) и 95% ДИ (в скобках), n — число наблюдений в соответствующих возрастных группах мужчин или женщин. Сравнение групп осуществляется посредством сопоставления 95% ДИ распространенности данного ФР, если интервалы не перекрываются, то различия достоверны. АГ — артериальная гипертензия, ХС неЛВП — холестерин, не входящий в состав ЛВП, РФ-80 — данные популяционных исследований, выполненных в 1975-1982гг в Институте профилактической кардиологии в составе ВКНЦ АМН СССР, С.NHANES — Continuous NHANES 2007-2012гг.

так и в США, за исключением женщин 25-34 лет в российской популяции, у которых динамика отсутствовала (таблицы 1 и 2).

В 2012г ожирение реже встречалось у мужчин и женщин 25-44 лет в России и у женщин >54 лет в США (таблица 2).

В 80-х годах XXв распространенность повышенного ХС неЛВП не различалась в России и США во всех половых и возрастных группах кроме женщин 25-34 лет, в этой группе распространенность данного ФР была ниже в России (таблица 1).

За последующие 30 лет распространенность повышенного уровня ХС неЛВП снизилась в России у всех мужчин (кроме группы 45-54 лет) и женщин >34 лет. В США такая динамика имеется у мужчин и женщин >54 лет (таблицы 1 и 2).

Распространенность в 2012г повышенного уровня ХС неЛВП в России в сравнении с США (таблица 2) была выше у мужчин и женщин ≥45 лет и ниже у женщин 25-34 лет.

Обсуждение

Мировые тренды АД и распространенности АГ свидетельствуют о том, что в 2010г средний уровень систолического АД и распространенность АГ у взрослых ниже в странах с высоким уровнем доходов в сравнении со странами с более низкими уровнями доходов [14]; это соответствует нашим данным для исследований 2010-х годов. Наши результаты соответствуют и данным метаанализа популяционных исследований с общим числом наблюдений 19,1 млн человек, согласно которому динамика АД с 1975 по 2015гг характеризовалась снижением среднего систолического и диастолического АД у населения стран Запада и Тихоокеанского региона с высокими уровнями дохода, в других странах тренды АД отличались значительным разнообразием [3].

Результаты настоящего анализа о распространенности ожирения и ее быстром росте, особенно у мужчин, хорошо согласуются с данными других исследователей [7, 15]. В России по средним величинам ИМТ наблюдаются те же тенденции его увеличения, что и в других странах мира [16], хотя и менее выраженные, чем в США.

Полученные нами результаты согласуются с данными литературы, согласно которым, начиная с 60-х годов XXв в популяции США наблюдается снижение концентрации общего ХС в крови, что объясняют коррекцией ряда поведенческих ФР и широким применением липид-снижающих лекарственных средств [17, 18]. По данным российских популяционных исследований за период с 80-х годов XXв до 2010-х годов XXIв также выявлено снижение средней концентрации общего ХС в крови во всех возрастных группах мужчин и женщин [19].

Ограничение исследования. Для измерения АД в исследованиях 80-х годов (РФ-80, NHANES II) использовался аускультативный метод, в современных исследованиях (ЭССЕ-РФ, С.NHANES) — осциллометрический метод.

Выборка РФ-80 была сформирована случайным образом из населения нескольких районов Москвы. Для улучшения сопоставимости из выборки NHANES II использовали только жителей городов США с ≥3 млн населения. Однако современные исследования ЭССЕ-РФ и С.NHANES включают выборки всего населения РФ и США, в связи с чем оценка 30-летней динамики может оказаться несколько смещенной.

Выборки из популяции США включали только лиц белой расы, для улучшения сопоставимости с российскими данными.

Настоящая работа стала возможной благодаря свободному доступу к данным исследований серии NHANES, предоставленному the National Center for Health Statistics (NCHS) США. Ответственность за результаты анализа, интерпретации и выводы лежит на авторах, ответственность NCHS ограничивается первичными данными [16].

Заключение

В 80-х годах XXв распространенность таких ФР риска ССЗ заболеваний, как АГ, ожирение, повышенный уровень ХС неЛВП в популяциях России и США не различалась в большинстве половых и возрастных групп.

За последующие 30 лет в популяциях России и США в большинстве половых и возрастных групп распространенность АГ и повышенного ХС неЛВП снизилась (в США частота последнего ФР уменьшилась только у лиц >54 лет), а ожирения — возросла.

В 2012г распространенность АГ в популяции России во всех возрастных группах мужчин и женщин была выше, чем в США. Ожирение реже встречалось у мужчин и женщин 25-44 лет в России и у женщин >54 лет в США. Распространенность повышенного уровня ХС неЛВП (≥3,7 ммоль/л) в России в сравнении с США была выше у лиц ≥45 лет и ниже у женщин 25-34 лет.

Благодарности. Авторы благодарят всех участников исследования ЭССЕ-РФ, которые участвовали в сборе российских данных.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках Государственного задания “Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах РФ (ЭССЕ-РФ-перспективное). Развитие системы динамического наблюдения за эпидемиологической ситуацией, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями и их факторами риска в регионах РФ (ЭССЕ-РФ-2)”, регистрационный номер АААА-А17-117070760036-6.

Литература/References

1. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(4):3235. (In Russ.) Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):3235. doi:10.15829/1728-8800-2022-3235.
2. Shalnova SA, Imaeva AE, Kapustina AV, et al. Mortality in 55 years and older population and its relation with ischemic heart disease, traditional risk factors and inflammation markers: the results of prospective cohort study. Russian Journal of Cardiology. 2016;(6):15-9. (In Russ.) Шальнова С.А., Имаева А.Э., Капустина А.В. и др. Смертность населения 55 лет и старше и ее ассоциации с ишемической болезнью сердца, традиционными факторами риска и маркерами воспаления: результаты Проспективного когортного исследования. Российский кардиологический журнал. 2016;(6):15-9. doi:10.15829/1560-4071-2016-6-15-19.
3. Zhou B, Bentham J, Di Cesare M, et al. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. Lancet. 2017;389(10064):37-55. doi:10.1016/S0140-6736(16)31919-5.
4. Huang Y, Wang S, Cai X, et al. Prehypertension and incidence of cardiovascular disease: a meta-analysis. BMC Medicine. 2013;11:177. doi:10.1186/1741-7015-11-177.
5. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Lancet. 2017;390:2627-42. doi:10.1016/S0140-6736(17)32129-3.
6. Tel'nova ME, Kochetkov YA, Petunina NA, et al. The relationship of hormonemetabolic disorders and indicators of anxiety and depression in young men with obesity on different types of therapy. Obesity and metabolism. 2012;1:35-41. (In Russ.) Тельнова М.Э., Кочетков Я.А., Петунина Н.А. и др. Оценка взаимосвязи гормонально-метаболических нарушений и показателей тревоги и депрессии у молодых мужчин с ожирением, находящихся на различных видах терапии. Ожирение и метаболизм. 2012;1:35-41. doi:10.14341/2071-8713-5054.
7. Drapkina OM, Eliashevich SO, Shepel RN. Obesity as a risk factor for chronic noncommunicable diseases. Russian Journal of Cardiology. 2016;(6):73-9. (In Russ.) Драпкина О.М., Елиашевич С.О., Шепель Р.Н. Ожирение как фактор риска хронических неинфекционных заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2016;(6):73-9. doi:10.15829/1560-4071-2016-6-73-79.
8. Nelson RH. Hyperlipidemia as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. Primary Care. 2013;40(1):195-211. doi:10.1016/j.pop.2012.11.003.
9. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). JAMA. 2001;285(19):2486-97. doi:10.1001/jama.285.19.2486.
10. Aggarwal J, Kathariya G, Verma PK. LDL-C, NON-HDL-C and APO-B for cardiovascular risk assessment: Looking for the ideal marker. Indian Heart J. 2021;73(5):544-8. doi:10.1016/j.ihj.2021.07.013.
11. Shalnova SA, Deev AD, Shestov DB, et al. Prognostic assessment of epidemiological characteristics of ischemic heart disease. Kardiologiya. 1997;9:49-54. (In Russ.) Шальнова С.А., Деев А.Д., Шестов Д.Б. и др. Прогностическая оценка эпидемиологических характеристик ишемической болезни сердца. Кардиология. 1997;9:49-54.
12. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. Profilakticheskaya Meditsina. 2013;6:25-34. (In Russ.) Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина. 2013;6:25-34.
13. Brunner FJ, Waldeyer C, Ojeda F, et al. Application of non-HDL cholesterol for population-based cardiovascular risk stratification: results from the Multinational Cardiovascular Risk Consortium. Lancet. 2019;394(10215):2173-83. doi:10.1016/S0140-6736(19)32519-X.
14. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. Circulation. 2016;134(6):441-50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912.
15. Drapkina OM, Karamnova NS, Kontsevaya AV, et al. Alimentary-dependent risk factors for chronic noncommunicable diseases and eating habits: dietary correction in the framework of preventive counseling. Methodological recommendations. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):2952. (In Russ.) Драпкина О.М., Карамнова Н.С., Концевая А.В. и др. Алиментарно-зависимые факторы риска хронических неинфекционных заболеваний и привычки питания: диетологическая коррекция в рамках профилактического консультирования. Методические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2952. doi:10.15829/1728-8800-2021-2952.
16. Vilkov VG, Shalnova SA, Deev AD, et al. Obesity trends in populations of the Russian Federation and the United States of America. Thirty-year long dynamics. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(4):67-72. (In Russ.) Вилков В.Г., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Тренды ожирения в популяциях Российской Федерации и Соединенных Штатов Америки. Тридцатилетняя динамика. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(4):67-72. doi:10.15829/1728-8800-2018-4-67-72.
17. Kuklina EV, Yoon PW, Keenan NL. Trends in high levels of low-density lipoprotein cholesterol in the United States, 1999-2006. JAMA. 2009;302(19):2104-10. doi:10.1001/jama.2009.1672.
18. Carroll MD, Lacher DA, Sorlie PD. 30-year trends in serum lipids among United States adults: results from the national health and nutrition examination surveys II, III, and 1999-2006. Am J Cardiol. 2011;107(12):1868-70. doi:10.1016/j.amjcard.2011.03.047.
19. Shalnova SA, Vilkov VG, Metelskaya VA, et al. Thirty-Year Changes in Average Blood Lipids Levels in Populations of the Russian Federation and the USA. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(1):4-11. (In Russ.) Шальнова С.А., Вилков В.Г., Метельская В.А. и др. Тридцатилетняя динамика средних характеристик липидов крови в популяциях Российской Федерации и США. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(1):4-11. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-1-4-11.

Эффективность компьютеризированных когнитивных тренингов методом двойных задач в профилактике послеоперационных когнитивных дисфункций при коронарном шунтировании

Трубникова О. А., Тарасова И. В., Кухарева И. Н., Темникова Т. Б., Соснина А. С., Сырова И. Д., Куприянова Д. С., Барбараш О. Л.

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

Цель. Оценить эффективность компьютеризированных когнитивных тренингов (ККТ) с использованием метода двойных задач в профилактике послеоперационных когнитивных нарушений у пациентов после коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения.

Материал и методы. В когортное проспективное исследование были включены 68 пациентов, медиана возраста 64 года [54; 69], поступившие на плановое коронарное шунтирование с использованием искусственного кровообращения. Всем пациентам было проведено, помимо стандартного предоперационного обследования, расширенное нейропсихологическое тестирование и нейрофизиологическое исследование. Начиная с 3-4 сут. послеоперационного периода, всем пациентам проводили ККТ, включавший выполнение двойных заданий.

Результаты. Установлено, что на фоне проведения в раннем послеоперационном периоде ККТ с применением метода двойных задач на 8-10 сут. ранняя послеоперационная когнитивная дисфункция наблюдалась у 37 (54,4%) пациентов, тогда как у пациентов без тренингов в 69,3% случаев (n=79 из 114). Лучшие результаты когнитивного функционирования достигнуты в доменах нейродинамики и кратковременной памяти (реже выявлялись нарушения исполнительных функций и запоминания чисел и слов). Также у пациентов, прошедших курс тренинга, наблюдались послеоперационное увеличение фронто-окипитального градиента тета1 ритма.

Заключение. Данные нейропсихологического и нейрофизиологического исследований продемонстрировали ограниченную эффективность короткого курса ККТ с использованием метода

двойных задач в профилактике ранних послеоперационных когнитивных нарушений у пациентов после коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. Метод двойных задач может быть дополнительным профилактическим вмешательством при разработке персонализированного подхода к восстановлению когнитивных функций у кардиохирургических пациентов.

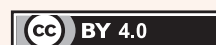
Ключевые слова: послеоперационная когнитивная дисфункция, коронарное шунтирование, когнитивный тренинг, двойные задачи.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Кемеровской области, проект № 20-415-420005.

Поступила 10/06-2022

Рецензия получена 24/06-2022

Принята к публикации 08/07-2022



Для цитирования: Трубникова О. А., Тарасова И. В., Кухарева И. Н., Темникова Т. Б., Соснина А. С., Сырова И. Д., Куприянова Д. С., Барбараш О. Л. Эффективность компьютеризированных когнитивных тренингов методом двойных задач в профилактике послеоперационных когнитивных дисфункций при коронарном шунтировании. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(8):3320. doi:10.15829/1728-8800-2022-3320. EDN UIOIRP

Effectiveness of dual-task computerized cognitive training in the prevention of postoperative cognitive dysfunction in coronary bypass surgery

Trubnikova O. A., Tarasova I. V., Kukhareva I. N., Temnikova T. B., Sosnina A. S., Syrova I. D., Kupriyanova D. S., Barbarash O. L.
Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo, Russia

Aim. To evaluate the effectiveness of dual-task computerized cognitive training (CCT) in the prevention of postoperative cognitive dysfunction in patients after on-pump coronary artery bypass grafting (CABG).

Material and methods. This cohort prospective study included 68 patients (median age, 64 years [54; 69]) admitted for elective on-pump CABG. In addition to the standard preoperative examination, all patients

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: olgalet17@mail.ru

Тел.: +7 (906) 935-65-43

[Трубникова О. А. — д.м.н., зав. лабораторией нейрососудистой патологии отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-8260-8033, Тарасова И. В. — д.м.н., в.н.с. лаборатории нейрососудистой патологии отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-6391-0170, Кухарева И. Н. — к.м.н., н.с. лаборатории нейрососудистой патологии отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-6813-7017, Темникова Т. Б. — аспирант, ORCID: 0000-0003-0381-5742, Соснина А. С. — к.м.н., н.с. лаборатории нейрососудистой патологии отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-8908-2070, Сырова И. Д. — к.м.н., н.с. лаборатории нейрососудистой патологии отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0003-4339-8680, Куприянова Д. С. — м.н.с. лаборатории нейрососудистой патологии отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-9750-5536, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610].

underwent advanced neuropsychological and neurophysiological examination. Starting from 3-4 days of the postoperative period, all patients underwent dual-task CCT.

Results. After 8-10 days, early postoperative cognitive dysfunction was observed in 37 (54,4%) patients from CCT group, while in patients without training in 69,3% of cases (n=79). The best results of cognitive functioning were achieved in neurodynamics and short-term memory. In addition, in patients who completed the training course, a postoperative increase in the frontooccipital gradient of theta rhythm was observed.

Conclusion. Neuropsychological and neurophysiological assessment have demonstrated the limited effectiveness of a short-term dual task CCT using in the prevention of early postoperative cognitive dysfunction in patients after on-pump CABG. The dual task method can be an additional preventive intervention in the development of a personalized approach to cognitive rehabilitation therapy in cardiac surgery patients.

Keywords: postoperative cognitive dysfunction, coronary artery bypass grafting, cognitive training, dual tasks.

Relationships and Activities. The study was financially supported by the Russian Foundation for Basic Research and the Kemerovo Region, project № 20-415-420005.

Trubnikova O.A.* ORCID: 0000-0001-8260-8033, Tarasova I.V. ORCID: 0000-0002-6391-0170, Kukhareva I.N. ORCID: 0000-0002-6813-7017, Temnikova T.B. ORCID: 0000-0003-0381-5742, Sosnina A.S. ORCID: 0000-0001-8908-2070, Syrova I.D. ORCID: 0000-0003-4339-8680, Kupriyanova D.S. ORCID: 0000-0002-9750-5536, Barbarash O.L. ORCID: 0000-0002-4642-3610.

*Corresponding author:
olgalet17@mail.ru

Received: 10/06-2022

Revision Received: 24/06-2022

Accepted: 08/07-2022

For citation: Trubnikova O.A., Tarasova I.V., Kukhareva I.N., Temnikova T.B., Sosnina A.S., Syrova I.D., Kupriyanova D.S., Barbarash O.L. Effectiveness of dual-task computerized cognitive training in the prevention of postoperative cognitive dysfunction in coronary bypass surgery. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(8):3320. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3320. EDN UIOIRP

ИК — искусственное кровообращение, ККТ — компьютеризированный когнитивный тренинг, КШ — коронарное шунтирование, ПОКД — послеоперационная когнитивная дисфункция, ЭЭГ — электроэнцефалограмма, MoCA — Montreal Cognitive Assessment.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Кардиохирургические вмешательства сопровождаются высокой частотой послеоперационных когнитивных дисфункций. Применение компьютеризированных когнитивных тренингов у пациентов после кардиохирургических вмешательств с позиции профилактики нарушений и восстановления когнитивных функций является новым направлением.

Что добавляют результаты исследования?

- Показана эффективность компьютеризированных когнитивных тренингов с использованием метода двойных задач в профилактике ранних послеоперационных когнитивных дисфункций у пациентов после коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения.

Key messages

What is already known about the subject?

- Cardiac surgery is accompanied by a high incidence of postoperative cognitive dysfunction. The use of computerized cognitive training in patients after cardiac surgery for preventing disorders and restoring cognitive function is a novel direction.

What might this study add?

- The effectiveness of dual-task computerized cognitive training in the prevention of early postoperative cognitive dysfunction in patients after on-pump coronary artery bypass grafting under was shown.

Введение

Известно, что коронарное шунтирование (КШ) улучшает функцию сердца и остается одной из самых распространенных кардиохирургических процедур во всем мире. Однако, несмотря на технологические достижения в области кардиохирургии и анестезиологии, КШ ассоциируется с высокой частотой послеоперационных когнитивных нарушений [1]. Ранее показано, что послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) повышает риск развития отдаленных когнитивных нарушений, а также депрессии, сопровождается

длительной реабилитацией после операции, низкой приверженностью к лечению, снижением повседневного функционирования, качества жизни и неблагоприятным прогнозом [2-4]. Послеоперационные когнитивные нарушения могут снижать эффективность реабилитационных мероприятий и способность к трудовой деятельности, что также увеличивает финансовую нагрузку системы государственного здравоохранения [5, 6].

Ранее были предприняты попытки применения различных медикаментозных способов профилактики ранних послеоперационных когнитивных

нарушений в кардиохирургии, однако ни один из них не занял прочного места в клинической практике. Стоит отметить, что особое значение имеет не только профилактика послеоперационных когнитивных нарушений, но восстановление когнитивных функций, начиная с первых суток после операции.

В настоящее время активно разрабатывается концепция нейропластичности, которая заключается в способности мозга генерировать морфологические изменения в ответ на стимулы окружающей среды, что обеспечивает адаптацию и компенсацию когнитивных изменений путем укрепления и создания новых межнейронных связей. Показано, что применение целенаправленных тренирующих вмешательств может стимулировать нейропластичность [7]. С этих позиций представляется весьма перспективным направлением использование нефармакологических способов воздействия, среди которых особо выделяют компьютеризированные программы когнитивной реабилитации. Подобные тренировки уже продемонстрировали свое положительное влияние у пожилых лиц [8], а также у пациентов с ранней стадией болезни Альцгеймера [9, 10]. При этом акцентируется внимание на том, что максимальное улучшение когнитивных функций после тренинга достигается путем комбинации физических и когнитивных упражнений по сравнению с любыми из них отдельно [11]. Существует также опыт применения компьютерных программ когнитивного тренинга у пациентов, перенесших кардиохирургические операции. Установлено, что курс компьютеризированного когнитивного тренинга (ККТ), проводимый в течение 10 сут. послеоперационного периода КШ, позволил улучшить показатели внимания, памяти и снизить процент ПОКД по сравнению с контрольной группой [12]. Однако методология ККТ в настоящее время все еще не сформирована, недостаточно информации об их эффективности в кардиохирургической практике, что подвигает исследователей к новому научному поиску.

Активно изучается возможность применения в ККТ метода двойных задач. Данный тип тренинга основан на одновременном выполнении двух задач, чаще всего моторной и когнитивной, конкурирующих между собой за мозговые ресурсы для своей реализации, за счет чего достигается расширенная активация мозговых регионов [11, 13, 14]. Применение такого подхода как двойные задачи, сочетающего физический, моторный компонент с различными когнитивными задачами, требует значительного контроля со стороны функций внимания и исполнительных функций [15, 16]. Ряд авторов демонстрируют положительный эффект их включения в реабилитационный курс [11, 15, 16], хотя приводятся данные и об ухудшении качества

выполнения компонентов двойной задачи за счет преобладания процессов интерференции у лиц с травматическим или нейродегенеративным повреждением головного мозга [17, 18]. Известно, что мозговая организация при успешном решении разнообразных задач у пожилых людей при одновременном выполнении конкурентных задач у индивидуумов любого возраста имеет определенное сходство: реализация этих процессов обеспечивается вовлечением более широко распределенных ресурсов полушарий мозга [19]. Таким образом, предполагается, что сочетание двух задач разной модальности в когнитивных тренингах может обеспечить более высокий реабилитационный потенциал в отличие от однозадачных тренингов, т.к. охватывает сразу несколько когнитивных функций и может дать положительный эффект в относительно небольшие сроки [20]. Основываясь на этом, можно ожидать, что проведение короткого курса ККТ в раннем послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств будет благотворным как для восстановления когнитивных нарушений после оперативного вмешательства, так и для профилактики дальнейшего когнитивного снижения.

Цель — оценить эффективность ККТ с использованием метода двойных задач в профилактике послеоперационных когнитивных нарушений у пациентов после КШ в условиях искусственного кровообращения (ИК).

Материал и методы

Пациенты. Дизайн исследования был одобрен Этическим комитетом Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КП ССЗ). В когортное проспективное исследование были включены 68 пациентов, в возрасте 64 [54; 69] лет, поступившие на плановое коронарное шунтирование в условиях ИК в НИИ КП ССЗ.

Все пациенты были включены в исследование после подписания добровольного информированного согласия. Критериями не включения в исследование явились: наличие жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма, тяжелая сердечная недостаточность (IV функциональный класс по NYHA (New-York Heart Association)), тяжелые коморбидные заболевания — хроническая обструктивная болезнь легких, злокачественные новообразования, зависимость от психоактивных веществ, заболевания и/или травмы головного мозга, деменция и депрессия.

Всем пациентам проведен стандартный объем физических и лабораторно-инструментальных обследований, все были осмотрены неврологом, и им была проведена оценка базового психоэмоционального состояния и когнитивных функций: скрининговое нейропсихологическое тестирование с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций — MoCA (Montreal Cognitive Assessment), определение уровня депрессии по опроснику Бека II и тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина.

В стационаре назначали терапию, соответствующую принципам лечения ишемической болезни серд-

Таблица 1

Клинико-anamnestические характеристики пациентов

Характеристика	Пациенты, n=68
Возраст, лет, Me [Q25; Q75]	64 [54; 69]
Пол, n (%)	
Женщины	14 (21)
Мужчины	54 (79)
Индекс массы тела, кг/м ² , Me [Q25; Q75]	27,5 [25; 31]
Курение, n (%)	42 (62)
Количество лет обучения, Me [Q25; Q75]	11 [11; 15]
Длительность анамнеза ИБС, лет, Me [Q25; Q75]	2 [1; 7]
ФК стенокардии, n (%)	
0-I	9 (13,3)
II	44 (65)
III	15 (21,7)
Постинфарктный кардиосклероз в анамнезе, n (%)	32 (46,5)
Наличие АГ в анамнезе, n (%)	56 (83)
Длительность анамнеза АГ, лет, Me [Q25; Q75]	10 [3; 20]
ХСН (ФК по ОССН), n (%)	
II	63 (92)
III-IV	5 (8)
Наличие сахарного диабета 2 типа, n (%)	16 (23,7)
Стенозы ВСА <50%, n (%)	50 (74)
ФВ ЛЖ, %, Me [Q25; Q75]	64 [52; 67]
Euroscore, Me [Q25; Q75]	1,49 [0,62; 1,63]
Баллы по шкале SYNTAX	23 [16; 28]
МоСА, баллы, Me [Q25; Q75]	25 [24; 27]
Опросник Бек-II, баллы, Me [Q25; Q75]	3 [1; 5]
Опросник Спилбергера-Ханина, баллы, Me [Q25; Q75]:	
Личностная тревожность	41 [36; 44]
Ситуативная тревожность	21 [17; 29]

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ВСА — внутренняя сонная артерия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, МоСА — Montreal Cognitive Assessment, ОССН — Общество специалистов по сердечной недостаточности, SYNTAX — Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery.

ца, хронической сердечной недостаточности и артериальной гипертензии в соответствии с Национальными и Европейскими рекомендациями. Пациенты получали β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, дезагреганты, статины, по показаниям назначали диуретические препараты, блокаторы кальциевых каналов, антикоагулянты, антагонисты кальция, нитраты. Исходные клинико-anamnestические характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Нейропсихологическое тестирование. Расширенное нейропсихологическое тестирование выполняли с помощью психофизиологического комплекса “Status PF”, которое включало оценку психомоторных и исполнительных функций; методика была описана ранее [21]. Тестирование проводили до операции, сразу после включения пациента в исследование и повторно на 8-9 сут. после операции. Индивидуально для каждого пациента рассчитывали послеоперационные изменения когни-

Таблица 2

Интраоперационные параметры у пациентов, перенесших КШ, Me [Q25; Q75]

Параметр	Количество пациентов, n=68
Длительность ИК, мин	82 [68; 103]
Время пережатия аорты, мин	53 [44; 65]
Количество наложенных шунтов	3 [2; 3]
Сатурация О ₂ артериальной крови средняя, %	98,9 [97,9; 99,5]

Примечание: ИК — искусственное кровообращение.

тивных показателей по сравнению с предоперационным уровнем в процентах. Формула расчета: ((исходное значение — послеоперационное значение показателя)/исходное значение) × 100%. Диагноз ранней ПОКД выставляли на основании наличия у пациента снижения послеоперационных показателей на 20% по сравнению с дооперационными в 20% тестов из всей тестовой батареи [22].

Нейрофизиологическое исследование. Электроэнцефалограмму (ЭЭГ) регистрировали в состоянии покоя, в положении пациента сидя с закрытыми глазами, с использованием усилителя Neuvo SynAmps2 (Compumedics, Шарлот, Северная Каролина, США) монополярно в 62 стандартных отведениях системы 10-20 в условиях световой и звукоизолированной комнаты. Регистрацию ЭЭГ проводили в те же временные интервалы, что и расширенное нейропсихологическое исследование. Подробно нейрофизиологические методы описаны ранее [21, 22].

Оперативное вмешательство. Операцию КШ проводили с использованием ИК в условиях нормотермии и гемодилюции на уровне 25-30%. Анестезиологическое пособие осуществляли по стандартной методике, в 72,5% случаев в качестве поддерживающей внутривенной анестезии применяли пропофол. Основные интраоперационные показатели представлены в таблице 2.

ККТ. Когнитивный тренинг с использованием метода двойных задач проводили в послеоперационном периоде (с 3-4 сут.) ежедневно и вплоть до выписки из стационара. В среднем пациентам проводили по 5-7 тренировок. Тренирующая сессия, продолжительностью 15-20 мин, включала выполнение двойных заданий (одновременное выполнение 1 моторной и 1 когнитивной задачи), подробно описано Тарасовой И. В. и др. [23].

Статистический анализ. Анализ данных проводили в программе “Statistica 10.0.”. Проверка нормальности распределения выборки была проведена по критерию Колмогорова-Смирнова. Для анализа использовали непараметрические критерии, количественные показатели были представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q25; Q75]. Качественные переменные анализировали с помощью критерия χ^2 . ЭЭГ-данные подвергали log-трансформации для нормализации распределения и анализировали с помощью многофакторного дисперсионного анализа (ANOVA).

Результаты

Установлено, что на фоне проведения ККТ в раннем послеоперационном периоде с приме-

Таблица 3

Частота развития ранней ПОКД у пациентов в раннем послеоперационном периоде КШ

Группы пациентов	Ранняя ПОКД				p (критерий χ^2)
	Есть		Нет		
	n	% (95% ДИ)	n	% (95% ДИ)	
Группа с ККТ, n=68	37	54,4 (42,7-65,7)	31	46,6 (34,3-57,3)	0,044
Группа, сравнения из источника [21], n=114	79	69,3 (60,3-77,0)	35	30,7 (23,0-39,7)	

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ККТ — компьютеризированный когнитивный тренинг, ПОКД — послеоперационная когнитивная дисфункция.

Таблица 4

Частота встречаемости 20% снижения значений показателей когнитивных функций по данным психометрического тестирования у пациентов на 8-10 сут. после операции КШ

Тест	Пациенты без ранней ПОКД (n=29), n (%)	Пациенты с ранней ПОКД (n=39), n (%)
Нейродинамика		
Сложная зрительно-моторная реакция:		
время выполнения, мс	(34,8)	(55,5)
количество ошибок	0	0
Уровень функциональной подвижности нервных процессов:		
время выполнения, мс	0	0
количество ошибок	(17,4)	(40,0)
количество пропущенных сигналов	(13,0)	(33,3)
Внимание		
Корректурная проба Бурдона:		
1-я мин, количество знаков	(26,0)	(24,4)
4-я мин, количество знаков	(13,0)	(17,8)
Объем внимания, количество знаков	(13,0)	(20,0)
Кратковременная память		
Тест "Запоминания 10 чисел", баллы	0	(40,0)
Тест "Запоминания 10 слов", баллы	(4,3)	(13,3)
Тест "Запоминания 10 бессмысленных слогов", баллы	(17,4)	(44,4)

Примечание: ПОКД — послеоперационная когнитивная дисфункция.

нением метода двойных задач на 8-10 сут. ранняя ПОКД наблюдалась у 37 (54,4%) пациентов. Необходимо отметить, что по результатам ранее проведенного авторами исследования частота развития ранней ПОКД у 114 пациентов при КШ в условиях ИК с соответствующими клиничко-анемнестическими характеристиками достигала 69% ($p=0,044$) [21] (таблица 3).

Установлено, что в группе пациентов, подвергшихся ККТ, наибольшие различия по частоте когнитивного снижения (20% снижение значения показателя от исходного) наблюдаются по времени выполнения сложной зрительно-моторной реакции, количеству ошибок и пропущенных сигналов в тесте уровня функциональной подвижности. Помимо этого, существенное снижение частоты когнитивного снижения наблюдалось в домене кратковременной памяти. Так, 20% когнитивное снижение в 3 раза реже отмечалось при выполнении теста "Запоминания 10 слов", в 2,6 раза — при выполнении

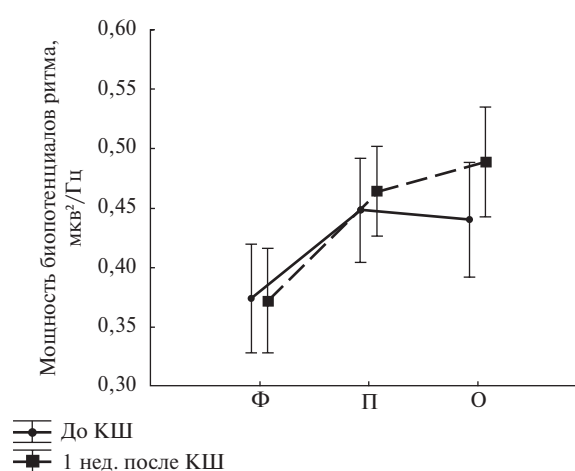


Рис. 1 Изменения фронто-окципитального градиента тета-активности у пациентов, перенесших КШ, после проведения курса ККТ.

Примечание: Ф — фронтальные, П — париетальные, О — окципитальные области коры головного мозга, КШ — коронарное шунтирование.

теста “Запоминания 10 бессмысленных слогов” и отсутствовало при выполнении теста “Запоминания 10 чисел” по сравнению с пациентами с ранней ПОКД, у которых проведенный курс тренинга был менее эффективен. В домене внимания существенного снижения частоты когнитивного дефицита не наблюдалось на фоне применения ККТ. Полученные результаты свидетельствуют, что данный вид когнитивного тренинга способствует в большей степени профилактике когнитивного снижения в доменах нейродинамики и кратковременной памяти и в меньшей — внимания (таблица 4).

По данным нейрофизиологического исследования, у пациентов, прошедших ККТ, наблюдались послеоперационные различия фронто-окципитального градиента тета1 ритма (частота 4-6 Гц): $F_{(2, 132)}=3,84$, $p=0,025$ по сравнению с предоперационными данными. Установлено, что до операции фронто-окципитальный градиент был снижен, а в послеоперационном периоде КШ наблюдался рост мощности биопотенциалов ритма в парието-окципитальных отделах мозга по сравнению с лобными регионами коры и за счет этого произошло увеличение фронто-окципитального градиента (рисунк 1).

Обсуждение

Результаты настоящего исследования позволили продемонстрировать, что применение курса ККТ с использованием метода двойных задач для профилактики послеоперационных когнитивных нарушений у пациентов, перенесших КШ в условиях ИК, позволяет снизить частоту ПОКД через 1 нед. после вмешательства до 54,4 vs 69,3% у пациентов без тренингов. Кроме того, установлено, что данный вид когнитивного тренинга в большей степени способствует профилактике когнитивного снижения в доменах нейродинамики и кратковременной памяти (реже выявлялись нарушения исполнительных функций и запоминания чисел и слов). Ранее сообщалось, что когнитивная тренировка с применением метода двойных задач оказывает благотворное влияние на когнитивные функции у пожилых людей с когнитивными нарушениями и без них. Отмечается, что когнитивная тренировка с двумя конкурирующими задачами предпочтительнее, чем тренировка с одним заданием [11]. Предполагают, что использование в когнитивных тренингах мультимодальных задач способствует лучшей координации умственных процессов при их выполнении, что необходимо в повседневной деятельности и может повлиять на ее качество [11, 24, 25]. Применение программ восстановления когнитивных функций с использованием двойных задач позволяет, с одной стороны, расширить объем мозговой ткани, вовлекаемый в их выполнение, а с другой, активировать процессы нейропластичности и запустить компен-

саторную перестройку ресурсов головного мозга в ответ на повышенную нагрузку [26]. Когнитивные задания, которые были включены в курс тренингов в настоящем исследовании, были вербальными заданиями открытого типа, требовавшими обращения к долговременной памяти, поиска и выбора подходящего ответа [23]. Ранее показано, что для успешного ментального старения важным аспектом является сохранённая нестандартность мыслительного процесса [27]. Установлено также, что организация функциональных нейронных сетей при успешном решении когнитивных заданий у пожилых людей, а также при выполнении конкурирующих задач субъектами независимо от возраста подразумевает более широкое подключение мозговых ресурсов [25]. Таким образом, меньший процент пациентов в группе тренинга, у которых наблюдалось 20% снижение исполнительных функций и кратковременной памяти, демонстрирует эффект трансфера, при котором тренировка одних видов когнитивных способностей вызывает повышение производительности других [28, 29].

Важно отметить, что под влиянием когнитивной реабилитации с использованием двойных задач в настоящем исследовании происходила и реорганизация паттернов мозговой активности, выражавшаяся в увеличении фронто-окципитального градиента ЭЭГ активности. Наличие фронто-окципитального градиента базового ритма ЭЭГ (альфа-ритма) является одной из устойчивых его характеристик [30]. Однако особенностью пациентов, включенных в данное исследование, является сниженный базовый когнитивный статус, определяемый по шкале МоСА, равный, в среднем, 25 баллам. Известно, что снижение базового когнитивного статуса ассоциировано со снижением ведущей частоты ЭЭГ-активности [31]. В данном случае это проявлялось в альфа-подобных изменениях тета-ритма у обследованных пациентов.

Необходимо отметить и тот факт, что в настоящем исследовании ККТ применялся в виде короткого курса (5-7 тренировочных сессий). Полученные данные свидетельствуют о формировании благоприятных эффектов на когнитивные функции в короткий временной промежуток восстановительного послеоперационного периода, что особенно важно у кардиохирургических пациентов для формирования приверженности к врачебным рекомендациям, оптимизации реабилитационных мероприятий в последующем послеоперационном периоде и более благоприятному его течению в целом. Следует отметить, что применение ККТ методом двойных задач в виде короткого курса все же оказалось недостаточным в отношении влияния на домен внимания. В большинстве опубликованных исследований, посвященных изучению влияния когнитивных тренингов с применением мето-

да двойных задач, их краткосрочные эффекты не изучались [11, 13, 14], тем более, в кардиохирургической когорте пациентов. Можно предположить, что при увеличении продолжительности курса положительное влияние будет оказано не только на исполнительные функции и кратковременную память, но и на домен внимания. Поэтому в будущих исследованиях следует отдельно рассмотреть влияние продолжительности курса ККТ на вовлечение различных доменов, в т.ч. внимания. Тщательного изучения требует и вопрос устойчивости полученных положительных эффектов короткого курса когнитивных тренингов в отношении сохранности интеллектуальных функций пациента в целом.

Таким образом, курс ККТ с использованием метода двойных задач не только снизил частоту когнитивного снижения в доменах нейродинамики и кратковременной памяти у пациентов, перенесших КШ, за счет эффект трансфера, но и, предположительно, активизировал процессы функциональной нейропластичности, вызвав перестройки регионарных паттернов ЭЭГ-активности.

Ограничения исследования. Ограничением настоящего исследования можно считать его наблю-

дательный характер и отсутствие полноценной группы контроля (в качестве группы сравнения использовали данные предыдущего исследования). Еще одним ограничением исследования является небольшой объем выборки пациентов. Эти вопросы требуют проведения дальнейших исследований по данной теме.

Заключение

Нейропсихологические и нейрофизиологические данные, полученные в настоящем исследовании, продемонстрировали ограниченную эффективность короткого курса ККТ с использованием метода двойных задач в профилактике ранних послеоперационных когнитивных нарушений у пациентов после КШ в условиях ИК. Метод двойных задач может быть дополнительным профилактическим вмешательством при разработке персонализированного подхода к восстановлению когнитивных функций у кардиохирургических пациентов.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Кемеровской области, проект № 20-415-420005.

Литература/References

- Greaves D, Psaltis PJ, Ross T J, et al. Cognitive outcomes following coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis of 91,829 patients. *Int J Cardiol.* 2019;289:43-9. doi:10.1016/j.ijcard.2019.04.065.
- Greaves D, Psaltis PJ, Davis DH, et al. Risk Factors for Delirium and Cognitive Decline Following Coronary Artery Bypass Grafting Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(22):e017275. doi:10.1161/JAHA.120.017275.
- Goruleva MV, Ganenko OS, Kovaltsova RS, et al. Quality of life and psycho-cognitive condition in patients after coronary artery bypass graft surgery. *Russian Journal of Cardiology.* 2014;(9):68-71. (In Russ.) Горюлева М. В., Ганенко О. С., Ковальцова Р. С. и др. Качество жизни и психо-когнитивный статус больных, перенесших аортокоронарное шунтирование. *Российский кардиологический журнал.* 2014;(9):68-71. doi:10.15829/1560-4071-2014-9-68-71.
- Tarasova IV, Trubnikova OA, Kupriyanova TV, et al. Impact of persistent postoperative cognitive dysfunction on quality of life in long-term postoperative period after coronary artery bypass grafting. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya.* 2020;13(6):489-96. (In Russ.) Тарасова И. В., Трубникова О. А., Куприянова Т. В. и др. Влияние стойкой послеоперационной когнитивной дисфункции на показатели качества жизни у пациентов в отдаленном послеоперационном периоде коронарного шунтирования. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2020;13(6):489-96. doi:10.17116/kardio202013061489.
- Akchurin RS, Shiryayev AA, Vasiliev VP, et al. Modern trends in coronary surgery. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2017;21(3S):34-44. (In Russ.) Акчурин Р. С., Ширяев А. А., Васильев В. П. и др. Современные тенденции в коронарной хирургии. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2017;21(3S):34-44. doi:10.21688/1681-3472-2017-3S-34-44.
- Gorelick PB. Prevention of cognitive impairment: scientific guidance and windows of opportunity. *J Neurochem.* 2018;144(5):609-16. doi:10.1111/jnc.14113.
- Shaffer J. Neuroplasticity and clinical practice: building brain power for health. *Front Psychol.* 2016;7:1118. doi:10.3389/fpsyg.2016.01118.
- Hagovská M, Dzvoník O, Olekszyová Z. Comparison of two cognitive training programs with effects on functional activities and quality of life. *Res Gerontol Nurs.* 2017;10(4):172-80. doi:10.3928/19404921-20170524-01.
- Laiz NM, Del Valle Díaz S, Collado NR, et al. Potential benefits of a cognitive training program in mild cognitive impairment (MCI). *Restor Neurol Neurosci.* 2018;36(2):207-13. doi:10.3233/RNN-170754.
- Cavallo M, Angilletta C. Long-lasting neuropsychological effects of a computerized cognitive training in patients affected by early-stage Alzheimer's Disease: Are they stable over time? *J Appl Gerontol.* 2019;38(7):1035-44. doi:10.1177/0733464817750276.
- Petrigna L, Thomas E, Gentile A, et al. The evaluation of dual-task conditions on static postural control in the older adults: a systematic review and meta-analysis protocol. *Syst Rev.* 2019;8(1):188. doi:10.1186/s13643-019-1107-4.
- Eryomina OV, Petrova MM, Prokopenko SV, et al. The effectiveness of the correction of cognitive impairment using computer-based stimulation programs for patients with coronary heart disease after coronary bypass surgery. *J Neurol Sci.* 2015;358(1-2):188-92. doi:10.1016/j.jns.2015.08.1535.
- Tait JL, Duckham RL, Milte CM, et al. Influence of sequential vs. simultaneous dual-task exercise training on cognitive function in older adults. *Front Aging Neurosci.* 2017;9:368. doi:10.3389/fnagi.2017.00368.
- Ghai S, Ghai I, Effenberg AO. Effects of dual tasks and dual-task training on postural stability: a systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging.* 2017;12:557-77. doi:10.2147/CIA.S12520120.

15. Hsu CL, Best JR, Davis JC, et al. Aerobic exercise promotes executive functions and impacts functional neural activity among older adults with vascular cognitive impairment. *Br J Sports Med.* 2018;52(3):184-91. doi:10.1136/bjsports-2016-096846.
16. Heath M, Weiler J, Gregory MA, et al. A six-month cognitive-motor and aerobic exercise program improves executive function in persons with an objective cognitive impairment: a pilot investigation using the antisaccade task. *J Alzheimers Dis.* 2016;54(3):923-31. doi:10.3233/JAD-160288.
17. Wajda DA, Mirelman A, Hausdorff JM, et al. Intervention modalities for targeting cognitive-motor interference in individuals with neurodegenerative disease: a systematic review. *Expert Rev Neurother.* 2017;17(3):251-61. doi:10.1080/14737175.2016.1227704.
18. Zhavoronkova L, Shevtsova TP, Kuptsova SV, et al. Disorders of dual-task (postural and cognitive) processing in patients at different terms after brain trauma. *Int J Psychophysiol.* 2018;131(Suppl):S54. doi:10.1016/j.ijpsycho.2018.07.160.
19. Zhavoronkova LA, Kushnir EM, Zharikova AV, et al. Electroencephalographic parameters of healthy persons with different successfulness of dual task performance (postural control and calculation). *I. P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity.* 2015;65(5):597-606. (In Russ.) Жаворонкова Л. А., Кушнир Е. М., Жарикова А. В. и др. Электроэнцефалографические характеристики здоровых людей с разной успешностью выполнения двойных задач (полный контроль и счет). *Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова.* 2015;65(5):597-606. doi:10.7868/S0044467715050160.
20. Trubnikova OA, Tarasova IV, Barbarash OL. Neurophysiological mechanisms and perspective for the use of dual tasks in recovering cognitive function after cardiac surgery. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2020;5(2):101-11. (In Russ.) Трубникова О. А., Тарасова И. В., Барбараш О. Л. Нейрофизиологические механизмы и перспективы использования двойных задач в восстановлении когнитивных функций у кардиохирургических пациентов. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2020;5(2):101-11. doi:10.23946/2500-0764-2020-5-1-101-111.
21. Trubnikova OA, Tarasova IV, Mamontova AS, et al. Structure of cognitive disorders and dynamics of bioelectric activity of the brain in patients after direct myocardial revascularization. *Russian Journal of Cardiology.* 2014;(8):57-62. (In Russ.) Трубникова О. А., Тарасова И. В., Мамонтова А. С. и др. Структура когнитивных нарушений и динамика биоэлектрической активности головного мозга у пациентов после прямой реваскуляризации миокарда. *Российский кардиологический журнал.* 2014;(8):57-62. doi:10.15829/1560-4071-2014-8-57-62.
22. Tarasova IV, Volf NV, Kupriyana DS, et al. Changes in event-related synchronization/desynchronization of brain electric activity in cardiosurgical patients with postoperative cognitive dysfunction. *Siberian Scientific Medical Journal.* 2021;41(2):12-20. (In Russ.) Тарасова И. В., Вольф Н. В., Куприянова Д. С. и др. Изменения вызванной синхронизации/десинхронизации электрической активности коры мозга у кардиохирургических пациентов с послеоперационной когнитивной дисфункцией. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2021;41(2):12-20. doi:10.18699/SSMJ20210202.
23. Tarasova IV, Trubnikova OA, Kuhareva IN, et al. Effects of dual-task rehabilitative training in the early postoperative period after direct myocardial revascularization. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2021;10(3):15-25. (In Russ.) Тарасова И. В., Трубникова О. А., Кухарева И. Н. и др. Эффекты когнитивной реабилитации с применением двойной задачи у пациентов в раннем послеоперационном периоде прямой реваскуляризации миокарда. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2021;10(3):15-25. doi:10.17802/2306-1278-2021-10-3-15-25.
24. Zhavoronkova LA, Maksakova OA, Shevtsova TP, et al. Dual-tasks is an indicator of cognitive deficit specificity in patients after traumatic brain injury. *SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019;119(8):46-52. (In Russ.) Жаворонкова Л. А., Максакова О. А., Шевцова Т. П. и др. Двойные задачи — индикатор особенностей когнитивного дефицита у пациентов после черепно-мозговой травмы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2019;119(8):46-52. doi:10.17116/jnevro201911908146.
25. Dupuy EG, Besnier F, Gagnon C, et al. COVEPIC (Cognitive and spOrt Virtual EPIC training) investigating the effects of home-based physical exercise and cognitive training on cognitive and physical functions in community-dwelling older adults: study protocol of a randomized single-blinded clinical trial. *Trials.* 2021;22(1):505. doi:10.1186/s13063-021-05476-2.
26. Tarasova IV, Trubnikova OA, Kupriyana DS. Cognitive rehabilitation of cardiac surgery patients: problems and prospects. *Siberian Medical Review.* 2020;5:23-30. (In Russ.) Тарасова И. В., Трубникова О. А., Куприянова Д. С. Когнитивная реабилитация кардиохирургических пациентов: проблемы и перспективы. *Сибирское медицинское обозрение.* 2020;(5):23-30. doi:10.20333/2500136-2020-5-23-30.
27. Privodnova EYu, Volf NV. Topographic features of theta activity in young and elderly subjects at the initial stage of creative problem solving: sLORETA analysis. *I. P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity.* 2018;68(43):304-12. (In Russ.) Приводнова Е. Ю., Вольф Н. В. Топографические особенности тета активности у молодых и пожилых испытуемых на начальном этапе решения креативной задачи: sLORETA анализ. *Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова.* 2018;68(43):304-312. doi:10.7868/S0044467718030048.
28. Strobach T, Frensch P, Müller H, et al. Evidence for the acquisition of dual-task coordination skills in older adults. *Acta Psychol.* 2015;160:104-16. doi:10.1016/j.actpsy.2015.07.006.
29. Salminen T, Kühn S, Frensch PA, et al. Transfer after dual N-back training depends on striatal activation change. *J Neurosci.* 2016;36(39):10198-213. doi:10.1523/JNEUROSCI.2305-15.2016.
30. Aleksandrov MV, Chukhlov AA, Pavlovskaya ME, et al. Alpha-theta continuum: underlying neurophysiological mechanism. *Medical alphabet.* 2017;1(14):46-50. (In Russ.) Александров М. В., Чухловин А. А., Павловская М. Е. и др. Альфа-тета континуум: нейрофизиологические механизмы генерации. *Медицинский алфавит.* 2017;1(14):46-50.
31. Belousova LV, Razumnikova OM, Volf NV, et al. Age effect on relationship between intelligence and EEG characteristics. *I. P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity.* 2015;65(6):699-705. (In Russ.) Белоусова Л. В., Разумникова О. М., Вольф Н. В. и др. Возрастные особенности связи интеллекта и характеристик ЭЭГ. *Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова.* 2015;65(6):699-705. doi:10.7868/S0044467715060040.

Гиполипидемическая терапия: современные возможности и реальная клиническая практика

Блохина А. В.¹, Ершова А. И.¹, Мешков А. Н.¹, Ахмеджанов Н. М.¹, Иванова А. А.¹, Гусейнова К. А.², Сметнев С. А.¹, Литинская О. А.¹, Бойцов С. А.³, Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России. Москва; ²ФГАУ ВО “Первый МГМУ им. И. М. Сеченова” Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва; ³ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова” Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Провести мониторинг объема и эффективности гиполипидемической терапии (ГЛТ) на амбулаторном и госпитальном этапе среди лиц, госпитализированных в ФГБУ “НМИЦ ТПМ” Минздрава России.

Материал и методы. Ретроспективный анализ историй болезней, отобранных случайным образом, за апрель-май 2012, 2015 и 2022гг (n=658).

Результаты. С 2012 по 2022гг возросла доля лиц, принимающих статины на амбулаторном этапе: с 28,8 до 60,4% (с 22,2 до 73,3% при высоком сердечно-сосудистом риске (ССР) и с 34,8 до 91,7% при очень высоком ССР). Лицам с очень высоким ССР достоверно чаще стали назначать высокоинтенсивную терапию статинами (с 3,8 до 45,8%). Пациентам высокого ССР на госпитальном этапе статины назначали реже (74,3%), чем пациентам очень высокого ССР (93,6%). В 2022г по сравнению с 2015г увеличилась доля лиц, получивших комбинированную ГЛТ на госпитальном этапе — 8,9 vs 0,5% (p<0,001). Целевой уровень холестерина липопротеинов низкой плотности <1,8 и <1,4 ммоль/л в 2022г на амбулаторном этапе был достигнут у 18,2 и 13,6% пациентов высокого и очень высокого ССР, соответственно.

Заключение. Несмотря на прогресс в частоте назначения и в увеличении интенсивности терапии статинами, к 2022г остается большая доля лиц высокого и очень высокого ССР, не получающих ГЛТ в необходимом объеме, позволяющем достичь целевого уровня

холестерина липопротеинов низкой плотности, притом, что современная ГЛТ предоставляет большие возможности для реализации клинических рекомендаций в медицинской практике.

Ключевые слова: гиполипидемическая терапия, статины, аторвастатин, розувастатин, амбулаторная практика, холестерин липопротеинов низкой плотности, сердечно-сосудистый риск, гиперлипидемия.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 19/07-2022

Рецензия получена 25/07-2022

Принята к публикации 28/07-2022



Для цитирования: Блохина А. В., Ершова А. И., Мешков А. Н., Ахмеджанов Н. М., Иванова А. А., Гусейнова К. А., Сметнев С. А., Литинская О. А., Бойцов С. А., Драпкина О. М. Гиполипидемическая терапия: современные возможности и реальная клиническая практика. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(8):3369. doi:10.15829/1728-8800-2022-3369. EDN UKWVDV

Lipid-lowering therapy: modern possibilities and real clinical practice

Blokhina A. V.¹, Ershova A. I.¹, Meshkov A. N.¹, Akhmedzhanov N. M.¹, Ivanova A. A.¹, Guseinova K. A.², Smetnev S. A.¹, Litinskaya O. A.¹, Boytsov S. A.³, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow; ³E. I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology. Moscow, Russia

Aim. To monitor the scope and effectiveness of lipid-lowering therapy (LLT) in the out- and inpatient settings among people hospitalized at the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine.

Material and methods. Retrospective analysis of randomly selected case records for April-May 2012, 2015 and 2022 (n=658).

Results. From 2012 to 2022, the proportion of outpatients taking statins increased as follows: from 28,8 to 60,4% (from 22,2 to 73,3%

for high cardiovascular risk (CVR) and from 34,8 to 91,7% for very high CVR). Patients with very high CVR were significantly more likely to be prescribed high-intensity statin therapy (from 3,8 to 45,8%). Inpatients with high CVR were prescribed statins less often (74,3%) than patients with very high CVR (93,6%). In 2022, compared to 2015, the proportion of inpatients who received combined LLT increased as follows — 8,9 vs 0,5% (p<0,001). Target low-density lipoprotein cholesterol <1,8 and <1,4

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: blokhina0310@gmail.com

Тел.: +7 (916) 170-87-25

[Блохина А. В.* — аспирант, м.н.с. лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0002-3019-3961, Ершова А. И. — д.м.н., руководитель лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Мешков А. Н. — к.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Ахмеджанов Н. М. — к.м.н., в.н.с. отдела профилактики метаболических нарушений, ORCID: 0000-0003-3417-0895, Иванова А. А. — ординатор, ORCID: 0000-0002-2812-959X, Гусейнова К. А. — студент, ORCID: 0000-0003-3872-3362, Сметнев С. А. — лаборант-исследователь лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-8493-4761, Литинская О. А. — к.м.н., зав. клинико-диагностической лабораторией, ORCID: 0000-0002-0003-2681, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

mmol/l in 2022 was achieved in 18,2 and 13,6% of outpatients with high and very high CVR, respectively.

Conclusion. Despite increase in the frequency of prescribing and the intensity of statin therapy, by 2022 there remains a large proportion of patients with high and very high CVR who do not receive adequate LLT, which allows them to achieve the target low-density lipoprotein cholesterol. It is important to note that modern LLT provides great opportunities for the implementation of clinical guidelines in practice.

Keywords: lipid-lowering therapy, statins, atorvastatin, rosuvastatin, outpatient care, low-density lipoprotein cholesterol, cardiovascular risk, hyperlipidemia.

Relationships and Activities: none.

Blokhina A. V.* ORCID: 0000-0002-3019-3961, Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Akhmedzhanov N. M. ORCID: 0000-0003-3417-0895, Ivanova A. A.

ORCID: 0000-0002-2812-959X, Guseinova K. A. ORCID: 0000-0003-3872-3362, Smetnev S. A. ORCID: 0000-0002-8493-4761, Litinskaya O. A. ORCID: 0000-0002-0003-2681, Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
blokhina0310@gmail.com

Received: 19/07-2022

Revision Received: 25/07-2022

Accepted: 28/07-2022

For citation: Blokhina A. V., Ershova A. I., Meshkov A. N., Akhmedzhanov N. M., Ivanova A. A., Guseinova K. A., Smetnev S. A., Litinskaya O. A., Boytsov S. A., Drapkina O. M. Lipid-lowering therapy: modern possibilities and real clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(8):3369. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3369. EDN UKWVDV

ГЛП — гиперлипидемия, ГЛТ — гиполипидемическая терапия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛНП — липопротеины низкой плотности ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС — холестерин, PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9, SANTORINI — Evaluation of contemporary treatment of high- and very high-risk patients for the prevention of cardiovascular events in Europe.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Распространенность гиперлипидемии сохраняется на высоком уровне.
- Доказана польза коррекции уровня холестерина липопротеинов низкой плотности.
- В арсенале врачей имеется высокоэффективная и безопасная гиполипидемическая терапия.
- Одна из ключевых целей Всемирной организации здравоохранения — не <50% лиц высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска получают эффективную терапию, включая статины.

Что добавляют результаты исследования?

- К 2022г продемонстрирована положительная динамика по частоте назначения и увеличения интенсивности терапии статинами в амбулаторной практике.
- Доля лиц, достигающих целевые значения холестерина липопротеинов низкой плотности, остается невысокой.
- Наблюдается низкая частота назначения комбинированной гиполипидемической терапии.

Key messages

What is already known about the subject?

- The prevalence of hyperlipidemia remains high worldwide.
- The benefits of correcting low-density lipoprotein cholesterol levels have already been proven.
- Highly effective and safety lipid-lowering therapy are available.
- One of the WHO's key goals — at least 50% of people with high and very high cardiovascular risk receive effective therapy, including statins.

What might this study add?

- By 2022, a positive trend in the frequency of prescribing and increasing the intensity of statin therapy in outpatient practice has been demonstrated.
- The proportion of individuals who achieve low-density lipoprotein cholesterol target levels remains low.
- There is a low frequency of prescribing combined lipid-lowering therapy.

Введение

Распространенность одного из ведущих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) атеросклеротического генеза, гиперлипидемии (ГЛП), сохраняется на высоком уровне [1, 2], а ССЗ, по-прежнему, занимают лидирующее положение в структуре причин смертности как в России, так и за рубежом¹.

В клинических исследованиях доказана польза коррекции уровня холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) с целью снижения риска развития ССЗ атеросклеротического генеза, что отражено в актуальных российских и зарубежных клинических рекомендациях [3, 4]. Согласно этим рекомендациям, целевой уровень ХС ЛНП определяется в соответствии с категорией сердечно-сосудистого риска (ССР) пациента; для достижения целевого уровня необходимо назначение гиполипидемической терапии (ГЛТ). В настоящее

¹ Федеральная служба государственной статистики (Росстат). <https://rosinfostat.ru/smertnost/> (20 июля 2022).

время в арсенале врачей имеется высокоэффективная и безопасная ГЛТ. Помимо статинов и эзетимиба, стали доступны ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9), которые чаще применяются у пациентов очень высокого ССР, а также у пациентов с выраженной ГЛП, в т.ч. семейной гиперхолестеринемией [3-5]. В дополнение к имеющимся гиполипидемическим препаратам активно разрабатывается инновационная ГЛТ на основе малой интерферирующей рибонуклеиновой кислоты. В апреле 2022г в России зарегистрирован для применения в клинической практике первый препарат из данной группы для лечения ГЛП — инклизаран [6, 7].

Тем не менее, несмотря на наличие эффективных методов снижения уровня ХС ЛНП, в реальной клинической практике частота назначения оптимальной ГЛТ, позволяющей достичь установленных в клинических рекомендациях целевых значений ХС ЛНП, остается невысокой. Ключевой целью Глобальной системы мониторинга борьбы с неинфекционными заболеваниями Всемирной организации здравоохранения является обеспечение того, чтобы к 2025г не <50% людей, имеющих ССЗ атеросклеротического генеза или высокий риск их развития, получали эффективную медикаментозную терапию, включая статины [8].

Анализ эффективности ГЛТ у пациентов, госпитализированных в ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” (НМИЦ ТПМ) Минздрава России в 2011, 2012 и 2015гг, продемонстрировал, что доля пациентов, принимающих статины до поступления в стационар, возросла с 23,1 до 29,6% среди пациентов высокого ССР и с 28 до 68,5% — при очень высоком ССР, при этом в 2015г лишь 14,8 и 7,1% пациентов соответственно высокого и очень высокого ССР достигали целевого уровня ХС ЛНП на амбулаторном этапе [9]. В крупномасштабном исследовании DA VINCI (EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care), опубликованном в 2021г, при анализе эффективности назначения ГЛТ у 5888 пациентов из 18 стран Европы, как в учреждениях первичной медицинской помощи, так и на госпитальном этапе, было показано, что среди пациентов, получавших ГЛТ для первичной и вторичной профилактики ССЗ, лишь 55% достигли целевого уровня ХС ЛНП, установленного в рекомендациях Европейского кардиологического общества от 2016г, и 33% — уровня ХС ЛНП, установленного в рекомендациях 2019г. Высокоинтенсивную терапию статинами принимали только 20 и 38% пациентов очень высокого ССР для первичной и вторичной профилактики, соответственно [10].

Целью данного исследования было провести мониторинг объема и эффективности ГЛТ на амбулаторном и госпитальном этапе среди лиц, госпитализированных в ФГБУ “НМИЦ ТПМ” Минздрава России в апреле и мае 2022г, и сравнить с данными 2012 и 2015гг.

Материал и методы

В исследование ретроспективно включали всех лиц, госпитализированных в ФГБУ “НМИЦ ТПМ” Минздрава России в апреле и мае 2012, 2015 и 2022гг. Из них случайным методом отбирали по 20% человек в каждом периоде: 2012г — 205 чел., 2015г — 203 чел., 2022г — 250 чел. В 2022г в анализ включали пациентов из числа имеющих результаты липидного спектра на момент их госпитализации (n=202).

Анализировали возраст пациентов и наличие установленных заболеваний и их осложнений, согласно данным медицинских карт пациентов: наличие ГЛП в диагнозе, артериальной гипертензии, сахарного диабета, хронической сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда. Наличие хронической болезни почек, острого нарушения мозгового кровообращения и значимого периферического атеросклероза регистрировали только за 2015 и 2022гг. При этом значимым считали атеросклероз при наличии атеросклеротической бляшки, сужающей просвет артерии на ≥50%, и/или с признаками нестабильности.

Из показателей липидного спектра крови оценивали уровни общего ХС, ХС ЛНП, ХС липопротеинов высокой плотности и триглицеридов. При уровне триглицеридов >4,5 ммоль/л и невозможности определения ХС ЛНП прямым методом уровень ХС ЛНП в анализ не включали.

Категории ССР указывали согласно представленным данным в медицинских картах пациентов. При этом в случае отсутствия указания ССР в медицинских картах за 2022г, ССР устанавливали в соответствии с российскими рекомендациями по диагностике и коррекции дислипидемий 2020г [3].

Учитывали прием ГЛТ перед госпитализацией (ГЛТ амбулаторного этапа), на третий день госпитализации и на момент выписки пациента из стационара. ГЛТ госпитального этапа назначали врачи стационара ФГБУ “НМИЦ ТПМ” Минздрава России.

Определение целевых показателей липидного спектра и оценку эффективности ГЛТ в 2012 и 2015гг проводили согласно российским рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена от 2012г [11], в 2022г — согласно российским рекомендациям по диагностике и коррекции дислипидемий 2020г [3]. Для оценки эффективности ГЛТ дозы различных статинов переводили в эквивалентную дозу аторвастатина. Высокоинтенсивной терапией статинами считали дозу аторвастатина 40-80 мг [3]. Перерасчет уровня ХС ЛНП с учетом назначаемой ГЛТ проводили в соответствии со средним относительным снижением его концентрации на фоне приема соответствующей дозы аторвастатина [12], эзетимиба или ингибитора PCSK9 [4]. При этом считали, что каждое удвоение исходно принимаемой дозы статина снижало уровень ХС ЛНП на 7% [13].

Исследование проводили в соответствии с этическими положениями Хельсинкской декларации (World Medical Association Declaration of Helsinki).

Таблица 1

Клиническая характеристика участников исследования

Параметр	2012 (n=205)	2015 (n=203)	2022 (n=202)	p ^а
Возраст, годы	64 [55; 73]	63 [54; 71]	67,7 [59,7; 73,3]* ^{††}	0,002
Мужской пол, n (%)	-	-	113 (55,9)	-
ГЛП в диагнозе, n (%)	85 (41,5)	122 (60,1)**	174 (86,1)**	<0,001
АГ, n (%)	165 (80,5)	160 (78,8)	179 (88,6)* [†]	0,018
СД, n (%)	25 (12,2)	38 (18,7)	49 (24,3)*	0,006
ХБП, n (%)	-	13 (6,4)	35 (17,3)	0,001
ХСН, n (%)	61 (29,8)	61 (30,0)	75 (37,1)	0,204
ОНМК, n (%)	-	34 (16,7)	15 (7,4)	0,006
ИБС, n (%)	123 (60,0)	98 (48,3)*	117 (57,9)	0,04
Инфаркт миокарда, n (%)	62 (30,2)	58 (28,6)	50 (24,8)	0,452
Значимый периферический атеросклероз, n (%)	-	43 (21,2)	30 (14,9)	0,121
Показатели липопротеинов				
Общий ХС, ммоль/л	5,30 [4,40; 5,90] n=162	4,80 [4,10; 5,80]* n=147	4,15 [3,60; 5,00]** ^{††} n=198	<0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	3,40 [2,73; 4,04] n=157	3,12 [2,36; 4,07] n=135	2,31 [1,70; 2,99]** ^{††} n=198	<0,001
ХС ЛВП, ммоль/л	1,09 [0,90; 1,30] n=162	0,91 [0,71; 1,09]** n=138	1,19 [1,03; 1,45]** ^{††} n=202	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,43 [1,06; 1,95] n=166	1,21 [0,93; 1,86]* n=149	1,28 [0,99; 1,74]* n=202	0,04
Категория ССР				
Низкий, n (%)	4 (2,0)	0	10 (5,0) [†]	0,007
Умеренный, n (%)	22 (10,7)	4 (2,0)**	10 (5,0)*	0,002
Высокий, n (%)	20 (9,8)	27 (13,3)	23 (11,4)	0,187
Очень высокий, n (%)	137 (66,8)	127 (62,5)	159 (78,7)	0,446

Примечание: ^а — значение p отражает достоверность различий между тремя группами исследования: * — p<0,05, ** — p<0,001 по сравнению с 2012г; [†] — p<0,05, ^{††} — p<0,001 по сравнению с 2015г. АГ — артериальная гипертензия, ГЛП — гиперлипидемия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС — холестерин, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica 8.0 и среды R 3.6.1 с открытым исходным кодом. Проверку отклонения распределения от нормального проводили с помощью критерия Лиллиефорса. Учитывая распределение непрерывных параметров, отличное от нормального, приводили медиану и интерквартильный размах (Me [Q25; Q75]). Качественные показатели описывали относительными частотами в процентах. Статистическую значимость различий в трех независимых группах между непрерывными величинами оценивали при помощи критерия Краскела-Уоллиса, между дискретными параметрами — точного критерия Фишера. Для определения статистической значимости различий в двух независимых группах между непрерывными величинами использовали непараметрический критерий Манна-Уитни, между дискретными параметрами — точный критерий Фишера. Применяли поправку на множественные сравнения методом Холма-Бонферрони. Для всех проведенных тестов различия считали достоверными при двустороннем уровне значимости p<0,05.

В рамках текущей работы данные 2012 и 2015гг были заново проанализированы в соответствии с теми же под-

ходами (клиническими критериями), которые были применены при анализе данных 2022г.

Результаты

Клиническая характеристика участников исследования представлена в таблице 1.

Медиана возраста всех участников исследования составила 63,2 [56; 72,6] года. Большинство включенных в исследование пациентов имели ГЛП (62,5%) и артериальную гипертензию (82,6%), более половины (55,4%) — ИБС. Большинство пациентов (74,9%) были очень высокого ССР. Обращает на себя внимание, что в 2022г достоверно чаще в диагнозе при выписке отражали наличие у пациента ГЛП — 86,1% в 2022г vs 60,1% в 2015г (p<0,05).

Динамика назначения статинов на амбулаторном и госпитальном этапах представлена в таблице 2.

За период с 2012 по 2022гг доля лиц, принимающих статины на амбулаторном этапе, возрос-

Таблица 2

Динамика назначения статинов

Параметр	2012 (n=205)	2015 (n=203)	2022 (n=202)	p ^a
Прием статинов перед госпитализацией, n (%)	59 (28,8)	101 (49,8)**	122 (60,4)**††	<0,001
Прием статинов на 3-й день госпитализации, n (%)	141 (68,8)	145 (71,4)	161 (79,7)*	0,032
Прием статинов рекомендован в выписке, n (%)	165 (80,5)	153 (75,4)	170 (84,2)	0,058

Примечание: ^a — значение p отражает достоверность различий между тремя группами исследования: * — p<0,05, ** — p<0,001 по сравнению с 2012г и †† — p<0,001 по сравнению с 2015г.

Таблица 3

Динамика назначения статинов пациентам высокого и очень высокого ССР

Параметр	2012		2015		2022		p ^a	p ^b
	Высокий ССР n=20	Очень высокий ССР n=137	Высокий ССР n=27	Очень высокий ССР n=127	Высокий ССР n=23	Очень высокий ССР n=159		
Прием статинов перед госпитализацией, n (%)	4 (22,2) n=18	46 (34,8) n=132	8 (33,3) n=24	87 (71,9)** n=121	11 (73,3)*† n=15	110 (91,7)**†† n=120	0,009	<0,001
Прием статинов на 3-й день госпитализации, n (%)	8 (40,0)	110 (80,3)	19 (70,4)	116 (91,3)*	18 (78,3)*	141 (88,7)	0,027	0,024
Прием статинов рекомендован в выписке, n (%)	14 (70,0)	126 (92,0)	20 (74,1)	121 (95,3)	18 (78,3)	149 (93,7)	0,940	0,557

Примечание: ^a — значение p отражает достоверность различий между пациентами высокого ССР, ^b — значение p между пациентами очень высокого ССР в трех группах исследования. * — p<0,05, ** — p<0,001 по сравнению с 2012г и † — p<0,05, †† — p<0,001 по сравнению с 2015г. ССР — сердечно-сосудистый риск.

ла в целом с 28,8 до 60,4% (p<0,001) по сравнению с 2012 и 2015гг. При этом наблюдалось увеличение доли лиц, принимающих статины в группе как высокого ССР — 73,3% в 2022г vs 22,2% в 2012г (p=0,015) и 33,3% в 2015г (p=0,046), так и очень высокого ССР — 91,7% в 2022г vs 34,8% в 2012 и 71,9% в 2015гг (p<0,001) (таблица 3). Обращает внимание увеличение доли лиц очень высокого ССР, принимающих именно высокоинтенсивную терапию статинами на амбулаторном этапе — 45,8% в 2022г vs 3,8% в 2012 и 24,0% в 2015гг (p<0,001). В то же время доля лиц высокого ССР, принимающих высокоинтенсивную терапию статинами на амбулаторном этапе, с 2012 по 2022гг значимо не изменилась (таблица 4).

В целом за время госпитализации в стационаре увеличилась доля лиц, принимающих статины (p<0,001 в 2012, 2015 и 2022гг по сравнению с приемом статинов до госпитализации) (таблица 2). В 2022г по сравнению с 2012г большая доля лиц начала прием статинов уже к третьему дню госпитализации (p=0,039), однако без значимых различий по назначению статинов при выписке. Доля лиц очень высокого ССР, которым на момент выписки была рекомендована терапия статинами, сохраняется сопоставимо высокой, однако и на 2022г не составляет 100%, при том что непереносимость терапии статинами была зарегистрирована только у одного пациента (миалгия, не сопровождающаяся повышением уровня креатинфосфокиназы)

(таблица 3). В 2012 и 2015гг — три пациента с непереносимостью статинов (два с миалгией без повышения уровня креатинфосфокиназы и один с повышением уровня аланинаминотрансферазы >3 верхних границ референсного интервала). Частота назначения высокоинтенсивной терапии статинами лицам очень высокого ССР достоверно не меняется и сохраняется на уровне 60,6–71,7% (таблица 4). В целом, за 2012–2022гг пациентам высокого ССР на госпитальном этапе статины назначали реже (74,3%), чем пациентам очень высокого ССР (93,6%) (p<0,001), в т.ч. высокоинтенсивную терапию статинами — 24,3 vs 67,1%, соответственно, (p<0,001). Однако доля лиц высокого риска, получающих высокоинтенсивную терапию статинами, достоверно выросла за последние 10 лет — 5 vs 39,1% (p<0,05).

Значимых различий в динамике за 2012–2022гг по приему комбинированной ГЛТ на амбулаторном этапе не получено. В 2022г по сравнению с 2012 и 2015гг увеличилась доля лиц, получивших комбинированную ГЛТ на госпитальном этапе (p<0,001) (рисунок 1). При этом в 2022г на госпитальном этапе 7,4% пациентов принимали статин в сочетании с эзетимибом, а 1,5% пациентам были назначены ингибиторы PCSK9.

Чаще, как на амбулаторном (84,6, 92,8 и 99,2% в 2012, 2015 и 2022гг, соответственно), так и на госпитальном этапах (99,4 в 2012 и 2015гг, 100% в 2022г) назначали аторвастатин и розувастатин.

Таблица 4

Доля лиц высокого и очень высокого ССР, принимающих высокоинтенсивную терапию статинами

Параметр	2012		2015		2022		p ^a	p ^b
	Высокий ССР n=20	Очень высокий ССР n=137	Высокий ССР n=27	Очень высокий ССР n=127	Высокий ССР n=23	Очень высокий ССР n=159		
Прием статинов перед госпитализацией, n (%)	1 (5,6) n=18	5 (3,8) n=132	1 (4,2) n=24	29 (24,0)** n=121	2 (13,3) n=15	55 (45,8)*** n=120	0,672	<0,001
Прием статинов на 3 сут. госпитализации, n (%)	2 (10,0)	65 (47,4)	6 (22,2)	78 (61,4)	8 (34,8)	98 (61,6)	0,163	0,026 [§]
Прием статинов рекомендован в выписке, n (%)	1 (5,0)	83 (60,6)	7 (25,9)	87 (68,5)	9 (39,1)*	114 (71,7)	0,025	0,121

Примечание: ^a — значение p отражает достоверность различий между пациентами высокого ССР, ^b — значение p между пациентами очень высокого ССР в трех группах исследования. * — p<0,05, ** — p<0,001 по сравнению с 2012г и ^{††} — p<0,001 по сравнению с 2015г. [§] — при попарном сравнении пациентов очень высокого ССР достоверных различий по приему высокоинтенсивной терапии статинами на 3 сут. госпитализации не получено (p=0,057 между 2012 и 2015, 2022гг и p=1,0 между 2015 и 2022гг). ССР — сердечно-сосудистый риск.

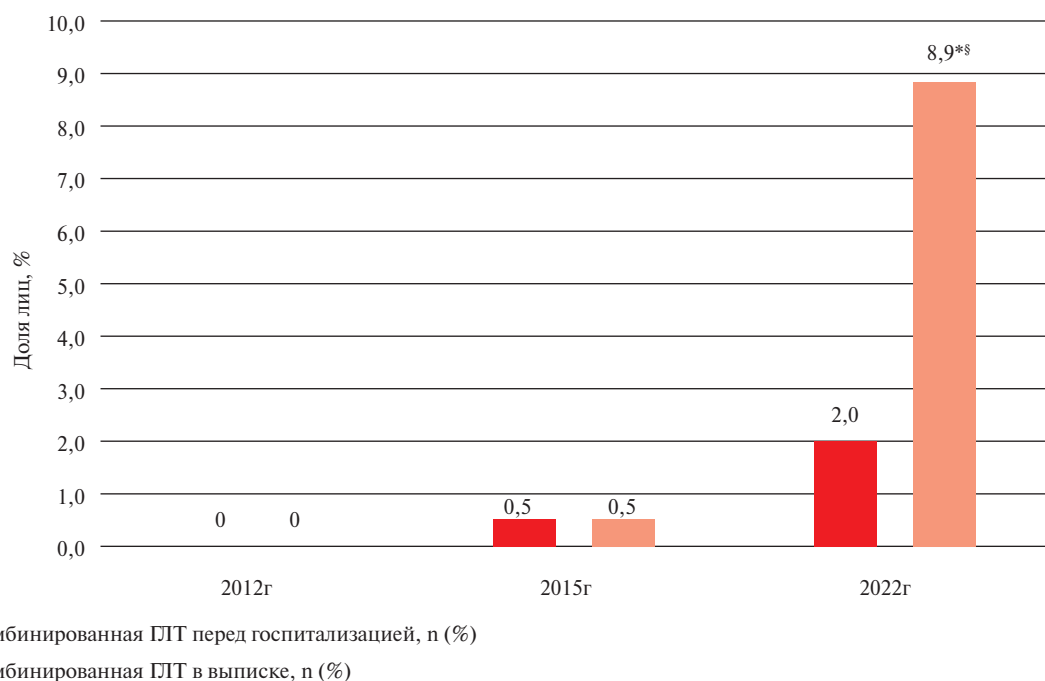


Рис. 1 Динамика приема комбинированной ГЛТ.

Примечание: * — p<0,001 по сравнению с 2012г и [§] — p<0,001 по сравнению с 2015г. ГЛТ — гиполипидемическая терапия.

В 2022г уменьшилась доля лиц, принимающих сим-вастатин (0,8%) на амбулаторном этапе (p=0,001) по сравнению с 2012г (15,4%) и p=0,046 по сравнению с 2015г (7,2%). В 2022г ни одному пациенту симвастатин не был назначен в стационаре.

Уровень ХС ЛНП на фоне амбулаторной ГЛТ (при поступлении в стационар) у всех пациентов высокого и очень высокого ССР в зависимости от года обследования представлен на рисунке 2. В 2012 и 2015гг у пациентов высокого ССР медиана уровня ХС ЛНП превышала рекомендуемый целевой

уровень, как минимум, на 45,0 и 41,0%, а у пациентов очень высокого ССР, как минимум, на 82,0 и 66,5%, соответственно. В 2022г у пациентов очень высокого ССР отмечено значимое снижение уровня ХС ЛНП (2,2 [1,66; 2,85] ммоль/л) по сравнению с 2012г (3,25 [2,26; 3,85] ммоль/л) и 2015г (2,98 [2,36; 3,78] ммоль/л) (p<0,001). У пациентов высокого ССР различий в динамике уровня ХС ЛНП между 2012–2022гг получено не было.

Среди лиц, принимающих статины, целевой уровень ХС ЛНП <1,8 и <1,4 ммоль/л в 2022г на

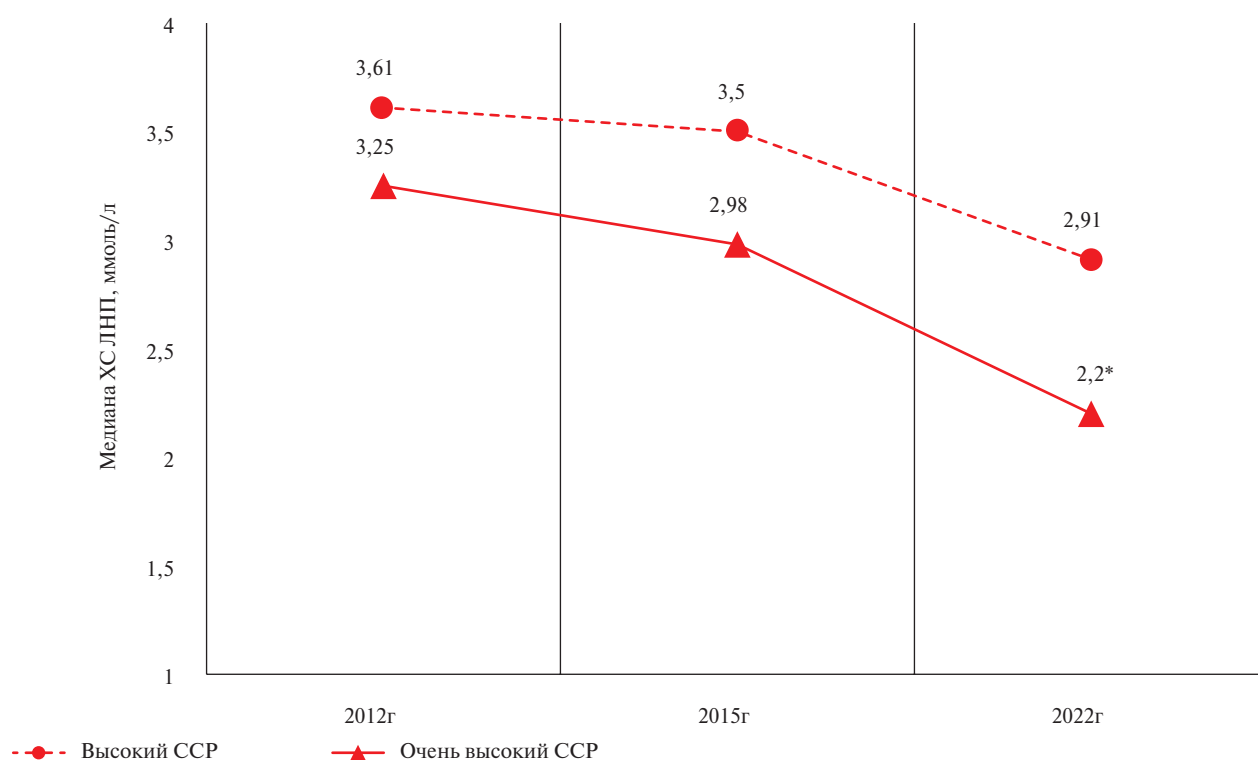


Рис. 2 Уровень ХС ЛНП у всех пациентов высокого и очень высокого ССР в зависимости от года обследования на амбулаторном этапе. Примечание: * — $p < 0,001$ по сравнению с 2012 и 2015 гг. ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

Таблица 5

Доля лиц высокого и очень высокого ССР, принимающих статины и достигших целевого уровня ХС ЛНП

ССР	2012г		2015г		2022г		p^a	2022г		p^b
	Целевой уровень ХС ЛНП, ммоль/л	Целевой уровень ХС ЛНП достигнут, n (%)	Целевой уровень ХС ЛНП, ммоль/л	Целевой уровень ХС ЛНП достигнут, n (%)	Целевой уровень ХС ЛНП, ммоль/л	Целевой уровень ХС ЛНП достигнут, n (%)		Целевой уровень ХС ЛНП, ммоль/л	Целевой уровень ХС ЛНП достигнут, n (%)	
Высокий	<2,5	2 (50,0)	<2,5	2 (40,0)	<2,5	7 (63,6)	0,835	<1,8	2 (18,2)	0,532
Очень высокий	<1,8	5 (15,2)	<1,8	10 (16,4)	<1,8	42 (38,2)*†	0,002	<1,4	15 (13,6)	0,860

Примечание: ^a — значение p отражает достоверность различий между пациентами высокого или очень высокого ССР (целевые значения ХС ЛНП согласно рекомендациям 2012г), ^b — значение p отражает достоверность различий между пациентами высокого или очень высокого ССР (целевые значения ХС ЛНП согласно рекомендациям 2020г). * — $p < 0,05$ по сравнению с 2012г и † — $p < 0,05$ по сравнению с 2015г. ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

амбулаторном этапе был достигнут только у 18,2 и 13,6% пациентов высокого и очень высокого ССР, соответственно. Различий по достижению рекомендуемого целевого уровня ХС ЛНП между 2012, 2015 и 2022гг, как среди пациентов высокого, так и очень высокого ССР, получено не было (таблица 5). В 2022г отмечается увеличение доли лиц очень высокого ССР, достигших уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л ($p = 0,038$ и $p = 0,009$ по сравнению с 2012 и 2015гг, соответственно).

С учетом рекомендуемой в 2022г на госпитальном этапе ГЛТ было рассчитано, что в дальней-

шем целевого уровня ХС ЛНП <1,8 и <1,4 ммоль/л смогут достичь 28,6 и 22,8% пациентов высокого и очень высокого ССР, соответственно. При этом ожидаемая доля лиц, которая достигнет целевого уровня ХС ЛНП <2,5 и <1,8 ммоль/л в 2022г, составила 71,4 и 51,8% для пациентов высокого и очень высокого ССР, соответственно. Различий между 2012, 2015 и 2022гг по ожидаемой доле лиц, которые достигнут рекомендуемого целевого уровня ХС ЛНП с учетом назначенной в стационаре ГЛТ, как среди пациентов высокого, так и очень высокого ССР, получено не было. В 2022г отмечается

Таблица 6

Ожидаемая доля лиц, которые достигнут целевого уровня ХС ЛНП
с учетом рекомендуемой в стационаре ГЛТ

ССР	2012		2015		2022		p ^a	2012		p ^b
	Целевой уровень ХС ЛНП, ммоль/л	Целевого уровня ХС ЛНП достигнут, n (%)	Целевой уровень ХС ЛНП, ммоль/л	Целевого уровня ХС ЛНП достигнут, n (%)	Целевой уровень ХС ЛНП, ммоль/л	Целевого уровня ХС ЛНП достигнут, n (%)		Целевой уровень ХС ЛНП, ммоль/л	Целевого уровня ХС ЛНП достигнут, n (%)	
Высокий	<2,5	1 (25,0)	<2,5	2 (50,0)	<2,5	10 (71,4)	0,326	<1,8	4 (28,6)	0,812
Очень высокий	<1,8	6 (22,2)	<1,8	7 (15,2)	<1,8	59 (51,8)*††	<0,001	<1,4	26 (22,8)	0,594

Примечание: ^a — значение p отражает достоверность различий между пациентами высокого или очень высокого ССР (целевые значения ХС ЛНП согласно рекомендациям 2012г), ^b — значение p отражает достоверность различий между пациентами высокого или очень высокого ССР (целевые значения ХС ЛНП согласно рекомендациям 2020г). * — p<0,05 по сравнению с 2012г и †† — p<0,001 по сравнению с 2015г. ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

увеличение ожидаемой доли лиц очень высокого ССР, способных достичь целевого уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л (p=0,018 и p<0,001 по сравнению с 2012 и 2015гг, соответственно) (таблица 6).

Обсуждение

В настоящем исследовании представлена динамика принимаемой на амбулаторном этапе и назначаемой на госпитальном этапе ГЛТ с 2012 по 2022гг у лиц, госпитализированных в ФГБУ “НМИЦ ТПМ”. Следует отметить, что большинство госпитализированных являются жителями г. Москвы. Получено значимое увеличение доли лиц, имеющих в диагнозе ГЛП, что отражает повышение внимания врачей к проблеме нарушений липидного обмена, а, следовательно, должно способствовать более эффективному их лечению. Обращает внимание пожилой возраст большинства участников исследования (63,2 [56; 72,6] года), что, в совокупности с другими факторами риска развития и прогрессирования ССЗ атеросклеротического генеза и наличием у более чем половины пациентов ИБС, представляет для врачей “типичный профиль” пациентов, как минимум, высокого ССР, особенно нуждающихся в приеме высокоинтенсивной ГЛТ.

Получена значимая положительная динамика по частоте приема статинов на амбулаторном этапе: в 2012г — 28,8%, а в 2022г данный показатель достиг 60,4%. Ежегодное увеличение доли лиц, принимающих статины на амбулаторном этапе, обусловлено, в основном, более частым их назначением пациентам очень высокого ССР: с 34,8% в 2012г до 91,7% в 2022г. Схожие результаты были получены в исследовании 2020г, в котором анализировали частоту назначения ГЛТ пациентам с ИБС в московском амбулаторном учреждении. В 2018г ГЛТ принимали 86,4% пациентов с выраженной положительной динамикой при сравнении с 2011г, когда ГЛТ получали только 48,5% пациентов с ИБС [14]. В других

городах Российской Федерации значительно меньшая доля лиц очень высокого ССР получала ГЛТ. В Красноярске в 2018-2019гг ГЛТ на амбулаторном этапе получали 51,4% пациентов с ИБС [15]. По данным российского амбулаторного регистра пациентов с ССЗ и их факторами риска — “ПРОФИЛЬ” (2014-2020гг), ГЛТ была рекомендована 52,7% пациентов высокого и очень высокого ССР [16], что достоверно ниже, чем в настоящем исследовании. Таким образом, результаты исследования и анализ ранее опубликованных данных российских исследований указывают на достижение в России цели Глобальной системы мониторинга борьбы с неинфекционными заболеваниями Всемирной организации здравоохранения по 50-процентному охвату пациентов высокого и очень высокого ССР терапией статинами [8]. Несмотря на очевидный прогресс в назначении терапии статинами в России, остается большая доля лиц очень высокого ССР и еще больше лиц высокого ССР, не получающих статины.

Зарубежные исследования также указывают на недостаточную назначаемость гиполипидемических препаратов. По данным крупномасштабного американского исследования с участием >600 тыс. пациентов с установленными ССЗ атеросклеротического генеза, ГЛТ получают лишь 50,1% пациентов [17]. В странах с низким и средним уровнем доходов, по данным анализа 116449 чел., опубликованного также в 2022г, только 8% лиц, нуждающихся в первичной профилактике, и 21,9% лиц, имеющих ССЗ атеросклеротического генеза, получают терапию статинами [8]. Представленные данные свидетельствуют о неполном охвате ГЛТ пациентов на амбулаторном этапе и указывают на несоблюдение клинических рекомендаций по назначению ГЛТ как в России, так и в большинстве других стран. Предварительные результаты исследования SANTORINI (Evaluation of contemporary treatment of high- and very high-risk patients for the prevention of

cardiovascular events in Europe), в которое уже включено 4308 чел. из запланированных 9606 чел. из 14 европейских стран, свидетельствуют о возможности достижения более высоких показателей назначения терапии статинами в амбулаторной клинической практике среди лиц высокого и очень высокого ССР — 81,4% [18].

Согласно результатам настоящего исследования, в апреле-мае 2022г высокоинтенсивную терапию статинами на амбулаторном этапе пациентам очень высокого ССР стали назначать ~ в 2 раза чаще, чем в 2015г. В европейском исследовании DA VINCI в 2017-2018гг высокоинтенсивную терапию статинами в группе очень высокого ССР получали 20% пациентов для первичной профилактики ССЗ и 38% пациентов с целью вторичной профилактики, что суммарно несколько больше полученных нами результатов (45,8%) [10]. В соответствии с текущими данными исследования SANTORINI 75,1 и 84,3% лиц, соответственно, высокого и очень высокого ССР получают статины [18].

Согласно полученным нами результатам, в целом, в каждом из анализируемых годов, на госпитальном этапе статины назначали чаще, чем на амбулаторном. Несмотря на это, ежегодная динамика частоты назначения статинов в стационаре ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России в 2012, 2015 и 2022гг не претерпела выраженных изменений.

Следует отметить не только более редкое назначение статинов лицам высокого ССР по сравнению с пациентами очень высокого ССР, но и достоверно более редкое назначение высокоинтенсивной статинотерапии. Имеющиеся различия по частоте назначения и интенсивности дозы статинов между пациентами высокого и очень высокого ССР, как на амбулаторном, так и на госпитальном этапах, с одной стороны, могут быть обусловлены более пристальным наблюдением за пациентами с установленными ССЗ атеросклеротического генеза, с другой стороны, свидетельствуют о недостаточном внимании врачей к первичной профилактике.

Несмотря на широкую доступность статинов, а также наличие гиполипидемических препаратов других классов, многочисленные работы свидетельствуют о недостаточном назначении комбинированной ГЛТ в реальной клинической практике. В европейском исследовании DA VINCI только 9% пациентов принимали комбинированную ГЛТ [11], а в продолжающемся исследовании SANTORINI, также проводимом в Европе, комбинированную ГЛТ получают уже 27,3% пациентов [18]. По данным шведского регистра пациентов (n=279 221) с различными формами ГЛП комбинация статинов и эзетимиба была назначена 16,2% пациентов, а комбинация статинов и ингибиторов PCSK9 — лишь 0,01% [19]. В одном из исследований г. Москвы комбинированную ГЛТ получали 2,4% па-

циентов с ИБС [14], а по данным регионального исследования комбинированную ГЛТ назначали только 0,8% пациентов с ИБС [15]. Полученные нами результаты (2,0% на амбулаторном и 8,9% на госпитальном этапах) согласуются с данными европейских и российских исследований и свидетельствуют о крайне низком назначении комбинированной ГЛТ на амбулаторном этапе. Увеличение в 4 раза доли лиц, которым назначена комбинированная ГЛТ в условиях стационара, указывает на потенциальное повышение эффективности ГЛТ, назначаемой не только в стационарном, но и амбулаторном звене, в ближайшее время. Однако существующая практика все еще не соответствует клиническим рекомендациям в полной мере, т.к. значительная доля пациентов высокого и очень высокого ССР не достигает целевого уровня ХС ЛНП.

Целевых уровней ХС ЛНП, актуальных на текущий момент, <1,8 ммоль/л и <1,4 ммоль/л (клинические рекомендации 2020г), на фоне амбулаторно принимаемой терапии достигали только 18,2 и 13,6%, соответственно, высокого и очень высокого ССР. Однако ранее применяемых в клинической практике целевых уровней ХС ЛНП <2,5 ммоль/л для пациентов высокого ССР и <1,8 ммоль/л для пациентов очень высокого ССР (клинические рекомендации 2012г) достигали значительно большее число пациентов: 63,6 и 38,2%, соответственно. Также в настоящем исследовании была оценена ожидаемая доля лиц, которая достигнет целевого уровня ХС ЛНП с учетом назначенной ГЛТ на госпитальном этапе. Данный показатель составил 28,6 и 22,8% для пациентов высокого и очень высокого ССР при определении целевого уровня ХС ЛНП по рекомендациям 2020г, со значительно большей долей (71,4 и 51,8%) при его определении по рекомендациям 2012г.

Для сравнения, в австралийском исследовании целевого уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л достигли <55% пациентов очень высокого ССР [20]. По данным 2021г, из 10 071 пациентов очень высокого ССР 48% достигли целевого уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л и 23% — <1,4 ммоль/л, при этом 56,4% получали статины в высоких дозах и 3% принимали эзетимиб [21]. В ранее упомянутом исследовании DA VINCI целевого уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л и <1,4 ммоль/л достигли 45 и 22% пациентов очень высокого ССР [10]. Среди пациентов, включенных в российский регистр «ПРО-ФИЛЬ», целевого уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л достигли 26,0% пациентов высокого и 11,3% пациентов очень высокого ССР [16]. В зарубежных исследованиях пациенты в среднем чаще достигают целевых уровней ХС ЛНП, однако доля достигших целевых значений все еще слишком мала, чтобы говорить о выполнении актуальных клинических рекомендаций. Большинство описанных работ,

в т.ч. и настоящее исследование, проведены на базе крупных клинических центров, что может несколько исказить представление о реальных показателях ХС ЛНП и частоте назначения ГЛТ в общей врачебной практике.

Продemonстрированное в работе назначение ГЛТ недостаточной интенсивности, в т.ч. крайне низкое назначение комбинированной ГЛТ, может быть обусловлено сохраняющейся настороженностью врачей в отношении развития побочных эффектов ГЛТ. Следует повышать информированность специалистов об эффективности и безопасности назначения высокоинтенсивной ГЛТ для достижения рекомендованных целевых уровней ХС ЛНП [22], а также о доступности комбинированной ГЛТ на территории Российской Федерации. Кроме того, специалисты должны быть осведомлены о существовании в России специализированных липидных центров, в которых осуществляется долгосрочное и эффективное наблюдение за пациентами с нарушениями липидного обмена по сравнению с медицинскими учреждениями первичного звена. В липидной клинике ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России за период 2011–2019гг среди лиц очень высокого ССР комбинированная ГЛТ была назначена в 38,5% случаев [23].

Ограничения исследования: исследование проведено в рамках одного медицинского центра; в ра-

боте описана практика федерального медицинского центра, которая может отличаться от характера работы региональных стационаров; исследуемая в 2022г выборка имеет смещение за счет исключения из анализа пациентов, которым не было проведено исследование липидного спектра, в то же время ни одному из указанных лиц не был назначен ингибитор PCSK9.

Заключение

Результаты настоящего исследования предоставляют актуальную информацию о назначении ГЛТ в реальной клинической практике. Продemonстрирована значимая положительная динамика к апрелю-маю 2022г в частоте назначения и увеличении интенсивности терапии статинами на амбулаторном этапе по сравнению с предшествующими годами (2012, 2015). В то же время, несмотря на широкую доступность статинов и возможности сочетать их с высокоэффективными гиполипидемическими препаратами, доля лиц, достигающих целевых значений ХС ЛНП, остается невысокой вследствие низкой частоты назначения комбинированной ГЛТ.

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

Литература/References

1. Boytsov SA, Drapkina OM, Shlyakhto EV, et al. Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):3007. (In Russ.) Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В. и др. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):3007. doi:10.15829/1728-8800-2021-3007.
2. Meshkov AN, Ershova AI, Deev AD, et al. Distribution of lipid profile values in economically active men and women in Russian Federation: results of the ESSE-RF study for the years 2012–2014. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(4):62–7. (In Russ.) Мешков А.Н., Ершова А.И., Деев А.И. и др. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012–2014гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(4):62–7. doi:10.15829/1728-8800-2017-4-62-67.
3. Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision. Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2020;1(38):7–40. (In Russ.) Кухарчук В.В., Езов М.В., Сергиенко И.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7–40. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41(1):111–88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
5. Blokhina AV, Ershova AI, Limonova AS, et al. PCSK9 Inhibitors in Clinical Practice: Experience of a Specialized Lipid Center. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021;17(6):808–15. (In Russ.) Блохина А.В., Ершова А.И., Лимонова А.С. и др. Ингибиторы PCSK9 в клинической практике: опыт работы специализированного липидного центра. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(6):808–15. doi:10.20996/1819-6446-2021-12-01.
6. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. The New England journal of medicine. 2020;382(16):1507–19. doi:10.1056/NEJMoa1912387.
7. Wright RS, Ray KK, Raal FJ, et al. Pooled Patient-Level Analysis of Inclisiran Trials in Patients With Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerosis. J Am Coll Cardiol. 2021;77(9):1182–93. doi:10.1016/j.jacc.2020.12.058.
8. Marcus ME, Manne-Goebler J, Theilmann M, et al. Use of statins for the prevention of cardiovascular disease in 41 low-income and middle-income countries: a cross-sectional study of nationally representative, individual-level data. The Lancet. Global Health. 2022;10(3):e369–79. doi:10.1016/S2214-109X(21)00551-9.
9. Smetnev SA, Ershova AI, Bogdanova RS, et al. The effectiveness of outpatient and hospital lipid-lowering therapy in patients with high and very high cardiovascular risk during 2011–2015. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;12(6):622–30.

- (In Russ.) Сметнев С. А., Ершова А. И., Богданова Р. С. и др. Эффективность гиполипидемической терапии на амбулаторном и госпитальном этапах у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска за период 2011-2015 гг. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(6):622-30. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-6-622-630.
10. Ray KK, Molemans B, Schoonen, et al. DA VINCI study. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. Eur J Preventive Cardiology. 2021;28(11):1279-89. doi:10.1093/eurjpc/zwaa047.
 11. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations V revision. Russian Journal of Cardiology. 2012;4(s1):4-32. (In Russ.) Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр). Российский кардиологический журнал. 2012;4(s1):4-32.
 12. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. Lancet (London, England). 2016;388(10059):2532-61. doi:10.1016/S0140-6736(16)31357-5.
 13. Ambegaonkar BM, Tipping D, Polis AB, et al. Achieving goal lipid levels with ezetimibe plus statin add-on or switch therapy compared with doubling the statin dose. A pooled analysis. Atherosclerosis. 2014;237(2):829-37. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.105.
 14. Zyryanov SK, Fitilev SB, Vozzhaev AV, et al. Lipid-lowering therapy in patients with coronary artery disease in primary care practices: what has changed over 7 years? Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(4):2609. (In Russ.) Зырянов С. К., Фитилев С. Б., Возжаев А. В. и др. Гиполипидемическая фармакотерапия у пациентов с ишемической болезнью сердца в практике первичного амбулаторного звена: что изменилось за 7 лет? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(4):2609. doi:10.15829/1728-8800-2020-2609.
 15. Gogolashvili NG, Yaskevich RA. Effectiveness of lipid-lowering therapy in outpatients with coronary artery disease living in a large industrial center of Eastern Siberia. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(8):3135. (In Russ.) Гоголашвили Н. Г., Яскевич Р. А. Эффективность гиполипидемической терапии на амбулаторном этапе у пациентов с ишемической болезнью сердца, проживающих в крупном промышленном центре Восточной Сибири. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(8):3135. doi:10.15829/1728-8800-2021-3135.
 16. Martsevich SYu, Lukina YuV, Kutishenko NP, et al. Challenges of Statin Therapy in Clinical Practice (According to Outpatient Register "PROFILE" Data). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2022;18(1):73-8. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П. и др. Проблемные вопросы терапии статинами в клинической практике (по данным амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2022;18(1):73-8. doi:10.20996/1819-6446-2022-02-02.
 17. Nelson AJ, Haynes K, Shambhu S, et al. High-Intensity Statin Use Among Patients With Atherosclerosis in the U.S. J Am Coll Cardiol. 2022;79(18):1802-13. doi:10.1016/j.jacc.2022.02.048.
 18. Ray KK, Haq I, Bilitou A, et al. Treatment of high- and very high-risk patients for the prevention of cardiovascular events in Europe: baseline demographics from the multinational observational SANTORINI study. Eur Heart J. 2021;42(1):ehab724.2580. doi:10.1093/eurheartj/ehab724.2580.
 19. Bilitou A, Were J, Farrer A, et al. Prevalence and Patient Outcomes of Adult Primary Hypercholesterolemia and Dyslipidemia in the UK: Longitudinal Retrospective Study Using a Primary Care Dataset from 2009 to 2019. ClinicoEconomics and outcomes research: CEOR. 2022;14:189-203. doi:10.2147/CEOR.S347085.
 20. Alsadat N, Hyun K, Boroumand F, et al. Achieving lipid targets within 12 months of an acute coronary syndrome: an observational analysis. The Medical Journal of Australia. 2022;216(9):463-8. doi:10.5694/mja2.51442.
 21. Harris DE, Lacey A, Akbari A, et al. Achievement of European guideline-recommended lipid levels post-percutaneous coronary intervention: A population-level observational cohort study. Eur J Prev Cardiol. 2021;28(8):854-61. doi:10.1177/2047487320914115.
 22. Cai T, Abel L, Langford O, et al. Associations between statins and adverse events in primary prevention of cardiovascular disease: systematic review with pairwise, network, and dose-response meta-analyses. BMJ. 2021;374:n1537. doi:10.1136/bmj.n1537.
 23. Blokhina AV, Ershova AI, Meshkov AN, et al. Lipid Clinic is an Efficacious Model of Preventive Medicine. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021;17(1):4-10. (In Russ.) Блохина А. В., Ершова А. И., Мешков А. Н. и др. Липидная клиника как эффективная модель профилактической медицины. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(1):4-10. doi:10.20996/1819-6446-2021-01-02.

Эффективность и безопасность различных режимов антитромботической терапии после имплантации окклюдера ушка левого предсердия

Певзнер Д. В., Рытова Ю. К., Меркулова И. А., Меркулов Е. В.

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва, Россия

Цель. Оценить эффективность и безопасность различных режимов антитромботической терапии после имплантации окклюдера ушка левого предсердия (ОУЛП) в реальной клинической практике.

Материал и методы. В проспективное наблюдательное исследование были включены 90 пациентов с неклапанной формой фибрилляции предсердий и высоким риском развития ишемического инсульта/системной эмболии, которым была выполнена эндоваскулярная изоляция ушка левого предсердия устройством Watchman. Первичной конечной точкой была выбрана кумулятивная частота развития ишемического инсульта/транзиторной ишемической атаки/системной эмболии, больших и клинически значимых кровотечений по критериям регистра GARFIELD (The Global Anticoagulant Registry in the Field-Atrial Fibrillation), смерти от всех причин.

Результаты. Пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от антитромботической терапии, проводимой после имплантации ОУЛП: 1) прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) ± антиагреганты; 2) варфарин ± антиагреганты; 3) двойная антитромбоцитарная терапия (аспирин + клопидогрел). При проведении многофакторного анализа выявлена тенденция к меньшей частоте достижения первичной конечной точки в группе ПОАК в сравнении как с варфарином (отношение рисков 8,49; 95% доверительный интервал: 2,0-36,15; $p=0,004$), так и с антиагрегантами (отношение рисков 4,34; 95% доверительный интервал: 1,08-17,36; $p=0,038$). При этом значимых различий по частоте достижения первичной конечной точки между группами варфарина и антиагрегантов не выявлено. Связи тромбоза поверхности устройства с режимом послеоперационной антитромботической терапии не обнаружено.

Заключение. Эндоваскулярная окклюзия ушка левого предсердия является эффективной и безопасной альтернативой антикоагулянтной терапии. В настоящем исследовании впервые в условиях реальной клинической практики получены данные о том, что назначение ПОАК после имплантации ОУЛП ассоциировано с большим профилем эффективности и безопасности в сравнении с варфарином и с двойной антитромбоцитарной терапией.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, окклюдер ушка левого предсердия, профилактика ишемического инсульта, антитромботическая терапия, антиагрегантная терапия, антикоагулянтная терапия.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 04/07-2022

Рецензия получена 07/07-2022

Принята к публикации 01/08-2022



Для цитирования: Певзнер Д. В., Рытова Ю. К., Меркулова И. А., Меркулов Е. В. Эффективность и безопасность различных режимов антитромботической терапии после имплантации окклюдера ушка левого предсердия. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(8):3353. doi:10.15829/1728-8800-2022-3353. EDN TZDZTX

Efficacy and safety of various antithrombotic regimens after left atrial appendage occlusion

Pevzner D. V., Rytova Yu. K., Merkulova I. A., Merkulov E. V.

E. I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology. Moscow, Russia

Aim. To evaluate the efficacy and safety of various antithrombotic regimens after left atrial appendage occlusion (LAO) in real clinical practice.

Material and methods. This prospective observational study included 90 patients with nonvalvular atrial fibrillation and a high risk of ischemic stroke/systemic embolism who underwent endovascular LAO using the Watchman device. The primary endpoint was the cumulative incidence of ischemic stroke/transient ischemic attack/systemic

embolism, major and clinically relevant bleeding according to the Global Anticoagulant Registry in the Field-Atrial Fibrillation (GARFIELD) criteria, and all-cause mortality.

Results. Patients were divided into subgroups depending on the antithrombotic therapy carried out after LAO: 1) direct oral anticoagulants (DOACs) ± antiplatelet agents; 2) warfarin ± antiplatelet agents; 3) dual antiplatelet therapy (aspirin + clopidogrel). Multivariate analysis showed a trend toward a lower incidence of the primary

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: rytova_julia@mail.ru

Тел.: +7 (916) 879-67-31

[Певзнер Д. В. — к.м.н., зав. блоком интенсивной терапии отдела неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-5290-0065, Рытова Ю. К. — врач-ординатор отдела неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-0967-0962, Меркулова И. А. — врач-кардиолог блока интенсивной терапии, лаборант-исследователь отдела неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0001-7461-3422, Меркулов Е. В. — д.м.н., с.н.с., зав. 1 отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-8193-8575].

endpoint in the DOAC group compared with both warfarin (hazard ratio, 8,49; 95% confidence interval: 2,0-36,15; $p=0,004$) and antiplatelet agents (hazard ratio, 4,34; 95% confidence interval: 1,08-17,36; $p=0,038$). At the same time, there were no significant differences in the prevalence of primary endpoint between the warfarin and antiplatelet groups. There was no relationship between device-related thrombosis and postoperative antithrombotic regimen.

Conclusion. Endovascular LAO is an effective and safe alternative to anticoagulant therapy. The present real-world evidence study revealed that the administration of DOACs after LAO is associated with a greater efficacy and safety profile compared to warfarin and dual antiplatelet therapy.

Keywords: atrial fibrillation, left atrial appendage occluder, prevention of ischemic stroke, antithrombotic therapy, antiplatelet therapy, anticoagulant therapy.

Relationships and Activities: none.

Pevzner D. V. ORCID: 0000-0002-5290-0065, Rytova Yu. K.* ORCID: 0000-0002-0967-0962, Merkulovala I. A. ORCID: 0000-0001-7461-3422, Merkulov E. V. ORCID: 0000-0001-8193-8575.

*Corresponding author:
rytova_julia@mail.ru

Received: 04/07-2022

Revision Received: 07/07-2022

Accepted: 01/08-2022

For citation: Pevzner D. V., Rytova Yu. K., Merkulovala I. A., Merkulov E. V. Efficacy and safety of various antithrombotic regimens after left atrial appendage occlusion. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(8):3353. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3353. EDN TZDZTX

АК — антикоагулянты, АКТ — антикоагулянтная терапия, АТТ — антиромботическая терапия, в/в — внутривенное, ДАТТ — двойная антиромботическая терапия, ДИ — доверительный интервал, ИИ — ишемический инсульт, ОАК — оральные антикоагулянты, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОР — отношение рисков, ОУЛП — окклюдер ушка левого предсердия, ПКТ — первичная конечная точка, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, РКИ — рандомизированные клинические исследования, СЭ — системная эмболия, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТЭО — тромбоз-эмболические осложнения, УЛП — ушко левого предсердия, ФП — фибрилляция предсердий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, Q25-Q75 — интерквартильный размах, CHA₂DS₂-VASc — Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category (шкала для оценки риска тромбозэмболических осложнений у больных с ФП), EWOLUTION — Evaluating Real-Life Clinical Outcomes in Atrial Fibrillation Patients Receiving the Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology, GARFIELD — The Global Anticoagulant Registry in the Field-Atrial Fibrillation, 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 фибрилляцией предсердий), PRAGUE-17 — Left Atrial Appendage Closure vs Novel Anticoagulation Agents in Atrial Fibrillation, PREVAIL — Prospective Randomized Evaluation of the WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Device in Patients With Atrial Fibrillation Versus Long Term Warfarin Therapy, PROTECT-AF — WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic PROTECTION in Patients with Atrial Fibrillation.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Эндоваскулярная окклюзия ушка левого предсердия является эффективной и безопасной альтернативой антикоагулянтной терапии в профилактике ишемического инсульта.

Что добавляют результаты исследования?

- Проведена сравнительная оценка эффективности и безопасности различных вариантов антиромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий после имплантации окклюдера ушка левого предсердия.
- Впервые в условиях реальной клинической практики получены данные о превосходстве прямых оральных антикоагулянтов по профилю эффективности и безопасности над варфарином и над двойной антиромботической терапией после имплантации окклюдера ушка левого предсердия.

Key messages

What is already known about the subject?

- Endovascular left atrial appendage occlusion is an effective and safe alternative to anticoagulant therapy in the prevention of ischemic stroke.

What might this study add?

- A comparative evaluation of the efficacy and safety of various options for antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation after left atrial appendage occlusion was carried out.
- The present study, for the first time in real clinical practice, showed superiority of direct oral anticoagulants in terms of efficacy and safety profile over warfarin and over dual antiplatelet therapy after implantation of left atrial appendage occlusion.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является самым распространенным нарушением ритма сердца в мире, которым страдает до 4% взрослого населения [1].

Неклапанная ФП увеличивает риск возникновения острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу в 5 раз [2], в связи с чем профилактика ОНМК является одной из важных составляющих лечения больных с ФП.

Источником кардиоэмболии более чем в 90% случаев является тромб ушка левого предсердия (УЛП) [3]. Основным методом профилактики тромбозэмболических осложнений (ТЭО) у пациентов с ФП является постоянный прием оральных антикоагулянтов (ОАК): антагонистов витамина К или прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК). Однако эффективность данной терапии часто снижается из-за недостаточной приверженности пациентов к лечению. Кроме того, сложности в профи-

лактике кардиоэмболических инсультов возникают у пациентов с высоким риском геморрагических осложнений, наличием противопоказаний к приему антикоагулянтов (АК) [4, 5].

Сложности длительной антикоагулянтной терапии (АКТ) у отдельных категорий пациентов явились причиной появления методов механической изоляции УЛП. Одним из таких методов является чрескожная имплантация в УЛП окклюдера — устройства, блокирующего миграцию тромбов через его устье в левое предсердие. В настоящее время для практического использования в Российской Федерации доступны устройства Watchman и Amplatzer Cardiac Plug в модификации Amulet.

Устройство Watchman было изучено в рамках двух рандомизированных контролируемых исследований (РКИ): PROTECT-AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic PROTECTION in Patients with Atrial Fibrillation) [6] и PREVAIL (Prospective Randomized Evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure Device in Patients with Atrial Fibrillation vs Long Term Warfarin Therapy) [7]. Данные об эффективности и безопасности устройства Amplatzer были продемонстрированы в исследовании PRAGUE-17 (Left Atrial Appendage Closure vs Novel Anticoagulation Agents in Atrial Fibrillation) [8] и в ряде регистров [9].

Оперативное вмешательство проводится на фоне внутривенного (в/в) введения гепарина с достижением уровня активированного частичного тромбопластинового времени >250 сек. После имплантации устройства Watchman пациентам назначают аспирин и варфарин (международное нормализованное отношение (МНО) 2-3), как минимум, в течение 45 сут. после операции. Варфарин может быть отменен после контрольной чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) при оптимальной установке устройства и отсутствии тромботических масс на поверхности окклюдера. После отмены варфарина пациенты в течение 6 мес. должны получать двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТТ) аспирин в комбинации с клопидогрелом 75 мг/сут., далее — аспирин неопределенно долго [10]. Однако у больных с высоким геморрагическим риском и другими противопоказаниями к АКТ придерживаться такой терапии достаточно сложно в связи с возможным возникновением кровотечений и последующим вынужденным прерыванием терапии.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Российского кардиологического общества, имплантация окклюдирующих устройств в УЛП рекомендована пациентам с противопоказаниями к АКТ [11, 12]. В экспертном консенсусном документе EHRA/EAPCI (European Heart Rhythm Association/European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions) рекомендации распро-

страняются также и на пациентов, которые отказываются от приема АКТ [13]. Поэтому в реальной клинической практике после имплантации окклюдера пациентам часто не назначают ОАК, сокращают срок приема ДАТТ, ограничиваются монотерапией аспирином или вовсе не назначают антитромботическую терапию (АТТ).

Цель настоящего исследования — оценка эффективности и безопасности различных режимов АТТ после имплантации окклюдера ушка левого предсердия (ОУЛП) в реальной клинической практике.

Материал и методы

В когортное проспективное наблюдательное исследование были включены пациенты >40 лет с неклапанной формой ФП и высоким риском ТЭО, которым была выполнена эндоваскулярная гемодинамическая изоляция УЛП устройством Watchman в ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени академика Е. И. Чазова» Минздрава России с 2011 по 2018 гг.

Критериями включения в исследование являлись:

- эпизод ФП длительностью не <30 сек., зарегистрированный на электрокардиограмме в течение предшествующего года;
- индекс CHA₂DS₂-VASc (Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category — шкала для оценки риска тромбоемболических осложнений у больных с ФП) ≥ 3 для женщин и ≥ 2 для мужчин;
- наличие противопоказаний к длительному приему АК или отказ пациента от их приема;
- согласие пациента на проведение имплантации устройства, окклюдирующего УЛП;
- согласие на участие в исследовании.

Критериями невключения были: наличие механических протезов клапанов сердца, митрального стеноза выраженной или умеренной ст.; проксимальный тромбоз глубоких вен правой нижней конечности; тромбоз УЛП.

Использовались окклюдирующие устройства типа Watchman (Boston Scientific, Natick, MA, USA). Режим АТТ в послеоперационном периоде выбирался лечащим врачом.

Фиксировались такие неблагоприятные события, как транзиторная ишемическая атака (ТИА), системная эмболия (СЭ), ишемический (ИИ) и геморрагический инсульт, кровотечения по критериям, принятым в регистре GARFIELD (The Global Anticoagulant Registry in the Field-Atrial Fibrillation), сердечно-сосудистая смерть, смерть от всех причин, наличие девайс-ассоциированных тромбов, эндоликов >5 мм.

В качестве первичной конечной точки (ПКТ) была выбрана сумма всех неблагоприятных событий: кумулятивная частота развития ИИ/ТИА/СЭ, больших и клинически значимых кровотечений по критериям регистра GARFIELD, смерти от всех причин.

Вторичными конечными точками были: частота развития ИИ/ТИА/СЭ, смерть от всех причин, частота всех кровотечений, включая большие и фатальные, а также частота развития тромбоза на поверхности окклюдера.

Период наблюдения составил 3 года. Неблагоприятные события регистрировались в течение госпитализа-

ции, а также через 45 сут., 6 мес., 1 год, 2 года и 3 года от момента включения в исследование. Регистрация событий после выписки проводилась на каждом визите с выполнением ЧПЭхоКГ в динамике. Анализ событий проводился по intention-to-treat протоколу.

Статистический анализ проводили стандартными методами с применением статистической программы IBM SPSS Statistics, версия 28. Проверка на нормальность распределения количественных показателей выполнена методом Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса при $n > 50$ и методом Шапиро-Уилка при $n < 50$. Анализ номинальных данных выполнен при помощи критерия χ^2 , точного критерия Фишера. При сравнении трёх групп использовалась поправка Бонферрони

для множественных сравнений. Кривые дожития были построены по методу Каплана-Мейера с оценкой статистической значимости с помощью лог-ранк критерия Манталя-Кокса. Влияние различных режимов АТТ на значимые исходы было скорректировано с помощью многофакторной регрессии Кокса с включением исходных клинико-анамнестических характеристик, для которых были получены статистически значимые различия при сравнении групп. С целью поиска независимых предикторов неблагоприятных исходов (за весь период наблюдения и за первый год) был выполнен однофакторный анализ всех исходных параметров. Клинико-анамнестические факторы, значимость ассоциации которых с исходом была $p < 0,2$, были затем протестированы

Таблица 1

Исходная характеристика пациентов в группах

Параметр	Группа ПОАК (1) (n=35)	Группа варфарина (2) (n=20)	Группа ДАТТ (3) (n=35)	p
Возраст, лет	64,0 (Q25-Q75): 60-67)	63,0 (Q25-Q75: 45,25-72,0)	69,0 (Q25-Q75: 58-76)	0,031 $p_{1-3}=0,087$ $p_{2-3}=0,069$
Мужской пол, % (n)	42,9% (15/35)	55,0% (11/20)	57,1% (20/35)	0,487
ИМТ, кг/м ²	30,9 (Q25-Q75: 26,1-34,3)	30,8 (Q25-Q75: 27,0-32-7)	29,0 (Q25-Q75: 25,6-32,7)	0,309
Пароксизмальная ФП, % (n)	28,6% (10/35)	35,0% (7/20)	37,1% (13/35)	0,776
Курение, % (n)	22,9% (8/35)	20,0% (4/20)	14,3% (5/35)	0,695
Заболевания в анамнезе				
АГ, % (n)	68,6% (24/35)	50,0% (10/20)	54,3% (19/35)	0,323
СД, % (n)	28,6% (10/35)	25,0% (5/20)	11,4% (4/35)	0,237
ОНМК, % (n)	28,6% (10/35)	25,0% (7/20)	28,6% (10/35)	0,914
ТИА, % (n)	5,7% (2/35)	0% (0/20)	8,6% (3/35)	0,450
Артериальная эмболия, % (n)	8,6% (3/35)	0% (0/20)	2,9% (1/35)	0,444
ИБС, % (n)	28,6% (10/35)	25,0% (5/20)	45,7% (16/35)	0,229
ИМ, % (n)	20,0% (7/35)	10,0% (2/20)	37,1% (13/35)	0,062
Перенесенное ЧКВ, % (n)	11,4% (4/35)	5,0% (1/20)	37,1% (13/35)	0,005 $p_{1-3}=0,018$ $p_{2-3}=0,018$
Перенесенное КШ, % (n)	5,7% (2/35)	0% (0/20)	11,4% (4/35)	0,315
Эрозивно-язвенное поражение, % (n)	28,6% (10/35)	55,0% (11/20)	20,0% (7/35)	0,027 $p_{2-3}=0,023$
Заболевания печени, % (n)	0% (0/35)	5,0% (1/20)	0% (0/35)	0,222
Активное онкологическое заболевание, % (n)	0% (0/35)	0% (0/20)	5,7% (2/35)	0,345
Онкологическое заболевание в анамнезе, % (n)	2,9% (1/35)	0% (0/20)	14,3% (5/35)	0,139
Периферический атеросклероз, % (n)	14,3% (5/35)	20,0% (4/20)	17,1% (6/35)	0,934
ХСН, % (n)	60,0% (21/35)	40,0% (8/20)	25,7% (9/35)	0,014 $p_{1-3}=0,011$
ХБП (С3а и выше), % (n)	42,9% (15/35)	15,0% (3/20)	17,1% (6/35)	0,023
Перенесенное кровотечение, % (n)	22,9% (8/35)	60,0% (12/20)	65,7% (23/35)	<0,001 $p_{1-2}=0,009$ $p_{1-3}=0,001$
Стратификация риска				
Индекс коморбидности Чарльсона, балл	5 (Q25-Q75: 4-7)	5 (Q25-Q75: 3-6)	6 (Q25-Q75: 4-6)	0,126
Сумма баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc, балл	4 (Q25-Q75: 3-4)	3 (Q25-Q75: 2-4)	4 (Q25-Q75: 3-5)	0,033 $p_{2-3}=0,027$

Таблица 1. Продолжение

Параметр	Группа ПОАК (1) (n=35)	Группа варфарина (2) (n=20)	Группа ДАТТ (3) (n=35)	p
CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥5, % (n)	14,3% (5/35)	15,0% (3/20)	31,4% (11/35)	0,173
Сумма баллов по шкале HAS-BLED	3 (Q25-Q75: 2-3)	2 (Q25-Q75: 2-3)	3 (Q25-Q75: 2-3)	0,732
HAS-BLED ≥3, % (n)	51,4% (18/35)	45,0% (9/20)	60,0% (21/35)	0,587
Группа особенно высокого риска кровотечений*, % (n)	51,4% (18/35)	55,0% (11/20)	71,4% (25/35)	0,232
Группа высокого риска ИИ/ТЭ и высокого риска кровотечений**, % (n)	8,6% (3/35)	15,0% (3/20)	31,4% (11/35)	0,048
Параметры оперативного вмешательства				
Показания к имплантации окклюдера:	22,9% (8/35)	65,0% (13/20)	71,4% (25/35)	<0,001
— противопоказания к постоянной АКТ				p ₁₋₂ =0,003 p ₁₋₃ <0,001
Ранний эндолик >5 мм, % (n)	11,4% (4/35)	10,0% (2/20)	2,9% (1/35)	0,374
АТТ на момент включения в исследование				
Антиагреганты	80,0% (28/35)	70,0% (14/20)	45,7% (16/35)	0,009
ПОАК	82,9% (29/35)	15,0% (3/20)	57,1% (20/35)	<0,001
Тип ПОАК:				0,190
— ривароксабан	41,4% (12/29)	33,3% (1/3)	60,0% (12/20)	
— апиксабан	27,6% (8/29)	66,7% (2/3)	10,0% (2/20)	
— дабигатран	31,0% (9/29)	0% (0/3)	30,0% (6/20)	
Варфарин	25,7% (9/35)	75,0% (15/20)	37,1% (13/35)	0,001

Примечание: АКТ — антикоагулянтная терапия, АТТ — антитромботическая терапия, АГ — артериальная гипертензия, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КШ — коронарное шунтирование, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, СД — сахарный диабет, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТЭ — тромбоэмболии, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство. * — HAS-BLED ≥3 баллов, или геморрагический инсульт в анамнезе, или кровотечение 3 типа по критериям BARC в анамнезе; ** — CHA₂DS₂-VASc ≥5 и отношение к группе особенно высокого риска кровотечений.

в многофакторных регрессионных моделях, выполнен-ных методом исключения Вальда.

Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Характеристика пациентов. Всего в исследование были включены 90 больных с ФП, которым в УЛП был им-плантирован окклюдер Watchman.

Медиана возраста больных в общей когорте со-ставила 66 лет (интерквартильный размах (Q25-Q75): 59-71). Все пациенты имели высокий риск развития ИИ и СЭ, средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc со-ставил 4 (Q25-Q75: 3-4), по шкале HAS-BLED — 3 бал-ла (Q25-Q75: 2-3), при этом доля пациентов с высо-ким риском геморрагических осложнений (HAS-BLED ≥3 баллов, или геморрагический инсульт в анамне-зе, или большое кровотечение по критериям регистра GARFIELD в анамнезе) составила 60,9%. К группе вы-сочайшего риска, тромбозов и кровотечений (≥5 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc и высокий риск геморрагиче-ских осложнений) были отнесены 20,7% пациентов. ИИ или ТИА в анамнезе были у 31,5%, ОНМК по геморра-гическому типу до момента включения в исследование перенесли 6,5% пациентов. Также включенные пациен-ты имели значительное число сопутствующих заболева-ний и патологических состояний. Медиана индекса ко-морбидности Чарльсона составила 5 баллов (Q25-Q75: 4-6,75).

В соответствии с назначенными антитромботиче-скими препаратами пациенты были разделены на следу-ющие группы:

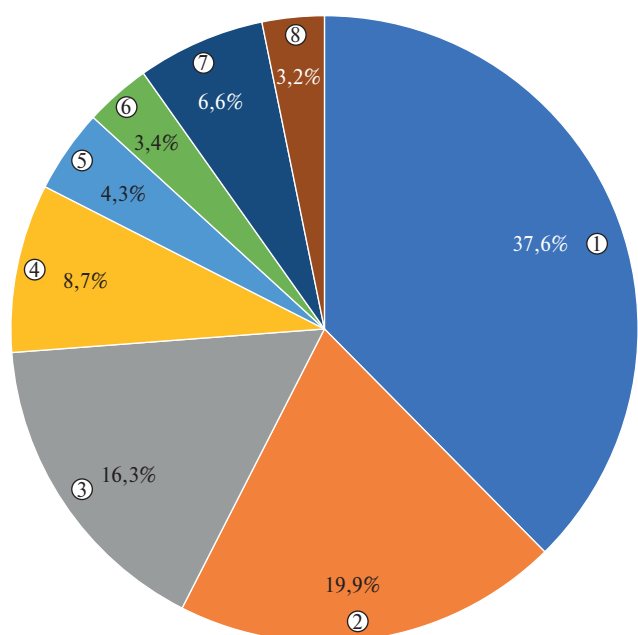
- 1) пациенты, получающие ПОАК ± антиагреганты (группа ПОАК, n=35);
- 2) пациенты, получающие варфарин ± антиагреган-ты (группа варфарина, n=20);
- 3) пациенты, получающие ДАТТ (аспирин + клопи-догрел) (группа ДАТТ, n=35).

Из данного анализа были исключены пациенты, ко-торые после выписки в качестве АК получали эноксапа-рин натрия (n=2).

Исходные клиничко-анамнестические характери-стики пациентов, а также АТТ на момент включения в иссле-дование представлены в таблице 1.

Между группами наблюдались статистически значи-мые различия по некоторым базовым клиничко-анамне-стическим характеристикам.

Среди пациентов в группе антиагрегантов наблю-далась тенденция к более старшему возрасту ($p=0,031$, различия незначимы при попарном анализе), они чаще подвергались чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) в анамнезе в сравнении с обеими группами паци-ентов на АК ($p=0,005$), чаще переносили кровотечение в анамнезе ($p<0,001$) и, соответственно, наиболее часто им имплантировался ОУЛП в связи с наличием противо-показаний к постоянному приему АК — 71,4% ($p<0,001$).



- ① Рецидивирующие малые клинически значимые кровотечения
 ② ОНМК по геморрагическому типу в анамнезе
 ③ Рецидивирующие кровотечения из ЖКТ
 ④ Кровоизлияние в сетчатку/геморрагическая ретинопатия
 ⑤ Тромбоцитопения <30 тыс./мкл
 ⑥ СКФ <15 мл/мин
 ⑦ Поливалентная аллергия на антикоагулянты
 ⑧ Печеночная недостаточность (класс В или С по шкале Чайлд-Пью)

Рис. 1 Противопоказания к приему АК у пациентов в исследовании.

Примечание: ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Кроме того, в этой группе пациентов было наибольшее число пациентов с одновременно крайне высоким тромботическим и геморрагическим риском ($p=0,048$). В группе пациентов, получающих после операции ПОАК, чаще была хроническая болезнь почек ($p=0,023$) и хроническая сердечная недостаточность ($p=0,014$) и реже — кровотечения ($p<0,001$), соответственно, в этой группе было наибольшее число пациентов, которым ОУЛП имплантировался в связи с отказом и низкой приверженностью к приему АКТ ($p<0,001$).

У 52,2% пациентов в общей когорте имплантация ОУЛП проводилась из-за наличия противопоказаний к приему АК (рисунок 1), 47,8% пациентам имплантация выполнялась в связи с отказом или невозможностью приема АКТ в соответствии с текущим консенсусом Европейского общества кардиологов [13].

Протокол оперативного вмешательства и периоперационная АТТ. Для подбора размера устройства пациентам выполнялась ЧПЭхоКГ и мультиспиральная компьютерная томография сердца с контрастированием. Имплантация ОУЛП осуществлялась под общей анестезией или под сочетанной в/в седацией и местной анестезией. При общей анестезии использовали методы комбинированной (севофлуран + фентанил) или тотальной в/в анесте-

Таблица 2

Внутригоспитальные осложнения, ассоциированные с имплантацией ОУЛП

Осложнение	Частота
Сосудистые осложнения в месте пункции:	
• Кровотечение в месте пункции	1,1% (1/92)
• Гематома	4,35% (4/92)
– Пульсирующая гематома	1,1% (1/92)
– Гематома с потерей >2 единиц гемоглобина	0% (0/92)
• Формирование артериовенозного соустья	1,1% (1/92)
Миграция устройства, тампонада сердца, воздушная эмболия, повреждения пищевода, инфицирование устройства, инсульт	0% (0/92)
Контраст-индуцированная нефропатия	2,2% (2/92)
Смерть	0% (0/92)
Ранние эндолики >5 мм	7,6% (7/92)

Таблица 3

Схемы АТТ у пациентов в исследовании

Схема АТТ	Watchman (n=92)
Без АТТ	0%
ДАТТ	38,0% (35/92)
Варфарин	7,6% (7/92)
Варфарин + аспирин/ДАТТ	9,8% (9/92)
Варфарин + ДАТТ	4,3% (4/92)
ПОАК	1,1% (1/92)
ПОАК + аспирин	31,5% (29/92)
ПОАК + ДАТТ	3,3% (3/92)
Другое (ОАК + клопидогрел, схемы с эноксапарином натрия и пр.)	4,3% (4/92)

Примечание: АТТ — антитромботическая терапия, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ОАК — оральные антикоагулянты, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты.

зии (пропофол/дексмедетомидин + фентанил) с миорелаксацией пипекурония бромидом и искусственной вентиляцией легких. Седацию в/в осуществляли с помощью диазепама или дексмедетомидина. Для местной анестезии применяли 2% раствор лидокаина. Доступ проводился путем катетеризации бедренной вены с последующей пункцией межпредсердной перегородки. Затем подходящее по диаметру устройство устанавливалось в устье УЛП.

До операции пациентам назначали эноксапарин натрия в лечебной дозе 1 мкг/кг 2 раза/сут. (вместо ОАК или в дополнение к ДАТТ) с последним приемом препарата за 12 ч до операции. Во время вмешательства вводили гепарин 100 Ед/кг с достижением целевого уровня активированного частичного тромбопластинового времени 250–350 с. Режим АТТ в послеоперационном периоде был выбран на усмотрение лечащего врача, АКТ возобновлялась через 12 ч после вмешательства.

Результаты

Результаты имплантации ОУЛП

ОУЛП типа Watchman был имплантирован 92 пациентам. Два пациента исключены из анализа

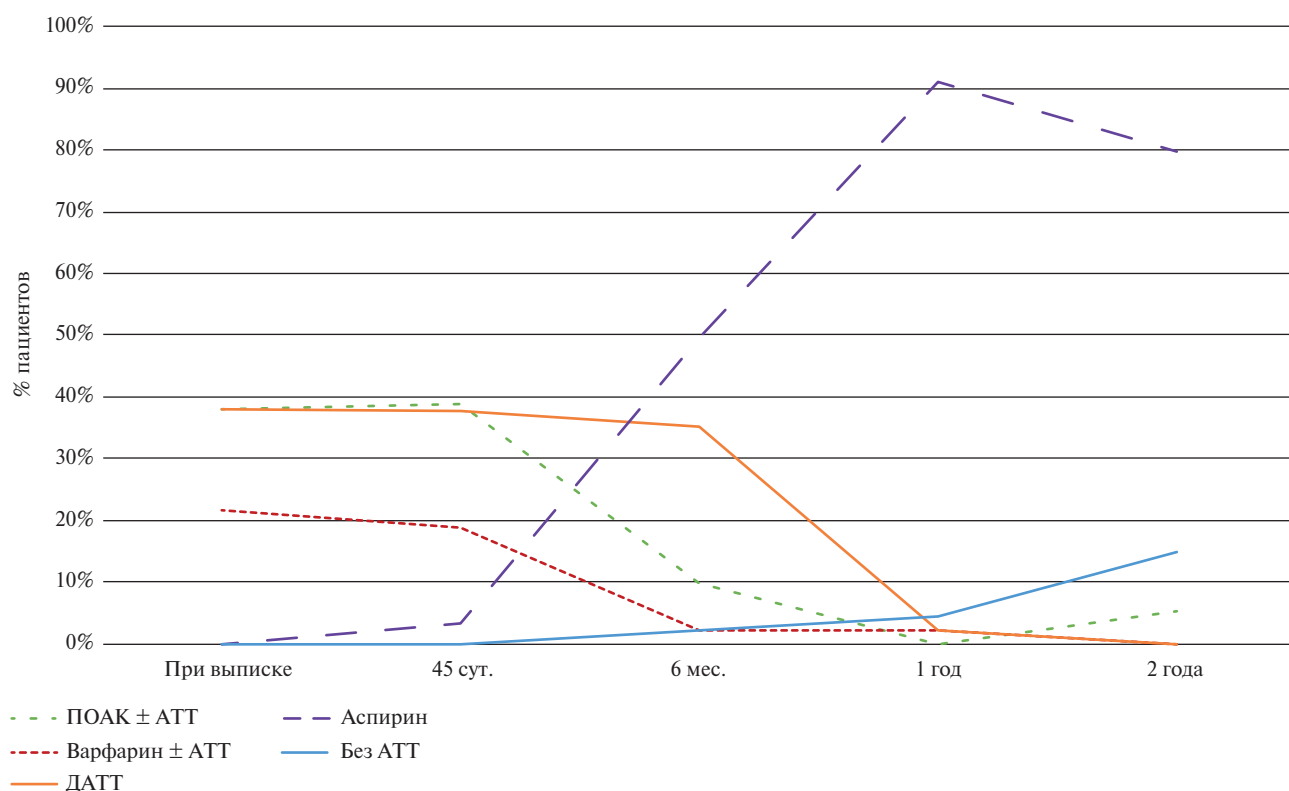


Рис. 2 Изменение АТТ в первые 2 года наблюдения.

Примечание: АТТ — анти тромботическая терапия, ДАТТ — двойная анти тромботическая терапия, ПОАК — прямые оральные анти коагулянты.

Таблица 4

Накопительная частота конечных точек за 3 года наблюдения в зависимости от режима АТТ

Конечная точка	ПОАК, n (%) n на 100 пац.-лет (1) (n=35)	Варфарин, n (%) n на 100 пац.-лет (2) (n=20)	ДАТТ, n (%) n на 100 пац.-лет (3) (n=35)	p _{log-rank}	ОР (95% ДИ); Р для какого показателя
ПКТ: смерть от всех причин + ИИ/ТИА/СЭ + большие и клинически значимые кровотечения	3 (8,57%) 5,56	6 (26,09%) 19,05	11 (18,64%) 14,38	p ₁₋₂ =0,057 p ₁₋₃ =0,090 p ₂₋₃ =0,700	2-1: 8,49 (2,00-36,15); p ₂₋₁ =0,004 3-1: 4,34 (1,08-17,36); p ₃₋₁ =0,038
Смерть от всех причин	0	2 (8,70%) 5,25	5 (8,47%) 5,44	p ₁₋₂ =0,113 p ₁₋₃ =0,129 p ₂₋₃ =0,854	
ИИ/ТИА/СЭ	0	0	4 (6,78%) 4,48	p ₁₋₃ =0,103 p ₂₋₃ =0,188	
Тромбоз поверхности устройства	0	2 (8,70%) 5,25	6 (10,17%) 6,74	p ₁₋₂ =0,113 p ₁₋₃ =0,067 p ₂₋₃ =0,891	
Все кровотечения	6 (17,14%) 11,64	5 (25,0%) 15,87	6 (10,17%) 7,79	p ₁₋₂ =0,059 p ₁₋₃ =0,019 p ₂₋₃ =0,700	2-1: 9,98 (2,14-46,62); p ₂₋₁ =0,003 p ₃₋₁ =0,211
Большие кровотечения	3 (8,57%) 5,56	5 (21,74%) 15,87	1 (1,69%) 1,09	p ₁₋₂ =0,129 p ₁₋₃ =0,342 p ₂₋₃ =0,393	2-1: 311,8 (2,55-38167); p ₂₋₁ =0,019
Фатальные кровотечения	2 (5,71%) 3,57	4 (17,39%) 10,49	3 (5,08%) 3,40	p ₁₋₂ =0,265 p ₁₋₃ =0,960 p ₂₋₃ =0,057	

Примечание: ДАТТ — двойная анти тромботическая терапия, ДИ — доверительный интервал, ИИ — ишемический инсульт, ОР — отношение рисков, ПКТ — первичная конечная точка, ПОАК — прямые оральные анти коагулянты, СЭ — системная эмболия, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

отдаленных исходов в связи с назначением эноксапарина натрия после вмешательства.

В первые 24 ч после оперативного вмешательства у 1 пациента была диагностирована пульсирующая гематома, у 2 пациентов развилась контраст-индуцированная нефропатия — в обоих случаях 1 стадии по классификации KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcome). Помимо осложнений, непосредственно связанных с имплантацией ОУЛП, у 1 пациента развилось осложнение общей анестезии в виде отека легких, возникшего после экстубации трахеи, купированного стандартной терапией.

Таких возможных периоперационных осложнений как большие кровотечения, тампонада сердца, воздушная эмболия, инсульт, повреждение пищевода, инфицирование устройства не наблюдалось.

Частота всех больших госпитальных осложнений вмешательства в соответствии с критериями регистра EWOLUTION (Evaluating Real-Life Clinical Outcomes in Atrial Fibrillation Patients Receiving the Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology), составила 2,2%.

Все выявленные осложнения имплантации окклюдера представлены в таблице 2. Все ранние эндолики >5 мм закрылись к первому визиту через 45 сут. от оперативного вмешательства.

АТТ на момент выписки

Данные о назначенной после выписки АТТ представлены в таблице 3. Комбинация аспирина и АК была назначена в 41,3% случаев (9,8% получали варфарин + аспирин, 31,5% — ПОАК + аспирин). ДАТТ была назначена 38,0% пациентов.

В когорте пациентов с наличием противопоказаний к приему АК только 16,7% пациентов после выписки получали ПОАК и 27,1% — варфарин. Эти пациенты могли получать краткосрочную АКТ. В когорте пациентов, отказавшихся от долгосрочного приема АК, ОАК при выписке были назначены в 77,3% случаев.

Отдаленные результаты

В ходе наблюдения отмечалось закономерное снижение интенсивности АТТ, назначенной после эндоваскулярного закрытия УЛП (рисунок 2).

В соответствии с текущими клиническими рекомендациями большинство пациентов на варфарине или ПОАК перешли на ДАТТ на первом визите через 45 сут. от имплантации ОУЛП, длительность приема ДАТТ, согласно клиническим рекомендациям, составила 6 мес. К концу первого года наблюдения подавляющее число пациентов находилось на монотерапии аспирином. К концу второго года наблюдения уже >10% пациентов не получали никакой АТТ.

При анализе взаимосвязи исходов с проводимой АТТ (таблица 4) следует отметить, что в груп-

пе ПОАК имелась тенденция к меньшей частоте достижения ПКТ в сравнении с варфарином ($p=0,057$) и антиагрегантами ($p=0,09$) — 5,56 vs 19,05 и 14,38 событий на 100 пациенто-лет, соответственно. Полученные различия были скорректированы по отличающимся между группами исходным клинико-анамнестическим характеристикам при помощи многофакторной регрессии Кокса: возраст, ЧКВ в анамнезе, эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта в анамнезе, наличие хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек, кровотечение в анамнезе, сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc, прием антиагрегантов, ПОАК и варфарина на момент включения в исследование (таблица 4). В результате были получены статистически значимые различия по частоте достижения ПКТ в пользу группы ПОАК. Назначение варфарина в составе послеоперационной АТТ было связано с 8,5-кратным ростом риска неблагоприятных событий (отношение рисков, ОР) 8,49; 95% доверительный интервал (ДИ): 2,00-36,15; $p=0,004$), а назначение только ДАТТ — 4-кратным (ОР 4,34; 95% ДИ: 1,08-17,36; $p=0,038$). При этом значимых различий по частоте ПКТ между группами варфарина и антиагрегантов выявлено не было ни в однофакторном, ни в многофакторном анализе.

У пациентов, получавших ПОАК, по сравнению с группой больных, получавших варфарин, отмечалась тенденция к меньшей смертности от всех причин (0 vs 5,25 на 100 пациенто-лет; $p=0,113$), а также меньшая частота кровотечений (11,64 vs 15,87 на 100 пациенто-лет; $p=0,129$). Частота всех (ОР 9,98; 95% ДИ: 2,14-46,62; $p=0,003$) и больших (ОР 311,8; 95% ДИ: 2,55-38167; $p=0,019$) кровотечений в группе варфарина была статистически значимо больше в многофакторном анализе. Кроме того, за весь период наблюдения в группах пациентов, получавших АК, не произошло ни одного ТЭО, что связано с равной эффективностью варфарина и ПОАК.

Подробное сравнение конечных точек в группах ПОАК и антиагрегантов показало, что назначение ПОАК ассоциировано с меньшей частотой случаев смерти от всех причин — 0 vs 5,44 на 100 пациенто-лет ($p=0,129$) и тромботических событий — 0 vs 4,48 на 100 пациенто-лет ($p=0,103$). Частота всех кровотечений в однофакторном анализе была выше в группе ПОАК, чем в группе антиагрегантов — 11,64 vs 1,09 на 100 пациенто-лет ($p=0,019$), однако после коррекции в многофакторном анализе по исходным различиям в клинико-анамнестической характеристике различия по кровотечениям нивелировались ($p=0,211$).

Таким образом, как показано в настоящем исследовании, назначение ПОАК было ассоциировано с большей эффективностью и безопасностью

Таблица 5

Предикторы развития ПКТ за 3 года наблюдения (многофакторная регрессионная модель)

Фактор риска	Стандартизованное ОР для развития ПКТ	95% ДИ	p
Мужской пол	4,35	1,50–12,58	0,007
ЧКВ в анамнезе	4,80	1,65–14,01	0,004
Наличие показания для имплантации: отказ от длительного приема ОАК	10,37	3,49–30,85	<0,001
Назначение варфарина (в сравнении с ПОАК)	9,06	2,09–39,28	0,003
Назначение ДАТТ (в сравнении с ПОАК)	5,47	1,36–22,10	0,017

Примечание: в модель включены все параметры, по которым исходно отличались группы, а также параметры со значимостью $p < 0,2$ в однофакторном анализе. ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ДИ — доверительный интервал, ОАК — оральные антикоагулянты, ОР — отношение рисков, ПКТ — первичная конечная точка, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

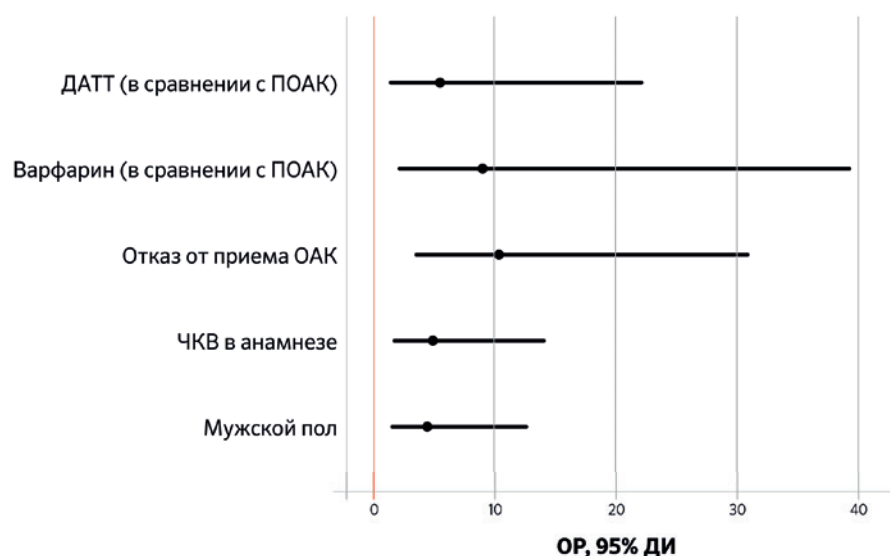


Рис. 3 Влияние различных факторов на риск событий суммарной клинической эффективности (смерть от всех причин, ИИ/ТИА/СЭ, большие и клинически значимые малые кровотечения).

Примечание: ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ДИ — доверительный интервал, ОАК — оральные антикоагулянты, ОР — отношение рисков, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

в сравнении с варфарином и антиагрегантными препаратами.

Что касается тромбоза поверхности устройства — в многофакторном анализе связи этого осложнения с режимом послеоперационной АТТ обнаружено не было. Также в исследовании не отмечалось связи между девайс-ассоциированным тромбозом и последующими ТЭО.

Для выявления других факторов риска событий ПКТ был проведен дополнительный многофакторный анализ. Помимо типа послеоперационной АТТ факторы отбирались среди всех исходных клиничко-анамнестических характеристик пациентов, а также таких параметров, как сумма баллов по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED, анатомический тип УЛП, степень спонтанного эхоконтрастирования по данным предоперационной ЧПЭхоКГ, показание к имплантации ОУЛП (противопоказания или отказ от ОАК) и наличие раннего значимого послеоперационного эндолика. Факторы,

значимость ассоциации которых с исходом составила $p \leq 0,2$ при однофакторном анализе, были протестированы в многофакторной модели. В результате отбора параметров методом включения Вальда в итоговую модель пропорциональных рисков были включены факторы: тип послеоперационной АТТ, пол, ЧКВ в анамнезе, показания к имплантации ОУЛП. Данная модель была статистически значимой в целом ($p < 0,001$), а также статистическая значимость была продемонстрирована для каждого фактора в отдельности. Характеристика ОР для каждого предиктора в составе модели представлена в таблице 5 и на рисунке 3.

Исходя из коэффициентов регрессии, мужской пол, имплантация окклюдера по поводу отказа от терапии ОАК, ЧКВ в анамнезе, а также назначение в послеоперационном периоде режима АТТ с варфарином или ДАТТ вместо ПОАК было связано с повышением риска неблагоприятного исхода в виде событий ПКТ.

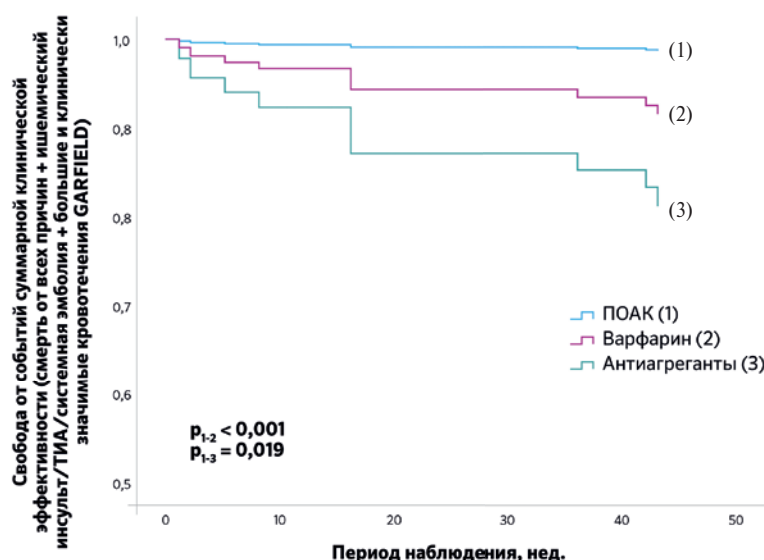


Рис. 4 Скорректированная в многофакторном анализе свобода от событий, составивших ПКТ (смерть от всех причин + ИИ/ТИА/СЭ + большие и клинически значимые кровотечения по критериям регистра GARFIELD) в исследуемых группах за первый год наблюдения. Примечание: ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

Таблица 6

Предикторы развития ПКТ (многофакторная регрессионная модель) за первый год наблюдения

Фактор риска	Стандартизованное ОР для развития ПКТ	95% ДИ	p
Мужской пол	5,40	1,40-20,89	0,015
ЧКВ в анамнезе	8,97	2,16-37,17	0,002
Показание для имплантации: отказ от приема ОАК	23,46	4,91-112,2	<0,001
Назначение варфарина (в сравнении с ПОАК)	23,82	3,69-153,6	<0,001
Назначение ДАТТ (в сравнении с ПОАК)	7,85	1,41-43,83	0,019

Примечание: В модель включены все параметры, по которым исходно отличались группы, а также параметры со значимостью $p < 0,2$ в однофакторном анализе. ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ДИ — доверительный интервал, ОАК — оральные антикоагулянты, ОР — отношение рисков, ПКТ — первичная конечная точка, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

В настоящем исследовании подавляющее большинство пациентов получали АТТ в течение первого года наблюдения, поэтому был проведен дополнительный анализ событий ПКТ, произошедших за первый год после имплантации ОУЛП. Был выполнен дополнительный однофакторный регрессионный анализ риска событий ПКТ за 1 год. Полученные предполагаемые предикторы с уровнем значимости $p \leq 0,2$ были включены в многофакторный анализ. По результатам данного анализа была выявлена статистическая значимость тех же самых предикторов, что и при анализе событий за 3 года, только с более широкими значениями ДИ (таблица 6).

Назначение ПОАК после имплантации ОУЛП в настоящем исследовании являлось независимым предиктором благоприятного исхода. Согласно полученным данным, возможно рассмотреть назначение ПОАК у пациентов групп риска: с высоким риском кровотечений, лицам мужского пола, а также пациентам с ЧКВ в анамнезе.

По выполненному многофакторному анализу риска неблагоприятных событий за первый год

наблюдения также были построены скорректированные кривые Каплана-Мейера для исследуемых групп (рисунок 4).

Обсуждение

Несмотря на то, что класс рекомендаций и уровень доказательности эндоваскулярной окклюзии УЛП в клинических рекомендациях остаются невысокими (IIb/B) [11, 12], данный метод профилактики ТЭО у пациентов с неклапанной ФП показал себя как эффективная и безопасная альтернатива АКТ в ходе различных РКИ.

В рамках двух многоцентровых РКИ — PROTECT-AF и PREVAIL [14], а также в продолжающих их регистрах CAP (Continued Access to PROTECT-AF) и CAP-2 (Continued Access to PREVAIL) [15] было доказано, что имплантация ОУЛП Watchman сопоставима по эффективности с терапией варфарином и при этом снижает частоту смерти, крупных кровотечений. Сопоставимый профиль эффективности и безопасности эндоваскулярной окклюзии УЛП в сравнении с ПОАК был

показан в РКИ PRAGUE-17 [8] и проспективном регистре [16]. Согласно результатам данных исследований между группами имплантации окклюдера и ПОАК не было различий в частоте развития ИИ, а частота крупных кровотечений была сопоставима в обеих группах в исследовании PRAGUE-17 и меньше в группе окклюдера в исследовании проспективного реестра.

Важно подчеркнуть, что во все вышеуказанные исследования включались пациенты, не имеющие противопоказаний к длительному приему АКТ. Кроме того, в исследования PROTECT-AF и PREVAIL были, в т.ч., включены и пациенты с низким риском ишемических осложнений, включая пациентов с 1 баллом по шкале CHA₂DS₂-VASc. Тем не менее, несмотря на различия в дизайнах, более высокий риск ТЭО и наличие противопоказаний к приему АК у большинства пациентов, включенных в настоящее исследование, частота неблагоприятных исходов в исследовании была сопоставима с результатами, полученными в исследовании PROTECT-AF.

Крупным проспективным регистром, в котором пациенты высокого риска получали различные схемы АТТ после имплантации ОУЛП, является регистр EWOLUTION [17]. В нем после имплантации устройства Watchman 27% пациентов получали ОАК, 60% — ДАТТ, 7% — монотерапию антиагрегантами, 6% пациентов не получали никакой АТТ. Частота случаев смерти от всех причин составила 16,4%, кардиальной смерти — 4,5%, частота развития ИИ/ТИА/СЭ — 2 на 100 пациенто-лет, крупных кровотечений — 2,7 на 100 пациенто-лет. Данные исследования EWOLUTION были частично сопоставимы с результатами, полученными в настоящем исследовании, при приблизительно равных тромбоземболических и геморрагических рисках. Частота случаев смерти от всех причин в нашем исследовании была ниже — 7,6%. Частота развития ИИ/ТИА/СЭ в нашем исследовании была идентична данным исследования EWOLUTION — 2,1 на 100 пациенто-лет. Более частое развитие кровотечений в настоящем исследовании — 4,8 на 100 пациенто-лет, вероятнее всего, было обусловлено тем, что в нашем исследовании 62% пациентов при выписке получали АК, в то время как в исследовании EWOLUTION доля таких пациентов составила всего 27%. Кроме того, в исследовании EWOLUTION, как в нашем и ряде других исследований, не было выявлено достоверной зависимости между частотой развития девайс-ассоциированного тромбоза и схемой АТТ, назначенной после эндоваскулярной окклюзии УЛП [18-20].

Отдельно стоит отметить, что в анализе данных регистра EWOLUTION, проведенном Bergmann M, et al., было продемонстрировано, что назначение ДАТТ или ПОАК сразу после имплантации ОУЛП

Watchman, является эффективной и безопасной альтернативой АКТ варфарином. Кроме того, в данном анализе, как и в настоящем исследовании, ПОАК получили преимущество по эффективности и безопасности в сравнении с ДАТТ [21].

Аналогичный нашему исследованию дизайн был у ретроспективного одноцентрового нерандомизированного исследования [22], в которое были включены пациенты с неклапанной формой ФП, высоким риском ТЭО и кровотечений, которым выполнялась эндоваскулярная окклюзия УЛП с последующим назначением различных схем АТТ. В общей когорте 71,5% пациентов были выписаны на ДАТТ, 19% на монотерапии ОАК, 4,5% на “минимальной” терапии (монотерапии одним из антиагрегантов или без АТТ), и оставшиеся 4,5% на других режимах терапии, включая сочетания ОАК и антиагрегантов. В данном исследовании общее число неблагоприятных событий за 3 мес. наблюдения было достаточно невелико, и статистически значимых различий между группами по ПКТ (тромб в УЛП по ЧПЭхоКГ + ИИ + ТИА + геморрагический инсульт + большие и малые кровотечения + смерть от всех причин) не было выявлено ни в раннем периоде в течение 3 мес., ни в отдаленном периоде в течение 2 лет наблюдения.

В многоцентровом проспективном нерандомизированном исследовании ASAP (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology) [23] было доказано, что имплантация устройства Watchman с последующим назначением только ДАТТ является эффективной и безопасной у пациентов с наличием противопоказаний к приему АК в сравнении с комбинированной терапией варфарином и антиагрегантами. Среднегодовая частота всех инсультов и ИИ в регистре ASAP была аналогичной данным, полученным в регистре PROTECT-AF. Частота развития всех инсультов и СЭ составила 2,3%. ИИ развился у 3 пациентов, что составило 1,7% от обследованной популяции.

В настоящем исследовании режимы АТТ с варфарином по своей эффективности и безопасности также были сопоставимы с ДАТТ, однако применение в послеоперационном периоде ПОАК ассоциировалось с лучшим профилем суммарной клинической эффективности.

Отдельно следует отметить исследования, в которых оценивалась эффективность и безопасность “минимальной” АТТ после имплантации устройства Amplatzer, а именно — назначение в послеоперационном периоде монотерапии аспирином или клопидогрелом. В одноцентровом проспективном нерандомизированном исследовании была продемонстрирована безопасность монотерапии аспирином после имплантации ОУЛП Amplatzer cardiac plug и Amulet у пациентов с высоким риском ише-

мических и геморрагических осложнений [24]. В исследовании, в которое был включен 31 пациент с неклапанной формой ФП и противопоказаниями к приему АК, высоким риском как геморрагических, так и ишемических осложнений, также была продемонстрирована эффективность и безопасность монотерапии аспиринот или клопидогрелом после имплантации различных ОУЛП, однако стоит отметить, что подавляющему большинству пациентов было имплантировано устройство Amplatzer [25].

В нашем исследовании большому количеству пациентов после имплантации устройства Watchman была назначена не стандартная терапия варфарином с последующим переходом на ДАТТ, а ПОАК. В ходе исследования впервые в условиях реальной клинической практики проводилось сравнение частоты развития неблагоприятных событий при назначении варфарина и ПОАК после эндоваскулярной окклюзии УЛП. Согласно полученным данным, назначение в послеоперационном периоде ПОАК ассоциировано с статистически значимым снижением частоты достижения ПКТ в сравнении с варфарином, а также в сравнении с антитромбоцитарной терапией. При этом различия в частоте развития неблагоприятных ишемических событий не получили статистической значимости. В метаанализе исследований, в которых проводилось сравнение эффективности и безопасности варфарина и препаратов из группы ПОАК у пациентов с ФП и кровотечением в анамнезе,

было доказано, что назначение ПОАК в сравнении с варфарином приводит к снижению частоты развития инсульта и СЭ, смерти от всех причин, не приводя при этом к увеличению геморрагических осложнений [26].

Ограничения исследования. Исследование имело одноцентровый, наблюдательный характер. Выбор режима АТТ не был рандомизирован, схема АТТ назначалась на усмотрение лечащих врачей. Было включено относительно небольшое число пациентов. Участие в исследовании реальной популяции привело к гетерогенности исследуемых групп.

Заключение

В настоящем исследовании впервые в условиях реальной клинической практики были получены данные о том, что назначение ПОАК после имплантации ОУЛП ассоциируется с более высокой эффективностью и безопасностью в сравнении с варфарином и ДАТТ. Это свидетельствует о том, что при отсутствии абсолютных противопоказаний к приему АК в послеоперационном периоде следует рассмотреть возможность назначения ПОАК в протоколе АТТ пациентам с высоким риском кровотечений, а также пациентам при наличии дополнительных факторов риска, таких как мужской пол, перенесенное ЧКВ.

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

Литература/References

1. Virani S, Alonso A, Benjamin E, et al. Heart Disease and Stroke Statistics — 2020 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;41(9):139-596. doi:10.1161/cir.0000000000000757.
2. Vechersky YuYu, Bogdanov Yul, Batalov RE, et al. A new method of left atrial appendage occlusion for the prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation during coronary artery bypass grafting. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(8):3699. (In Russ.) Вечерский Ю.Ю., Богданов Ю.И., Баталов Р.Е. и др. Новый способ окклюзии ушка левого предсердия с целью профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий во время коронарного шунтирования. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(8):3699. doi:10.15829/1560-4071-2020-3699.
3. Zaigraev IA, Yavelov IS. Thrombus of left atrium and/or its appendage in nonvalvular atrial fibrillation: echocardiographic and laboratory risk factors, capabilities for prediction and correction. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2020;(1):56-70. (In Russ.) Заиграев И.А., Явелов И.С. Тромбоз левого предсердия и/или его ушка при неклапанной фибрилляции предсердий: эхокардиографические и лабораторные факторы риска, возможности прогнозирования и коррекции. *Атеротромбоз*. 2020;(1):56-70. doi:10.21518/2307-1109-2020-1-56-70.
4. Paquette M, Franca LR, Teutsch C, et al. Dabigatran persistence and outcomes following discontinuation in atrial fibrillation patients from the GLORIA-AF registry. *Am J Cardiol*. 2020;125:383-91. doi:10.1016/j.amjcard.2019.10.047.
5. Hellfritzsch M, Grove EL, Husted SE, et al. Clinical events preceding switching and discontinuation of oral anticoagulant treatment in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2017;19:1091-5. doi:10.1093/europace/euw241.
6. Holmes D, Reddy V, Turi Z, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2009;374:534-42. doi:10.1016/S0140-6736(09)61343-X.
7. Holmes DR, Kar S, Price MJ, et al. Prospective Randomized Evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure Device in Patients With Atrial Fibrillation Versus Long-Term Warfarin Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(1):1-12. doi:10.1016/j.jacc.2014.04.029.
8. Osmanic P, Herman D, Neuzil P, et al.; PRAGUE-17 Trial Investigators. Left Atrial Appendage Closure Versus Direct Oral Anticoagulants in High-Risk Patients with Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(25):3122-35. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.067.
9. Tzikas A, Shakir S, Gafoor S, et al. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: Multicentre

- experience with the AMPLATZER Cardiac Plug. *EuroIntervention*. 2016;11(10):1170-9. doi:10.4244/EIJY15M01_06.
10. Golitsyn SP, Panchenko EP, Kropacheva ES, et al. Eurasian clinical recommendations on diagnosis and treatment of atrial fibrillation. *Eurasian Heart J*. 2019;(4):4-85. (In Russ.) Голицын С. П., Панченко Е. П., Крощаева Е. С. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. *Евразийский кардиологический журнал*. 2019;(4):4-85.
11. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
12. Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4594. (In Russ.) Аракелян М. Г., Бокерия Л. А., Васильева Е. Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. *Клинические рекомендации 2020*. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594.
13. Glikson M, Wolff R, Hindricks G, et al. EHRA/EACTS expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion — an update. *EuroIntervention*. 2020;15(13):1133-80. doi:10.4244/EIJY19M08_01.
14. Reddy VY, Doshi SK, Kar S, et al. 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(24):2964-75. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.021.
15. Holmes DR, Reddy VY, Gordon NT, et al. Long-Term Safety and Efficacy in Continued Access Left Atrial Appendage Closure Registries. *Am Coll Cardiol*. 2019;74(23):2878-89. doi:10.1016/j.jacc.2019.09.064.
16. Nielsen-Kudsk JE, Korsholm K, Damgaard D, et al. Clinical Outcomes Associated With Left Atrial Appendage Occlusion Versus Direct Oral Anticoagulation in Atrial Fibrillation. *ACC Cardiovasc Interv*. 2021;14(1):69-78. doi:10.1016/j.jcin.2020.09.051.
17. Boersma LV, Ince H, Kische S, et al. Evaluating Real-World Clinical Outcomes in Atrial Fibrillation Patients Receiving the WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Technology. Final 2-Year Outcome Data of the EWOLUTION Trial Focusing on History of Stroke and Hemorrhage. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019;12(4):e006841. doi:10.1161/circep.118.006841.
18. Davtyan KV, Simonyan GYu, Topchan AH, et al. Antithrombotic therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation and high risk of stroke after successful endovascular left atrial appendage occlusion. *Journal of Arrhythmology*. 2022;29(1):24-31. (In Russ.) Давтян К. В., Симонян Г. Ю., Топчан А. Г. и др. Антитромботическая терапия после успешной эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и высоким риском кардиоэмболического инсульта. *Вестник аритмологии*. 2022;29(1):24-31. doi:10.35336/VA-2022-1-04.
19. Lempereur M, Aminian A, Freixa X, et al. Device-associated thrombus formation after left atrial appendage occlusion: A systematic review of events reported with the Watchman, the Amplatzer Cardiac Plug and the Amulet. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;90(5):E111-21. doi:10.1002/ccd.26903.
20. Simard T, Jung RG, Lehenbauer K, et al. Predictors of Device-Related Thrombus Following Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(4):297-313. doi:10.1016/j.jacc.2021.04.098.
21. Bergmann M, Betts TR, Sievert H, et al. Early Anticoagulation drug regimens after WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure: Safety and efficacy. *EuroIntervention*. 2017;13(7):877-84. doi:10.4244/EIJ-D-17-00042.
22. Mazzone P, Laricchia A, D'Angelo G, et al. Role of Different Anti-thrombotic Regimens after Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion: A Large Single Center Experience. *J Clin Med*. 2021;10(9):1959. doi:10.3390/jcm10091959.
23. Reddy VY, Möbius-Winkler S, Miller MA, et al. Left Atrial Appendage Closure With the Watchman Device in Patients With a Contraindication for Oral Anticoagulation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(25):2551-6. doi:10.1016/j.jacc.2013.03.035.
24. Korsholm K, Nielsen KM, Jensen JM, et al. Transcatheter left atrial appendage occlusion in patients with atrial fibrillation and a high bleeding risk using aspirin alone for post-implant antithrombotic therapy. *EuroIntervention*. 2017;12:2075-82. doi:10.4244/EIJ-D-16-00726.
25. Rodriguez-Gabella T, Nombela-Franco L, Regueiro A, et al. Single Antiplatelet Therapy Following Left Atrial Appendage Closure in Patients with Contraindication to Anticoagulation. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1920-1. doi:10.1016/j.jacc.2016.08.016.
26. Lip GYH, Keshishian A, Kang A, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation patients with prior bleeding events: a retrospective analysis of administrative claims databases. *J Thromb Thrombolysis*. 2022;54(1):33-46. doi:10.1007/s11239-022-02660-2.

Сравнительные результаты открытой тромбэктомии и консервативной терапии у пациентов с острым тромбозом артерий нижних конечностей на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19 в госпитальном периоде наблюдения

Абдуллаев И. А.¹, Абасова С. В.², Данильчук Л. Б.³, Шрамко В. А.², Соколова Е. В.², Коротких А. В.⁴, Жарова А. С.², Кокая Р. В.², Казанцев А. Н.⁵

¹ФГБОУ ВО “Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет” Минздрава России. Санкт-Петербург; ²ФГБОУ ВО “Северо-западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова”. Санкт-Петербург; ³ФГБОУ ВО “Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова” Минздрава России. Санкт-Петербург; ⁴Клиника кардиохирургии ФГБОУ ВО “Амурская государственная медицинская академия” Минздрава России. Благовещенск; ⁵ОГБУЗ “Костромская областная клиническая больница им. Королева Е. И.”. Кострома, Россия

Цель. Сравнительный анализ госпитальных результатов открытой тромбэктомии и консервативной терапии у пациентов с острым тромбозом артерий нижних конечностей на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19 (COroNa Vlrus Disease 2019).

Материал и методы. В настоящее ретроспективное сравнительное исследование за период с 01.04.2020 по 01.12.2021гг было отобрано 167 пациентов с острым тромбозом артерий нижних конечностей на фоне COVID-19. В зависимости от стратегии лечения было сформировано две группы: 1 группа — открытая тромбэктомия (n=136) + медикаментозное лечение (антикоагулянтная — нефракционированный гепарин в лечебной дозировке) и дезагрегантная (ацетилсалициловая кислота 125 мг 1 раз/сут.) терапия; 2 группа — только медикаментозная терапия (n=31). Данную группу составили пациенты, отказавшиеся от хирургической реваскуляризации. Во всех случаях проводился осмотр психиатром на предмет наличия расстройств личности, не позволяющих критично оценить свое состояние и последствия отказа от оперативного лечения. При поступлении в стационар все пациенты получали профилактическую дозу нефракционированного гепарина (5000 ЕД 3 раза/сут. подкожно). При развитии острого артериального тромбоза проводилось введение 80 ЕД/кг (максимально 5000 ЕД) нефракционированного гепарина внутривенно болюсно, с последующим переводом на внутривенную инфузию с помощью инфузомата с начальной скоростью 18 ЕД/кг в час под контролем активированного частичного тромбопластинового времени. Также назначалась анальгезирующая и дезагрегантная терапия (ацетилсалициловая кислота 125 мг 1 раз/сут.).

Результаты. Инфарктов миокарда, ишемических инсультов зафиксировано не было. Значимых межгрупповых различий по частоте летального исхода (группа 1: n=52, 38,2%; группа 2: n=7, 22,6%; p=0,09; отношение шансов (ОШ)=2,12; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,85-5,27), ампутации конечности (группа 1: n=63, 46,3%; группа 2: n=9, 29,0%; p=0,07; ОШ=2,11; 95% ДИ: 0,9-4,91) не было.

Однако имелась тенденция к снижению частоты данных событий в группе медикаментозного лечения. После открытой тромбэктомии ретромбоз развился в 50,7% (n=69) случаев, тромбоз после ретромбэктомии с последующей ампутацией в 46,3% (n=63). Геморрагических осложнений в обеих группах выявлено не было.

Заключение. Открытая тромбэктомия с сопутствующей медикаментозной терапией и медикаментозная терапия без хирургической реваскуляризации в рамках настоящего исследования показали сопоставимую частоту летальных исходов и ампутаций нижних конечностей у пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, новая коронавирусная инфекция, коронавирус, пандемия, тромбоз, тромбэктомия, медикаментозное лечение, антикоагулянтная терапия, ретромбэктомия, ампутация, SARS-CoV-2, ацетилсалициловая кислота, нефракционированный гепарин.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 02/06-2022

Рецензия получена 13/06-2022

Принята к публикации 28/07-2022



Для цитирования: Абдуллаев И. А., Абасова С. В., Данильчук Л. Б., Шрамко В. А., Соколова Е. В., Коротких А. В., Жарова А. С., Кокая Р. В., Казанцев А. Н. Сравнительные результаты открытой тромбэктомии и консервативной терапии у пациентов с острым тромбозом артерий нижних конечностей на фоне новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в госпитальном периоде наблюдения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(8):3305. doi:10.15829/1728-8800-2022-3305. EDN UYCSHK

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: dr.antonio.kazantsev@mail.ru

Тел.: +7 (908) 947-47-57

[Абдуллаев И. А. — врач, ORCID: 0000-0001-8065-3295, Абасова С. В. — студент, ORCID: 0000-0003-0235-5879, Данильчук Л. Б. — студент, ORCID: 0000-0003-2502-9339, Шрамко В. А. — студент, ORCID: 0000-0001-5702-1548, Соколова Е. В. — ординатор, ORCID: 0000-0002-8884-1562, Коротких А. В. — главный врач, сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-9709-1097, Жарова А. С. — студент, ORCID: 0000-0001-9474-4972, Кокая Р. В. — ординатор, ORCID: 0000-0001-7558-9997, Казанцев А. Н. — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-1115-609X].

Comparison of in-hospital outcomes after open thrombectomy versus conservative therapy in patients with acute lower limb artery thrombosis and COVID-19

Abdullaev I. A.¹, Abasova S. V.², Danilchuk L. B.³, Shramko V. A.², Sokolova E. V.², Korotkikh A. V.⁴, Zharova A. S.², Kokaya R. V.², Kazantsev A. N.⁵

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University. St. Petersburg; ²I. I. Mechnikov North-Western State Medical University. St. Petersburg;

³I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University. St. Petersburg; ⁴Cardiac Surgery Clinic of the Amur State Medical Academy.

Blagoveshchensk; ⁵E. I. Korolev Kostroma Regional Clinical Hospital. Kostroma, Russia

Aim. Comparative analysis of in-hospital outcomes after open thrombectomy versus conservative in patients with acute lower limb artery thrombosis and coronavirus disease 2019 (COVID-19).

Material and methods. In this retrospective, comparative study for the period from April 1, 2020 to December 1, 2021, 167 patients with acute lower limb artery thrombosis and COVID-19 were included.

Depending on the treatment strategy, two following groups were formed: group 1 — open thrombectomy (n=136) + drug treatment (anticoagulant (unfractionated heparin) and antiplatelet (acetylsalicylic acid 125 mg 1 time per day) therapy; group 2 — only drug therapy (n=31). This group consisted of patients who refused surgical revascularization. In all cases, a psychiatrist examined for personality disorders that did not allow a critical assessment of their condition and the consequences of refusing surgical treatment. At admission to the hospital, all patients received prophylactic-dose unfractionated heparin (5000 IU 3 times/day). In the development of acute arterial thrombosis, 80 IU/kg (maximum 5000 IU) of unfractionated heparin was administered intravenously, followed by transfer to intravenous infusion at an initial rate of 18 IU/kg per hour with the partial thromboplastin time monitoring. Analgesic and antiplatelet therapy (acetylsalicylic acid 125 mg 1 time/day) was also prescribed.

Results. Myocardial infarctions, ischemic strokes were not recorded. There were no significant intergroup differences in mortality rates (group 1: n=52, 38,2%; group 2: n=7, 22,6%; p=0,09; odds ratio (OR)=2,12; 95% confidence interval (CI): 0,85-5,27), limb amputation (group 1: n=63, 46,3%; group 2: n=9, 29,0%; p=0,07; OR=2,11; 95% CI: 0,9-4,91). However, there was a trend towards a decrease in the frequency of these events in the conservative therapy group. After open thrombectomy, retrombosis developed in 50,7% (n=69) of cases, while thrombosis after retrombectomy followed by amputation — in 46,3% (n=63). There were no hemorrhagic complications in both groups.

Conclusion. Open thrombectomy with concomitant medical therapy and single conservative therapy without surgical revascularization in the present study showed comparable rates of death and lower limb amputations in patients with COVID-19.

Keywords: COVID-19, coronavirus infection, coronavirus, pandemic, thrombosis, thrombectomy, drug treatment, anticoagulant therapy, retrombectomy, amputation, SARS-CoV-2, acetylsalicylic acid, unfractionated heparin.

Relationships and Activities: none.

Abdullaev I. A. ORCID: 0000-0001-8065-3295, Abasova S. V. ORCID: 0000-0003-0235-5879, Danilchuk L. B. ORCID: 0000-0003-2502-9339, Shramko V. A. ORCID: 0000-0001-5702-1548, Sokolova E. V. ORCID: 0000-0002-8884-1562, Korotkikh A. V. ORCID: 0000-0002-9709-1097, Zharova A. S. ORCID: 0000-0001-9474-4972, Kokaya R. V. ORCID: 0000-0001-7558-9997, Kazantsev A. N. * ORCID: 0000-0002-1115-609X.

*Corresponding author: dr.antonio.kazantsev@mail.ru

Received: 02/06-2022

Revision Received: 13/06-2022

Accepted: 28/07-2022

For citation: Abdullaev I. A., Abasova S. V., Danilchuk L. B., Shramko V. A., Sokolova E. V., Korotkikh A. V., Zharova A. S., Kokaya R. V., Kazantsev A. N. Comparison of in-hospital outcomes after open thrombectomy versus conservative therapy in patients with acute lower limb artery thrombosis and COVID-19. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(8):3305. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3305. EDN UYCSHK

ЕД — единицы, ПБА — поверхностная бедренная артерия, ПКА — подколенная артерия, COVID-19 — Corona Virus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция), SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2 (коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный дистресс-синдром).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- COVID-19 вызывает артериальные и венозные тромбозы разной локализации.
- Алгоритмы лечения артериальных тромбозов при COVID-19 не разработаны.

Что добавляют результаты исследования?

- Ретромбоз при повторной хирургической ревизии артерий при макроскопическом изучении сопровождается изменением состояния эндотелия.
- Медикаментозная терапия сопровождается меньшим числом ампутаций и летальных исходов при тромбозе на фоне COVID-19.

Key messages

What is already known about the subject?

- COVID-19 causes arterial and venous thrombosis of various locations.
- Algorithms for the treatment of arterial thrombosis in COVID-19 have not been developed.

What might this study add?

- Macroscopic examination of retrombosis during re-surgery is accompanied by endothelial changes.
- Drug therapy is associated with fewer amputations and deaths from thrombosis due to COVID-19.

Введение

Пациенты, инфицированные новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (COroNa Virus Disease 2019), подвержены высокому риску развития артериального тромбоза [1-5]. Данное утверждение уже давно стало аксиомой, что подтверждается многочисленными сообщениями и практическим опытом, полученным за два года пандемии [6-8].

Механизмы развития острого артериального тромбоза под воздействием SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2) сводятся к трем составляющим. Во-первых, воспалительный ответ, в ряде случаев достигающий масштабов “цитокинового шторма” [9-12]. Он сопровождается повышением концентрации интерлейкина-1 β , фактора некроза опухоли, интерлейкина-6, ферритина, С-реактивного белка [9-12]. Это состояние может приводить к внутрисосудистой коагулопатии с последующим тромбозом как микро-, так и макроциркуляторного русла [9-12]. У больных отмечается рост показателей D-димера, протромбина, фибриногена, что в совокупности формирует неблагоприятный прогноз течения заболевания [9-12].

Второй процесс, также играющий ключевую роль в развитии артериальных тромбозов, связан с тропностью (за счет сверхэкспрессии рецептора ангиотензинпревращающего фермента II) SARS-CoV-2 к эндотелиоцитам [1, 4, 5, 9, 12]. Разрушение этих клеток в финале вирусной инвазии приводит к формированию эндотелиита, что вызывает миграцию макрофагов и пристеночный тромбоз [1, 4, 5, 9, 12]. При наличии атеросклеротического поражения с гемодинамически значимым стенозом, данный процесс может дестабилизировать атеросклеротическую бляшку с последующими неблагоприятными событиями: дистальная эмболия, окклюзия. Поэтому острый артериальный тромбоз на фоне COVID-19 чаще всего свойственен пациентам с мультифокальным атеросклерозом [1, 4, 5, 9, 12].

И третьим компонентом, завершающим триаду Вирхова (повреждение эндотелия + гиперкоагуляция + стаз крови), является длительная пропозия [3-6, 8]. Вынужденная иммобилизация, обеспечивающая большую экскурсию легких, сопровождается длительной гиподинамией пациента, которая может приводить к расстройству периферического кровообращения [3-6, 8].

На сегодняшний день вышло несколько версий российских временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению COVID-19. Однако ни в одной из них не дается руководящих принципов лечения острого артериального тромбоза на фоне COVID-19. В свою очередь те стандарты, которые были приняты до пандемии SARS-CoV-2, не демонстрируют нужную эффективность, т.к. они не направлены на подавление механизмов развития этого патологического состо-

яния. Их воздействие сводится к реализации “трилогии”: немедленное введение антикоагулянтов/дезагрегантов + немедленное введение анальгетиков + немедленная реваскуляризация (при отсутствии необратимой ишемии нижней конечности). Однако по данным мировой литературы, при соблюдении этих рекомендаций, частота ретромбоза с последующей ампутацией конечности может достигать 50-90% [1, 11, 12]. При этом существуют сообщения о том, что, если игнорировать необходимость открытой тромбэктомии и придерживаться активной антикоагулянтной/дезагрегантной терапии в лечебных дозировках, реперфузионный эффект позволяет добиться успешного исхода госпитализации в большем проценте случаев относительно хирургического подхода [1, 8]. Однако дефицит исследований, посвященных данному вопросу, не позволяет сделать однозначные выводы о приемлемости такой тактики лечения.

Цель настоящего исследования — сравнительный анализ госпитальных результатов открытой тромбэктомии и консервативной терапии у пациентов с острым тромбозом артерий нижних конечностей на фоне COVID-19.

Материал и методы

В настоящее ретроспективное, сравнительное исследование за период с 01.04.2020 по 01.12.2021гг было отобрано 167 историй болезни пациентов с острым тромбозом артерий нижних конечностей на фоне COVID-19. Наличие в кадровом составе учреждения сосудистых хирургов с графиком работы 24/7 позволило выполнять операции в экстренном порядке.

В зависимости от стратегии лечения были сформированы две группы:

1 группа — открытая тромбэктомия (n=136) + медикаментозное лечение (антикоагулянтная — нефракционированный гепарин в лечебной дозировке) и дезагрегантная (ацетилсалициловая кислота 125 мг 1 раз/сут.) терапия;

2 группа — только медикаментозная терапия (n=31). Данную группу составили пациенты, отказавшиеся от хирургической реваскуляризации. Во всех случаях проводился осмотр психиатром на предмет наличия расстройств личности, не позволяющих критично оценить свое состояние и последствия отказа от оперативного лечения.

При поступлении в стационар всем пациентам с COVID-19 определение схемы лечения (исходная терапия) пациента проводилось подкомиссией врачебной комиссии на основании актуальной версии Временных методических рекомендаций профилактики, диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Министерства здравоохранения Российской Федерации (14 версия на момент написания статьи). Применялись следующие препараты: Фавипиравир (с назначением дозировок в зависимости от массы тела), Барицитиниб (4 мг 1 раз/сут. в течение 7-14 сут.) или Тофацитиниб (10 мг 2 раз/сут. в течение 7-14 сут.), антикоагулянты (клексан 0,4 мг 2 раза/сут. подкожно), нестероидные противовоспалительные препараты.

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика

Показатель	Группа 1 (n=136)	Группа 2 (n=31)	p
Возраст, М±m, лет	66,3±4,1	66,8±6,0	0,47
Мужской пол, n (%)	84 (61,7)	18 (58,1)	0,7
СД, n (%)	13 (9,5)	3 (9,7)	0,98
ХОБЛ, n (%)	15 (11,0)	4 (12,9)	0,76
ХПН, n (%)	3 (2,2)	1 (3,2)	0,33
ЧКВ в анамнезе, n (%)	1 (0,7)	1 (3,2)	0,25
КШ в анамнезе, n (%)	1 (0,7)	0	0,63
ОНМК/ТИА в анамнезе, n (%)	1 (0,7)	0	0,63
КЭЭ в анамнезе, n (%)	0	0	-
Поражение легочной ткани*, М±m, %	54,1±21,6	59,4±27,1	0,44
SpO ₂ , М±m, %	86,8±5,7	89,1±5,3	0,53
ИВЛ, n (%)	31 (22,8)	6 (19,3)	0,67

Примечание: * — поражение легочной ткани оценивалось в % по результатам мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки; СД — сахарный диабет, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, КШ — коронарное шунтирование, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА — транзиторная ишемическая атака, КЭЭ — каротидная энтерэктомия, ИВЛ — искусственная вентиляция легких.

При диагностике острого венозного тромбоза и/или тромбоза легочной артерии (тромболитическая терапия и открытая тромбэктомия не была показана ни в одном из случаев) назначалась следующая терапия: ривароксабан (1-21 сут. 15 мг 2 раза/сут.; после 22 сут. 20 мг 1 раз/сут.) + ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 раз/сут. + эластичное бинтование нижних конечностей. На амбулаторном этапе настоящие режимы медикаментозной терапии сохранялись со снижением дозировки ривароксабана после 6 мес. лечения до 10 или 20 мг 1 раз/сут. (после осмотра кардиологом/сосудистым хирургом в поликлинике по месту жительства).

При диагностике острого артериального тромбоза и в госпитальном послеоперационном периоде (в первые трое суток после тромбэктомии, каротидной энтерэктомии и т.д.) реализовывалась непрерывная внутривенная инфузия гепарина (15 МЕ/кг массы тела) с коррекцией дозы под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (анализ через каждые 4 ч на базе отделения реанимации и интенсивной терапии, с достижением значения, в 1,5-2,5 раза превышающего норму) с назначением ацетилсалициловой кислоты 100 мг 1 раз/сут. На 4 сут. производился перевод на подкожное введение гепарина в лечебной дозировке (под контролем активированного частичного тромбопластинового времени) с продолжением реализуемой дезагрегантной терапии. На амбулаторном этапе назначался ривароксабан 2,5 мг 2 раза/сут. + ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 раз/сут. с последующим наблюдением кардиолога и сосудистого хирурга в поликлинике по месту жительства.

Для визуализации артериального тромбоза выполняли цветное дуплексное сканирование с последующей мультиспиральной компьютерной томографией с ангиографией.

Критерии включения: 1. Среднетяжелое течение COVID-19; 2. Двусторонняя полисегментарная вирусная («матовое стекло») пневмония по данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной

клетки; 3. Положительный результат полимеразной цепной реакции на наличие SARS-CoV-2; 4. Острый тромбоз артерий нижних конечностей, развившийся во время лечения в COVID-стационаре, требующий экстренной реваскуляризации; 5. Острая ишемия нижних конечностей 2Б ст.

Критерии невключения: 1. Отсутствие периферического коллатерального кровотока в конечности; 2. Необратимая ишемия конечности; 3. Развитие системной полиорганной недостаточности; 4. Атеросклероз артерий нижних конечностей с наличием гемодинамически значимых поражений в зоне тромбоза; 5. Выраженный неврологический дефицит (сопор, кома); 6. Нестабильная гемодинамика, требующая введение вазопрессорных препаратов.

Критерии досрочного исключения из исследования: 1. Аллергическая реакция (случаев не зафиксировано) на медикаментозные препараты (антикоагулянты, дезагреганты); 2. Летальный исход интраоперационно (случаев не зафиксировано).

Открытая тромбэктомия выполнялась при помощи катетеров Фогарти 3F, 5F, 6F. Госпитальный послеоперационный период в общей выборке составил 22,5±5,5 сут. Конечными точками стали: летальный исход, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, ретромбоз, повторный тромбоз после ретромбэктомии, ампутация, кровотечения различной локализации.

Исследование выполнено с соблюдением этических принципов проведения научных медицинских исследований, с соблюдением анонимности.

Статистический анализ. Определение типа распределения осуществляли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, при нормальном характере распределения данные представлены как М±m. Категориальные данные представлялись в виде n (%). Использовались непараметрические методы статистического анализа. Сравнение групп проводили с применением критерия хи-квадрат Пирсона и Манна-Уитни. Различия оценивались как значимые при p<0,05. Для выявления различий между груп-

Таблица 2

Лабораторные показатели				
Показатель, М±m,	Норма*	Группа 1 (n=136)	Группа 2 (n=31)	p
Тромбоциты, 10E ⁹ /л	150-450	112,5±8,3	108,2±9,3	0,53
Ферритин, нг/мл	(21,81-274,66)	605,2±74,8	563,3±84,3	0,27
D-димер, нг/мл	<230	1923,6±481,2	2117,8±228,1	0,43
C-реактивный белок, мг/л	0-5,0	149,2±14,3	162,5±13,7	0,16
Интерлейкин 6, пг/мл	<7	169,8±76,1	161,3±72,4	0,28

Примечание: * — показатели в группах 1 и 2 имеют значимые различия в несколько раз превосходящие (за исключением уровня тромбоцитов) референтные значения.

Таблица 3

Локализация артериального тромбоза			
Показатель, n (%)	Группа 1 (n=136)	Группа 2 (n=31)	p (χ ² Пирсона)
ОБА	5 (3,7)	0	0,27
ПБА	39 (28,7)	9 (29,0)	0,96
ПКА	38 (27,9)	10 (32,2)	0,63
ОБА+ГБА	2 (1,5)	0	0,49
ПБА+ПКА	44 (32,3)	9 (29,0)	0,72
ОБА+ГБА+ПБА+ПКА	3 (2,2)	1 (3,2)	0,73
ПКА+ЗББА+ПББА	4 (2,9)	2 (6,4)	0,34
ОБА+ПБА+ПКА+ЗББА+ПББА	1 (0,7)	0	0,63

Примечание: ОБА — общая бедренная артерия, ГБА — глубокая бедренная артерия, ЗББА — задняя большеберцовая артерия, ПБА — поверхностная бедренная артерия, ПББА — передняя большеберцовая артерия, ПКА — подколенная артерия.

Таблица 4

Осложнения						
Показатель, n (%)	Группа 1 (n=136)	Группа 2 (n=31)	p	ОШ	95% ДИ	
Летальный исход	52 (38,2)	7 (22,6)	0,09	2,12	0,85-5,27	
ИМ	0	0	-	-	-	
ОНМК	0	0	-	-	-	
Кровотечение	0	0	-	-	-	
Ретромбоз, потребовавший незапланированную реваскуляризацию	69 (50,7)	-	-	-	-	
Тромбоз после ретромбэктомии	63 (46,3)	-	-	-	-	
Ампутация	63 (46,3)	9 (29,0)	0,07	2,11	0,90-4,91	

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОШ — отношение шансов.

пами при анализе исходов производили расчет отношения шансов и 95% доверительного интервала. Результаты исследований обработаны при помощи пакета прикладных программ Graph Pad Prism (www.graphpad.com).

Характеристика групп. По основным клинико-анамнестическим характеристикам межгрупповых различий выявлено не было. Большинство пациентов относились к мужскому полу и пожилому возрасту. Каждый десятый страдал сахарным диабетом и хронической обструктивной болезнью легких. В единичных случаях была диагностирована хроническая почечная недостаточность (таблица 1).

Результаты

По результатам лабораторных исследований были выявлены следующие изменения: 1) воспалительный синдром (повышение уровней ферритина,

C-реактивного белка и интерлейкина-6); 2) коагулопатия (повышение уровня D-димера, тромбоцитопения) (таблица 2).

Во всех случаях тромбоз развивался в артериях, не имеющих атеросклеротического поражения с гемодинамически значимыми стенозами. У каждого третьего пациента процесс локализовался в поверхностной бедренной артерии (ПБА) или в подколенной артерии (ПКА), или в ПБА+ПКА (таблица 3).

По всем видам осложнений значимых статистических различий получено не было. Однако отмечалась тенденция в снижении частоты летальных исходов и ампутаций конечности в группе медикаментозного лечения. Во всех случаях летального исхода ранее была выполнена ампутация конечности.

В группе открытой тромбэктомии в половине случаев после операции развился ретромбоз. В 46,3% случаев ретромбэктомия оказалась неэффективной, была диагностирована необратимая ишемия нижней конечности, в связи с чем выполнена последующая ампутация (таблица 4).

Обсуждение

Несмотря на то, что пандемия новой коронавирусной инфекции существует >2 лет, сложился дефицит информации по поводу лечения артериальных тромбозов в условиях COVID-19. Наиболее доступными способами реперфузии на сегодня остаются: открытая тромбэктомия с применением катетера Фогарти и медикаментозная антикоагулянтная/дезагрегантная терапия [2-4, 8]. Тромболитические средства, которые можно было бы применять при периферических артериальных тромбозах, на территории России до сих пор не зарегистрированы. Известно, что проводились попытки проведения тромболитического препаратам Актелизе с назначением его через врачебную комиссию (off-label) [8, 9]. Однако после получения удовлетворительного эффекта реперфузии и полного выведения тромболитика из организма развивался повторный тромбоз [8, 9]. При этом процесс начинался с периферического микроциркуляторного русла с последующим вовлечением магистральных артерий [8, 9]. Таким образом, метод не показал нужной эффективности.

В свою очередь эндоваскулярная помощь зачастую реализуется лишь в крупных медицинских центрах, что ограничивает ее доступность (в связи с дороговизной и отсутствием навыков персонала) в отдаленных областях страны. Тем не менее, гибридные подходы к лечению показывают высокую эффективность и безопасность лечения этой группы больных относительно открытой хирургии.

В настоящем исследовании, несмотря на отсутствие значимых межгрупповых статистических различий по результатам обеих тактик лечения (открытая хирургия и антикоагулянтная/дезагрегантная терапия), наблюдали четкую тенденцию к снижению частоты ампутаций нижних конечностей и летальных исходов у больных, которым была реализована только медикаментозная терапия. По нашему мнению, эта ситуация обусловлена отсутствием хирургической травмы, как катализатора воспалительного ответа. Пациенты с COVID-19 характеризуются наличием выраженного воспалительного синдрома. В ряде случаев, при прогрессировании заболевания наступает так называемый “цитокиновый шторм” [5-10]. Данное состояние не всегда поддается эффективному лечению и может привести к системной полиорганной недостаточности [5-10]. В той ситуации, когда на этом фоне выполняется хирургическая реваскуляризация, оперативная травма, по нашему мнению, может усилить течение

патофизиологических процессов; в результате этого наблюдается рост частоты летальных исходов.

Отдельное внимание хотелось бы уделить особенностям ретромбоза после тромбэктомии. Данное состояние развивалось в первые 2-3 ч послеоперационного периода. При этом если первичный тромбоз лоцировался на верхних этажах нижней конечности (общая бедренная артерия, глубокая бедренная артерия, ПБА), то рецидив затрагивал уже все артериальное русло вплоть до дистальных отделов стопы. При ревизии полностью исключались погрешности техники выполнения сосудистого шва во время первичного вмешательства. Четко прослеживались изменения интимы, местами с мелкими флотирующими участками, которые ранее не определялись. Подобное наблюдалось, в т.ч. в тех отрезках сосуда, где катетер Фогарти не применялся, что исключало ятрогенную природу в пользу возможно текущего эндотелиита. Однако гистологическое исследование не выполняли, поэтому наличие данного состояния является предположительным. Во время выполнения ретромбэктомии чаще всего был получен крайне слабый ретроградный кровоток. При этом по данным дооперационной визуализации периферический коллатеральный кровоток был определен. В последующие 2-3 ч после ретромбэктомии, по нашим наблюдениям, всегда развивался тотальный тромбоз всего артериального и затем венозного русел нижней конечности с формированием необратимой ишемии и в подавляющем большинстве случаев — влажной гангрены. Данное состояние сопровождалось “присоединением” бактериальной пневмонии на фоне текущей вирусной инфекции, нарастанием дыхательной (с необходимостью в переводе на искусственную вентиляцию легких) и почечной недостаточности, прогрессированием коагулопатии. После ампутации конечности по результатам нашего исследования у 52 из 63 пациентов развилась системная полиорганная недостаточность, сепсис с последующим летальным исходом.

Таким образом, доступного и эффективного способа реваскуляризации при тромбозе артерий нижних конечностей на фоне COVID-19 в настоящее время не существует. Медикаментозная терапия демонстрирует некоторые преимущества перед агрессивной хирургической тактикой. Однако, вероятно ввиду небольшого объема изучаемой выборки, достоверные различия не были получены. Тем не менее, требуется дальнейшее изучение этого вопроса с идентификацией оптимального способа реперфузии в столь сложной группе больных.

Ограничение исследования. Ретроспективный характер. Отсутствие рандомизации. Отсутствие гистологических подтверждений эндотелиита после рецидива тромбоза.

Дальнейшее продолжение работы будет носить проспективный характер и многоцентровую направленность для получения более достоверных выводов

об эффектах лечения этой патологии медикаментозно и хирургически.

Заключение

Открытая тромбэктомия с сопутствующей медикаментозной терапией и медикаментозная терапия без хирургической реваскуляризации в рамках

настоящего исследования показали сопоставимую частоту летальных исходов и ампутаций нижних конечностей у пациентов с COVID-19.

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

Литература/References

1. Khattab K, Kempa AT, Atas R, et al. Peripheral ischemic limb necrosis (Acro-ischemia) associated with severe COVID-19 patients (COVID-19 limbs): A report of three cases. *Lung India*. 2021;38(Suppl.):S58-60. doi:10.4103/lungindia.lungindia_470_20.
2. Mekheal N, Roman S, Michael P. Multiple Arterial Thrombosis in a COVID Patient with No Known Comorbidities With Mild Elevation of D-Dimer. *Cureus*. 2021;13(2):e13207. doi:10.7759/cureus.13207.
3. Dorokhina EV, Salukhov VV. Methodology for a comprehensive assessment of coagulation complications and correction of anticoagulant therapy for new coronavirus infection COVID-19. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;40(S1-3):85-92. (In Russ.) Дорохина Е.В., Салухов В.В. Методология комплексной оценки коагуляционных осложнений и коррекции антикоагулянтной терапии новой коронатовирусной инфекции COVID-19. *Известия Российской Военно-медицинской академии*. 2021;40(S1-3):85-92.
4. Sayed Ahmed HA, Merrell E, Ismail M, et al. Rationales and uncertainties for aspirin use in COVID-19: a narrative review. *Fam Med Community Health*. 2021;9(2):e000741. doi:10.1136/fmch-2020-000741.
5. Osikov MV, Zotov SNO, Antonov VN, et al. Modern concepts of the pathophysiology of hemostasis in the new coronavirus infection COVID-19. *South Ural Medical J*. 2020;1:4-18. (In Russ.) Осиков М.В., Зотов С.Н.О., Антонов В.Н. и др. Современные представления о патофизиологии гемостаза при новой коронатовирусной инфекции COVID-19. *Южно-Уральский медицинский журнал*. 2020;1:4-18.
6. Nematzoda O, Gaibov AD, Kalmykov EL, et al. COVID-19-associated arterial thrombosis. *Avicenna Bulletin*. 2021;23(1):85-94. (In Russ.) Нематзода О., Гаибов А.Д., Калмыков Е.Л. и др. COVID-19-ассоциированный артериальный тромбоз. *Вестник Авиценны*. 2021;23(1):85-94. doi:10.25005/2074-0581-2021-23-1-85-94.
7. Ladozhskaya-Gapeenko EE, Khrapov KN, et al. Microcirculation disorders in patients with severe COVID-19. *Bulletin of Anesthesiology and Reanimatology*. 2021;18(4):7-19. (In Russ.) Ладожская-Гапеевко Е.Е., Храпов К.Н. и др. Нарушения микроциркуляции у больных с тяжелым течением COVID-19. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2021;18(4):7-19. doi:10.21292/2078-5658-2021-18-4-7-19.
8. Fahad AM, Al-Khalidi HA, Altamimi YQM. Surgical thrombectomy versus conservative treatment in cases of acute limb ischemia with COVID-19 pneumonia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(4):2885. (In Russ.) Fahad AM, Al-Khalidi HA, Altamimi YQM. Сравнительный анализ результатов применения тромбэктомии и консервативного лечения при острой ишемии конечностей у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(4):2885. doi:10.15829/1728-8800-2021-2885.
9. Pasko VG, Kutepov DE, Gavrillov SV, et al. Analysis of the effectiveness of treatment of patients with new coronavirus infection COVID-19. *Treatment and prevention*. 2020;10(3):5-10. (In Russ.) Пасько В.Г., Кутепов Д.Е., Гаврилов С.В. и др. Анализ эффективности лечения больных с новой корона-вирусной инфекцией COVID-19. *Лечение и профилактика*. 2020;10(3):5-10.
10. Alekseeva EI, Tepaev RF, Shilkrot IYu, et al. COVID-19-associated secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis (cytokine storm syndrome). *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(1):51-66. (In Russ.) Алексеева Е.И., Тепаев Р.Ф., Шилькрот И.Ю. и др. COVID-19-ассоциированный вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (синдром "цитокинового шторма"). *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2021;76(1):51-66. doi:10.15690/vramn1410.
11. Anisenkova AYU, Vologzhanin DA, Golota AS, et al. Cytokine storm in COVID-19 (scientific review). *Preventive and clinical medicine*. 2021;78(1):89-95. (In Russ.) Анисенкова А.Ю., Вологжанин Д.А., Голота А.С. и др. Цитокиновый шторм при COVID-19 (научный обзор). *Профилактическая и клиническая медицина*. 2021;78(1):89-95. doi:10.47843/2074-9120_2021_1_89.
12. Yakubtsevich RE, Rakashevich DN, Protasevich PP, et al. Use of the anticytokine properties of the domestic hemosorbent "hemo-proteazosorb" for "cytokine storm" in patients with severe COVID-19. *Journal of Grodno State Medical University*. 2021;19(2):159-65. (In Russ.) Якубцевич Р.Э., Ракашевич Д.Н., Протасевич П.П. и др. Использование антицитокиновых свойств отечественного гемосорбента "гемо-протеазосорб" при "цитокиновом шторме" у пациентов с тяжелым течением COVID-19. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2021;19(2):159-65. doi:10.25298/2221-8785-2021-19-2-159-165.

Офисное артериальное давление: преодоление проблем диагностики и контроля лечения артериальной гипертензии

Платонова Е. В., Федорова Е. Ю., Горбунов В. М.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России.
Москва, Россия

Самый распространенный метод диагностики и контроля артериальной гипертензии (АГ) — традиционное измерение офисного артериального давления (АД) (ОАД), некоторые национальные рекомендации с 2017 г рассматривают в качестве лишь скринингового. Автоматизированная регистрация ОАД (АОАД) претендует на роль уникального метода за счет получения стандартизированного результата даже в первичном медико-санитарном звене. АОАД повышает надежность клинических данных АД, благодаря уменьшению влияния разных ошибок на результат измерений. Тем не менее, хотя уровень АОАД в среднем ниже аналогичных данных ОАД в клинической и исследовательской практике и сопоставим со средненебными результатами суточного мониторингирования АД (СМАД), в настоящее время все международные рекомендации подчеркивают обязательность проведения с диагностической целью амбулаторных методов измерения АД. Равноценны ли результаты АОАД и референсный уровень $\geq 130/80$ мм рт.ст. с аналогичным уровнем ОАД, применение которого сопряжено с ростом распространенности случаев АГ и недостаточного контроля антигипертензивной терапии, — вопрос для изучения. По сравнению с традиционным ОАД, использование АОАД совместно с амбулаторными методами измерения приводит к сокращению доли и сроков начала лечения пациентов со скрытой АГ, степень риска сердечно-сосудистых осложнений которых близка степени риска пациентов со стабильной АГ. Однако повсеместному внедрению АОАД пре-

пятствует высокая цена и скудность накопленных данных. В обзоре подробно разобраны ограничения и преимущества разных видов измерения ОАД, а также затронуты возможности использования АОАД в современной клинической и научной практике.

Ключевые слова: офисное артериальное давление, суточное мониторирование артериального давления, референсное значение, скрытая артериальная гипертензия, гипертензия белого халата, эффективность антигипертензивной терапии.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 04/04-2022

Рецензия получена 13/05-2022

Принята к публикации 28/06-2022



Для цитирования: Платонова Е. В., Федорова Е. Ю., Горбунов В. М. Офисное артериальное давление: преодоление проблем диагностики и контроля лечения артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(8):3263. doi:10.15829/1728-8800-2022-3263. EDN UJZBRZ

Office blood pressure: overcoming the problems of diagnosis and control of arterial hypertension treatment

Platonova E. V., Fedorova E. Yu., Gorbunov V. M.

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

Some national guidelines since 2017 considered the most common method for diagnosing and controlling hypertension (HTN) (office blood pressure (OBP) measurement) as screening only. Automated OBP (AOBP) measurement claims to be a unique method by obtaining a standardized result, even in primary health care. AOBP improves the reliability of data by reducing the influence of various errors on result. However, although the level of AOBP is on average lower than similar OBP in clinical and research practice and is comparable to the mean 24-hour BP monitoring, at present, all international guidelines emphasize the mandatory use of ambulatory BP measurements for diagnostic purposes. Whether the results of AOBP and the reference level $\geq 130/80$ mm Hg are equivalent with the same OBP level, the use of which is associated with an increase in the prevalence of

hypertension and insufficient control of antihypertensive therapy, is a question for research. Compared with conventional OBP, the use of AOBP in conjunction with outpatient measurement leads to a reduction in the proportion and timing of initiation of treatment in patients with masked HTN, whose cardiovascular risk is similar to that of patients with stable HTN. However, the widespread implementation of AOBP is hindered by the high cost and lack of accumulated data. The review analyzes in detail the limitations and advantages of various types of BP measurement, as well as the potential of using AOBP in modern clinical and research practice.

Keywords: office blood pressure, 24-hour ambulatory blood pressure monitoring, reference value, masked hypertension, white coat hypertension, effectiveness of antihypertensive therapy.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: EPlatonova@gnicpm.ru

Тел.: +7 (916) 642-75-50

[Платонова Е. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории применения амбулаторных методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-3506-6168, Федорова Е. Ю. — к.м.н., н.с. лаборатории, ORCID: 0000-0002-4734-9272, Горбунов В. М. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории, ORCID: 0000-0001-5195-8997].

Relationships and Activities: none.

Platonova E. V.* ORCID: 0000-0003-3506-6168, Fedorova E. Yu. ORCID: 0000-0002-4734-9272, Gorbunov V. M. ORCID: 0000-0001-5195-8997.

*Corresponding author: EPlatonova@gnicpm.ru

Received: 04/04-2022

Revision Received: 13/05-2022

Accepted: 28/06-2022

For citation: Platonova E. V., Fedorova E. Yu., Gorbunov V. M. Office blood pressure: overcoming the problems of diagnosis and control of arterial hypertension treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(8):3263. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3263. EDN UJZBRZ

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АОАД — автоматизированное офисное артериальное давление, А+ОАД — автоматизированное офисное артериальное давление в присутствии медицинского персонала, А-ОАД — автоматизированное офисное артериальное давление без медицинского персонала, АГТ — антигипертензивная терапия, ГБХ — гипертензия белого халата, ДИ — доверительный интервал, ОАД — офисное артериальное давление, ПОМ — поражение органов-мишеней, РАГ — резистентная артериальная гипертензия, САД — систолическое артериальное давление, САД — самостоятельный контроль артериального давления, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССР — сердечно-сосудистый риск, СНЛ — скрытая неэффективность лечения, JNC 7 — The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (Седьмой доклад объединенного национального комитета по профилактике, выявлению, оценке и лечению артериальной гипертензии), ROC-кривая — Receiver Operating Characteristic (кривая ошибок).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Результаты офисных измерений артериального давления (ОАД) мануальными или автоматическими приборами, включая автоматизированную регистрацию в отсутствие медицинского персонала, как в исследовательской, так и в практической сфере различны, что создает проблемы в обеих областях медицинской деятельности.

Что добавляют результаты исследования?

- Знание источников ошибок измерений, актуальных пороговых значений с учетом оборудования для разных методов измерения ОАД как отдельно, так и совместно с амбулаторными методами, расширяют не только возможности анализа данных, но и открывают новые горизонты в сложных случаях использования ОАД в диагностике и ведении артериальной гипертензии.

Key messages

What is already known about the subject?

- The results of manual or automated office blood pressure (OBP) measurement, including unattended automated OBP, are different in both research and practice, which creates problems in both areas.

What might this study add?

- Knowledge of the sources of measurement errors, up-to-date threshold values, taking into account the equipment for different OBP measurement methods, both separately and in combination with outpatient methods, not only expand the potential of data analysis, but also push the boundaries in difficult cases of using OBP in the diagnosis and management of hypertension.

Введение

Офисное измерение артериального давления (АД) (ОАД) относят к самому распространенному методу диагностики и контроля артериальной гипертензии (АГ) [1]. Этот метод позволил обеспечить международные эпидемиологические и клинические исследования доказательной базой пользы своевременного выявления, эффективного лечения и контроля АГ. Однако впервые Рекомендации 2017г АСС/АНА (American College of Cardiology/American Heart Association, Американская коллегия кардиологов/Американская ассоциация сердца) по профилактике, выявлению, оценке и лечению высокого АД у взрослых наметили тенденцию позиционировать ОАД в качестве лишь скринингового метода. Причинами такого подхода считают влияние на результаты ОАД феноменов гипертензии белого халата (ГБХ) и скрытой АГ, использование для измерения ненадежных приборов, предвзятость и ошибки, связанные с медицинским персоналом, невозможность

обеспечить стандартизацию условий проведения и несовершенство методологии [2]. Рекомендации АСС/АНА 2019г по измерению АД у человека направили вектор интереса на надежность измерений, что с технической точки зрения наиболее актуально для ОАД в связи с его массовым использованием [3]. Действительно, автоматизация процесса измерения ОАД, первое упоминание о котором в научных публикациях появилось в 2001г, фактически поменяла прежние возможности метода [2, 4].

Цель настоящего обзора — проанализировать современный опыт использования офисных методов измерения АД с учетом тенденции к снижению референсных значений и его комплексного применения с амбулаторными методами в клинической и исследовательской практике.

Методологический подход

В статье представлена литература, имеющая отношение к проблемам измерения АД в офисе

Таблица 1

Список потенциальных источников ошибок измерений ОАД, оцененных эмпирически [6]

Потенциальные источники ошибок, связанные	Спектр зарегистрированных значимых усредненных эффектов (мм рт.ст.)	
	САД	ДАД
С пациентом		
1. Прием пищи перед измерением	-6,0	-5,0 до -1,9
2. Употребление алкоголя перед измерением	-23,6 до +24,0	-14,0 до +16,0
3. Употребление кофеина перед измерением	+3,0 до +14,0	+2,1 до +13,0
4. Вдыхание или курение никотина перед измерением	+2,81 до +25,0	+2,0 до +18,0
5. Переполненный мочевой пузырь	+4,2 до +33,0	+2,8 до +18,5
6. Воздействие холода	+5,0 до +32,0	+4,0 до +23,0
7. Паретичная верхняя конечность	+2,0	+5,0
8. Эффект белого халата	-12,7 до +26,7	-8,2 до +21,0
С оборудованием		
9. Валидность:		
Ртутные модели		
В сравнении с инвазивным	-10,6 до -4,0	+1,9 до +4,0
Анероидные модели		
В сравнении с инвазивным	-9,7 до -4,0	+5,1
В сравнении с неинвазивным	-0,8	-1,7
Электронные модели		
В сравнении с инвазивным	-23,0 до +6,0	-3,0 до +5,6
В сравнении с неинвазивным	-3,7 до +16,5	-8,0 до +9,7
10. Калибровка прибора $> \pm 3$ мм рт.ст. калибровочной погрешности		
– Ртутный	0-61,8 %	
– Анероидный	1,4-69,7%	
– Автоматический	4,5-26,0 %	
С процедурой измерения		
11. Недостаточный период отдыха перед измерением	+4,2 до +11,6	+1,8 до +4,3
12. Положение тела:	-2,9 до +5,0	+7,0
– Стоя	-10,7 до +9,5	-13,4 до +6,4
– Сидя		
13. Перекрещенные в коленях ноги	+2,5 до +14,9	+1,4 до +10,8
14. Отсутствие опоры для спины во время измерения	незначительный эффект	+6,5
15. Отсутствие опоры верхней конечности	+4,9	+2,7 до +4,8
16. Манжета находится ниже уровня сердца	+3,7 до +23	+2,8 до +12,0
17. Неправильный выбор размера манжеты		
– Меньшего размера	+2,08 до + 11,2	+1,6 до +6,6
– Большого размера	-3,7 до -1,5	-5,7 до -1,0
18. Манжета наложена поверх одежды	незначительный эффект	незначительный эффект
19. Положение стетоскопа под манжетой	+1,0 до 3,1	-10,6 до 3,5
20. Разговор во время измерений	+4,0 до +19,0	+5,0 до +14,5
21. Использование стетоскопа с воронкой (в сравнении с мембранным стетоскопом)	-3,8 до +1,5	-1,6
22. Избыточное давление на головку стетоскопа	незначительный эффект	-15,0 до -9,0
23. Высокая скорость стравливания воздуха из манжеты	-9,0 до -2,6	+2,1 до +6,3
24. Короткий интервал между измерениями	незначительный эффект	незначительный эффект
25. Зависимость от одного (единственного) измерения	+3,0 до +10,4	-2,4 до +0,6
26. Различия результатов измерения на двух руках	[3,3] до [6,3]	[2,7] до [5,1]
С исследователем		
27. Снижение слуха исследователя	-1,6 до -0,1	+1,1 до +4,3
28. IV тон Короткова (против V) для ДАД	-	+12,5
29. Округление результатов измерения на 0	1-79%	3-79%

Примечание: ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

и в комплексе с амбулаторными методами. Источники были идентифицированы путем поиска в базе данных PubMed и eLibrary с использованием следующих терминов: ОАД, суточное мониторирование АД (СМАД), референсное АД, скрытая АГ, ГБХ, эффективность антигипертензивной терапии (АГТ) на английском и русском языках. Допускалось использование синонимов и изменение основы слова. Отбирались статьи, доступные в полнотекстовом формате. Поиск источников был выполнен за период с 01.01.2000г по 30.06.2021г. Списки литературы из определенных статей были также просмотрены для выявления дополнительных релевантных публикаций.

Технологическая эволюция оборудования для офисного измерения АД

Эксперты выделяют 4 типа ОАД в зависимости от технических принципов и условий эксплуатации приборов [5]. В настоящее время для выполнения ОАД используют:

- 1) ручные механические аускультативные приборы в клинической практике;
- 2) механические аускультативные и автоматические электронные приборы в исследовательской практике;
- 3) электронные приборы, в т.ч. с функцией автоматического режима регистрации АД в присутствии медицинского персонала в клинической практике;
- 4) электронные приборы с функциями автоматического режима регистрации АД и фиксированного периода покоя перед измерением. Иными словами, такой прибор выполняет полный цикл определения ОАД в отсутствие медицинского персонала в клинической практике.

Хорошо известно, что результаты измерений любых ОАД в большей или меньшей мере подвержены различным ошибкам. Авторы работы [6] на основании метаанализа базы данных MedLine, ChineBigBase изучили процедуру измерения ОАД в 328 исследованиях. Были выделены 29 (!) потенциальных источников ошибок (неточностей), влияющих на результаты измерений ОАД. Эти источники авторы систематизировали в четыре группы, связав с 1) пациентом, 2) приборами, 3) самой процедурой измерения и 4) исследователем.

Анализ статистически достоверных погрешностей позволил выделить лишь несколько факторов, влиянием которых можно пренебречь, а именно: положение манжеты поверх одежды, короткий интервал между измерениями для систолического (САД) и диастолического АД, избыточное давление на головку стетоскопа и отсутствие опоры для спины пациента (только для САД). Самым весомым источником ошибок в этой группе был разговор во время измерения. Его влияние на гипердиагностику АГ превышало влияние неправильно

подобранной для пациента манжеты меньшего размера.

В отличие от ошибок, обусловленных процедурой измерения, источники неточностей, связанные с пациентом и исследователем, оказывали наибольший эффект на результаты измерения ОАД (таблица 1). Поэтому единичные измерения, выходящие за пределы ожидаемого диапазона, следует интерпретировать с осторожностью и не рассматривать как окончательный результат клинического ухудшения [6]. Данные метаанализа показали, что наиболее рациональным путем защиты данных ОАД от влияния ошибок следует считать совершенствование именно самой процедуры измерений. Усреднение повторных измерений ОАД [2, 7] на нескольких приемах у врача [8] позволяют преодолеть проблему гипердиагностики АГ при использовании мануального режима регистрации ОАД. Эксперты обращают внимание на то, что этот методический подход подчеркнут практически во всех современных международных Руководствах [1].

Представление о происхождении источников ошибок позволяет охарактеризовать все четыре типа ОАД с учетом его преимуществ и ограничений.

Первым, в силу своей доступности, самым распространенным типом ОАД в практическом здравоохранении, является метод с использованием аускультативных приборов с характерной для него плохой стандартизацией, крайней вариабельностью измерений и гипердиагностикой АГ. Следствием таких особенностей данного типа ОАД является слабая корреляция его результатов с признаками поражения органов-мишеней (ПОМ) АГ. Кроме того, для этой процедуры типична системная ошибка измерений, неочевидная без проведения регулярной калибровки [5].

Второй тип ОАД распространен в исследовательской практике. В небольших клинических исследованиях экспертных центров по АГ с “идеальными” мерами стандартизации результаты ОАД, полученные с помощью аускультативных или автоматических приборов, обладают высокой воспроизводимостью и взаимосвязью с показателями доклинического ПОМ, сопоставимы с данными СМАД. Однако в крупных исследованиях, оценивающих исходы АГ, достичь такой стандартизации практически невозможно. В посвященном методологии измерения ОАД обзоре 64 крупных клинических исследований представлены многочисленные отклонения от рекомендаций, актуальных на момент публикации, и расхождения результатов между исследованиями. Авторы выразили обеспокоенность отсутствием единообразия процедуры проведения ОАД в исследованиях, изучающих исходы заболеваний. По их мнению, потенциальная разнородность полученных таким образом фактических данных может иметь серьезные клинические

Таблица 2

Три референсных уровня ОАД для диагностики, начала лечения АГ и его контроля в рекомендациях разных стран

Источник	Скрининг АГ 1 стадии, мм рт.ст.	Начало терапии, мм рт.ст.	Целевой уровень, мм рт.ст.
2017г ACC/АНА, США [2]	≥130 и/или ≥80	≥140 и/или ≥90 — общая популяция; ≥130 и/или ≥80 — пациенты с высоким ССР	<130 и/или <80
2018г ESC/ESH [7]	≥140 и/или ≥90	≥140 и/или ≥90	<130 и/или <80
2019г Российские клинические рекомендации по АГ [17]	≥140 и/или ≥90	≥140 и/или ≥90; ≥130 и/или ≥80 — пациенты с очень высоким ССР	<140 и/или <90 <130 и/или <80 — при хорошей переносимости
2019г JSH [18]	≥140 и/или ≥90	≥140 и/или ≥90	<130 и/или <80
2020г Канадские рекомендации по АГ [19]	ОАД ≥140/90 АОАД ≥135/85	ОАД: ≥160 и/или ≥100 — пациенты с низким ССР; АОАД: ≥130 — пациенты с высоким ССР, ≥130 и/или ≥80 — сахарный диабет; ≥140 и/или ≥90 — все остальные	ОАД: <140 и/или <90 — пациенты с низким ССР; АОАД: <120 — пациенты с высоким ССР, <130 и/или <80 — сахарный диабет; <140 и/или <90 — все остальные
2020г ISH [8]	≥140/90* ≥130/85**	≥140/90* ≥140/90**	<140/90* <130/80**
2021г ESH [13]	≥140/90***	не указано****	<140/90

Примечание: * — минимальные стандарты оказания помощи, ** — основанные на доказательствах стандарты оказания помощи [8], *** — не менее 2-3 посещений с 2-3 измерениями за визит [13], **** — отсутствие данных в источнике отражают современный подход обязательного использования амбулаторных методов измерения. ESC/ESH — European Society of Cardiology (Европейское общество кардиологов)/European Society of Hypertension (Европейское общество по гипертонии), JSH — Japanese Society of Hypertension (Японское общество по артериальной гипертонии), ISH — International Society of Hypertension (Международное общество по артериальной гипертонии). АГ — артериальная гипертония, АОАД — автоматизированное офисное артериальное давление, ОАД — офисное артериальное давление, ССР — сердечно-сосудистый риск.

последствия, поскольку попадает в основу Руководств [9].

К третьему типу ОАД относят измерения, полученные электронными приборами в присутствии медицинского персонала, в т.ч. с помощью автоматизированной регистрации ОАД (А+ОАД) в условиях клинической практики. Этот тип ОАД позволяет избежать ошибок наблюдателя. Автоматические приборы с большей вероятностью будут оставаться точными в течение длительного времени. Однако наличие медицинского персонала во время измерения ведет к констатации проблем, связанных с отсутствием периода отдыха перед измерением, неправильным положением тела и руки, во время или между измерениями возможны разговоры, что в итоге завышает результаты.

Достаточно простое решение по устранению таких недостатков привело к появлению четвертого типа ОАД. В данном случае, во время автоматизированной регистрации ОАД (А–ОАД) без медицинского персонала с помощью профессионального прибора можно избежать:

- ошибок наблюдателя,
- разговоров с пациентом во время и между измерениями,

- отклонения от стандартного протокола (например, 3-кратное измерение).

По мнению экспертов, метод А–ОАД можно охарактеризовать как уникальный, благодаря достижению стандартизированного результата в первичном медико-санитарном звене [5]. Но необходимо подчеркнуть, что повсеместное его использование ограничено по двум причинам:

(а) метод может быть применим не во всех учреждениях первичной медико-санитарной помощи, т.к. требует специального оборудования, большего времени и офисного пространства;

(б) диагностический порог для определения АГ с помощью этого метода ниже по сравнению с другими типами ОАД. Однако его величина до сих пор не определена в связи с недостаточным количеством накопленных данных о взаимосвязи с доклиническим ПОМ и исходами пациентов с АГ [10–15].

Таким образом, 4 метода дают очень большие расхождения результатов, вызывая размывание самого понятия “офисное измерение АД” [16]. Внесение технологических изменений в работу приборов для ОАД, ослабляющих влияние источника ошибки на измерение, могут обеспечивать данными, приближенными к истинным величинам.

нам. В клинических условиях стандартизация результатов измерения, простота эксплуатации, надежность результатов и их количество среди всех типов ОАД максимально представлены у метода А–ОАД [5]. Однако, несмотря на свой потенциал, повсеместное применение этого типа ОАД в клинической практике в настоящее время ограничено материально-техническими и временными затратами, скудной информацией о сердечно-сосудистых исходах пациентов с АГ и, как следствие, неопределенностью с его референсным диагностическим уровнем [5, 13].

Референсные значения ОАД

После 2017г в международных рекомендациях намечена тенденция к снижению референсных значений ОАД. За исключением Рекомендаций Канадского Общества по АГ, в которых референсный уровень АГ зависит от используемого метода ОАД, во всех остальных рекомендациях нет четкого указания, какое именно оборудование следует использовать для представленных референсных значений (таблица 2). В Американских Рекомендациях по измерению АД 2019г [3] отмечено лишь, что референсный уровень 130/80 мм рт.ст. основан на данных ОАД, полученных с помощью aneroidных и полуавтоматических приборов.

Вопрос об универсальном значении нормативов ОАД с границей 130/80 мм рт.ст. (на примере исследования SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) [11]), независимо от того, каким из 4-х методов был получен результат, остается открытым. Часто цитируемые данные метаанализа, включавшего 9279 пациентов, – пример того, как тип ОАД может влиять на результаты измерений. В выборке больных с систолическим автоматически измеряемым ОАД (АОАД) ≥ 130 мм рт.ст., результаты традиционного ОАД, полученные в клинической и в исследовательской практике, были выше, чем АОАД. Объединенное среднее различие между ОАД и АОАД составило 14,5 мм рт.ст. (95% доверительный интервал (ДИ): 11,8–17,2 мм рт.ст.) для клинической и 7,0 мм рт.ст. (95% ДИ: 4,9–9,1 мм рт.ст.) для исследовательской практики [20]. Эти данные демонстрируют зависимость результатов измерений от используемого оборудования. Приборы для АОАД уменьшают тревожную реакцию за счет автоматизации измерений [13] и регистрируют более “узкий” диапазон величин АД, смещая его в сторону нуля за счет увеличения числа повторных измерений (до 5–7 измерений в одной серии) [3]. Анализ данных исследований с пересмотром референсных значений без учета того, какими приборами выполнялось измерение ОАД, может переоценивать истинные результаты. В качестве примера можно обратиться к двум отечественным исследованиям. Эпидемиологические данные исследования ЭССЕ-

РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) показали, что изменение референсных величин ОАД со $\geq 140/90$ мм рт.ст. на $\geq 130/80$ мм рт.ст. привело к изменению данных по распространенности АГ с 52 до 72% [21]. По данным открытой программы ТРИКОЛОР (Тройная фиксированная Комбинация в Лечении артериальной Гипертензии) [22], эффективность этой комбинации при использовании целевого АД $< 130/80$ мм рт.ст. сократилась до 67,8 вместо 93,4% при применении референсной величины $< 140/90$ мм рт.ст. Простой перерасчет демонстрировал рост распространенности АГ и увеличение доли лиц с неэффективным контролем АГ. Поскольку в этих исследованиях не были использованы профессиональные тонометры для АОАД, обновленные результаты носят формальный характер. Выводы в этих работах о росте распространенности АГ и неэффективности ее лечения затрагивают пациентов с ОАД в диапазоне 130–140 мм рт.ст. Использование приборов АОАД с характерными для этого метода более низкими результатами измерения, при пересмотре референсных значений могло бы не повлиять на результаты эпидемиологического исследования [21] и открытой программы [22].

При выборе референсных значений ОАД учитывать метод клинического измерения АД также важно, как и оценку риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и наличие сахарного диабета.

Комплексный подход к применению разных методов измерения в современных условиях

В настоящее время согласно всем международным рекомендациям амбулаторные методы измерения АД обязательны для диагностических целей [2, 3, 7, 8, 13, 17–19]. АОАД не может заменить их, несмотря на то, что его уровень, в среднем, ниже значений традиционного ОАД как в клинической, так и в исследовательской практике и сопоставим со среднedayными результатами СМАД. При совместном использовании ОАД и амбулаторных методов, доля лиц с ГБХ/эффектом белого халата и скрытой АГ/скрытой неэффективности лечения (СНЛ) будет зависеть не только от комбинации референсных уровней офисных и соответствующих им уровней домашних и суточных измерений (таблица 3), но и от конкретного метода измерения ОАД. Как на этапе диагностики, так и при оценке эффективности АГТ, в таком случае, приборы АОАД могут потенциально выявить случаи гипердиагностики скрытой АГ/СНЛ. Так происходит потому, что самые спорные диагностические и оценочные результаты, как известно, локализованы в области пересечения референсных значений для нескольких методов – в так называемой “серой зоне” (рисунок 1).

Таблица 3

Соответствие уровней САД/ДАД (мм рт.ст.) для офисных, домашних и суточных измерений, адаптировано из [2]

	ОАД*	СКАД	СМАД день	СМАД ночь	СМАД 24 ч
Референсный уровень ОАД АГ 1 стадии [2]	120/80	120/80	120/80	100/65	115/75
	130/80	130/80	130/80 ¹	110/65	125/75
Референсный уровень ОАД АГ 1 стадии JNC 7 [22]	140/90	135/85	135/85 ²	120/70	130/80
	160/100	145/90	145/90	140/85	145/90

Примечание: * — результаты, полученные anerоидным и полуавтоматическим приборами, ¹ — оптимальный уровень среднесуточного АД, ² — нормальный уровень среднесуточного АД [24]. АГ — артериальная гипертензия, ОАД — офисное артериальное давление, СКАД — самостоятельный контроль артериального давления, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, JNC 7 — The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (Седьмой доклад объединенного национального комитета по профилактике, выявлению, оценке и лечению артериальной гипертензии).

Использование АОАД сокращает разброс результатов измерений у пациентов с неустойчивым статусом “серой зоны” за счет уменьшения тревожной реакции и более низкой референсной границы. Кроме того, теперь в Рекомендациях [2] четко оговорен диапазон ОАД $\geq 130/80$, но $< 160/100$ мм рт.ст., при котором результаты измерений можно трактовать как ГБХ, если данные амбулаторных методов $< 130/80$ мм рт.ст. Лишь выявление уровня АОАД $\geq 160/100$ мм рт.ст. достаточно, чтобы расценивать данный диагностический случай как стабильную АГ.

Применение нормативов с единым общим уровнем $130/80$ мм рт.ст. для ОАД и амбулаторных методов приводит к уменьшению размеров “серой” зоны (рисунок 1), что можно рассматривать как серьезное преимущество перед использованием классической комбинации референсных значений.

Пересмотр результатов с новыми референсными уровнями для исследований, в которых применяли ≥ 2 метода измерения АД, менее подвержен ограничениям анализа. Благодаря амбулаторным данным, он объективно показывает увеличение доли пациентов со стабильной АГ или недостаточным эффектом АГТ.

Стоит обратить внимание на результаты исследования [25], в котором авторы использовали единые пороговые значения $130/80$ мм рт.ст. как для ОАД, так и для самостоятельного контроля АД (СКАД), что привело к перегруппировке пациентов в фенотипических группах. Перерасчет данных продемонстрировал рост доли больных со стабиль-

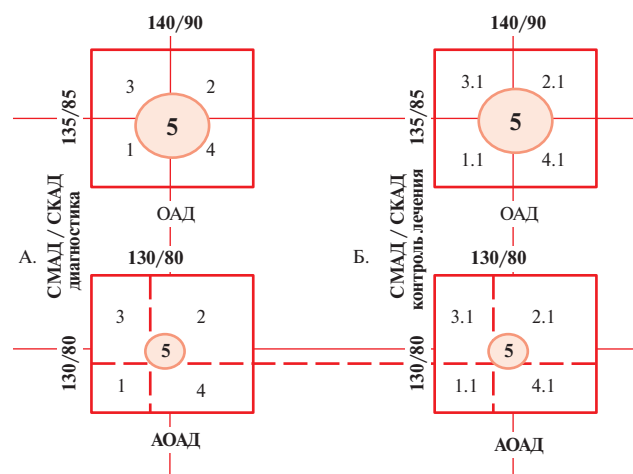


Рис. 1 Сравнительная перекрестная классификация АГ при использовании разных и единых пороговых значений ОАД и амбулаторных измерений АД (мм рт.ст.): А — Диагностика и Б — Оценка эффективности антигипертензивной АГТ.

Примечание: (А) Диагностика: 1 — нормальное АД, 2 — стабильная АГ, 3 — скрытая АГ, 4 — ГБХ. (Б) Оценка эффективности антигипертензивной АГТ: 1.1 — нормальный контроль АГ, 2.1 — недостаточный контроль АГ, 3.1 — скрытая неэффективность лечения АГ, 4.1 — эффект белого халата, 5 — “серая” зона, в которой сконцентрированы спорные результаты комплексного применения методов измерения АД. АОАД — автоматизированное офисное артериальное давление, ОАД — офисное артериальное давление, СКАД — самостоятельный контроль артериального давления, СМАД — суточное мониторирование артериального давления.

ной АГ до 58% и сокращение лиц с нормальным АД до 14% в сравнении с данными устойчивой АГ (36%) и нормотонии (31%) при разных пороговых

значениях (140/90 мм рт.ст. для ОАД и 135/85 мм рт.ст. для СКАД), согласно JNC 7 (The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, Седьмой доклад объединенного национального комитета по профилактике, выявлению, оценке и лечению артериальной гипертензии) [23]. Доля пациентов с ГБХ после такого пересмотра существенно не изменилась, составив 17 vs 15% при едином и при разных пороговых уровнях АД, соответственно. Преимущество такого перераспределения затронуло диагностически самую сложную и прогностически неблагоприятную долю пациентов со скрытой АГ. Необходимо подчеркнуть, что значительное сокращение этих пациентов с 19 до 10% надо рассматривать как явно оптимальный подход применения единого порогового значения АД [25].

В случае оценки эффективности АГТ в исследовании ТРИКОЛОР совместный анализ двух методов измерений, согласно JNC 7 [23], показывал контроль АГ у 57% пациентов [26]. Полученный результат был более сопоставим с целевым результатом лечения, основанном лишь на ОАД с более жестким референсным уровнем <130/80 мм рт.ст., чем при использовании традиционного пограничного значения <140/90 мм рт.ст. (67,5 vs 93,4%) [22]. В то же время, возросшая доля пациентов со СНЛ с 2 до 37,8%, может быть связана не только с уровнем ночного АД, но и с использованием менее жестких целевых значений для обоих методов [26].

Резюмируя вышеизложенное, следует подчеркнуть, что единый порог АД в 130/80 мм рт.ст., для АOAD и амбулаторных методов может быть приемлемым по двум причинам. Во-первых, в целом разница между АOAD и амбулаторным АД сократится по нижней границе АД, достигая аналогичного уровня (рисунок 1). Во-вторых, снижение доли скрытой АГ за счет увеличения стабильной АГ позволит клиницистам быстрее выявлять и начинать лечение АГ у пациентов с повышенным сердечно-сосудистым риском (ССР) [25].

Использование универсального порога 130/80 мм рт.ст. для всех клинических, домашних и дневных амбулаторных измерений АД может приводить к явному улучшению процесса выявления/лечения скрытой АГ/СНЛ и неэффективного контроля АГ, особенно при использовании АOAD.

Перспективные области применения АOAD

В современных Российских рекомендациях [17, 27-29] в отличие от большинства международных рекомендаций методу АOAD не уделено внимания. В представленном обзоре авторы хотели бы обсудить особые клинические случаи, в которых использование АOAD весьма перспективно.

1. АOAD и резистентная АГ (рАГ)

В первую очередь метод актуален для пациентов с рАГ, т.е. получающих ≥ 3 препаратов, один из которых диуретик без достижения целевого уровня АД. Применение приборов АOAD за счет большей специфичности метода позволит оптимизировать работу врача с данной когортой пациентов. Следует ожидать рост доли пациентов с рАГ при использовании целевого уровня ОАД <130/80 мм рт.ст. Однако не стоит забывать, что именно у этих больных использование АOAD может помочь в выявлении псевдорезистентности. К тому же, более низкий целевой уровень АOAD для пациентов с рАГ позволит обеспечить более устойчивый уровень защиты органов-мишеней и профилактики ССО [30]. В субанализе исследования SPRINT сравнивали уже известные две тактики целевого САД <120 мм рт.ст. vs САД <140 мм рт.ст. у 1397 пациентов с рАГ и у 7698 без нее. Более интенсивная терапия вела к большему снижению крупных ССО у пациентов с рАГ с относительным риском =0,62 (95% ДИ: 0,40-0,96; p=0,03). Авторы обращают внимание, что у больных с рАГ ССО встречались более чем в половине случаев по сравнению с пациентами без рАГ, хотя пациентов, получавших ≥ 5 препаратов, было лишь 2% [31].

2. АOAD и отбор здоровых кандидатов-доноров почки для пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности

Как оказалось, АOAD крайне важно для отбора здоровых кандидатов-доноров почки, поскольку трансплантация является методом выбора для лечения больных с терминальной стадией почечной недостаточности [32]. В этом случае необходима информация о наличии скрытой АГ и ГБХ у достаточно благополучных по здоровью лиц, в т.ч. среди пожилых больных с контролируемой АГ без ПОМ. Логично ожидать, что снижение референсных уровней АД повысит чувствительность диагностики. Авторы одного исследования опубликовали [33] весьма интересный результат. Сначала исследователи использовали два референсных уровня ОАД — традиционный [23, 34] и новый [2], анализируя данные ОАД, полученные с помощью подготовленного медицинского персонала обычным способом, а именно, автоматическим осциллометрическим aneroidным сфигмоманометром, и АOAD, выполненные прибором ВpTRU в автоматическом режиме регистрации в отсутствие персонала. Для среднесуточных амбулаторных данных использовали два референсных уровня АД — традиционный [34] и новый [2]. Усредненные дневные результаты СМАД исследователи рассматривали как диагностический “золотой стандарт”. По данным среднесуточных значений СМАД среди 578 потенциальных доноров было диагностировано 16 vs 34% случаев АГ, согласно [23, 34] и [2]. СМАД в комбинации с ОАД или АOAD выявляло парадоксальный рост

доли лиц со скрытой АГ с 3 до 23%, согласно [23, 34] и [2], соответственно. Исследовали, основываясь на данных среднечасовых величин СМАД с использованием индекса Юдена (дающего равный вес ложноположительным и ложноотрицательным значениям и рассчитанный как чувствительность + специфичность — 1) с помощью ROC-кривых определили опытные референсные уровни для клинического АД. Для ОАД они составили <123/82 и <119/79 мм рт.ст. согласно [23, 34] и [2], соответственно. Для АООД этот уровень оказался ниже и был <120/77 и <116/76 мм рт.ст. согласно [23, 34] и [2], соответственно, фактически совпав с нормальным уровнем в популяции [2, 23, 34]. Авторы определили его как оптимальный. При его использовании доля скрытой АГ стала самой малочисленной и равной 2 и 4% в когорте, оцениваемой согласно [23, 34] и [2], соответственно. Фактически опытные пороговые значения позволили диагностически ориентироваться лишь на данные АООД, поскольку чувствительность метода выросла с 32 до 87%, и доля выявленной с его помощью стабильной АГ стала сопоставима с результатами среднечасовых СМАД [33].

Суммируя вышеизложенное, можно отметить следующее:

Важно указывать с помощью какого типа ОАД были получены результаты в клинических исследованиях и на практике. В противном случае любые выводы, основанные на измерениях без такой методической информации, вызывают сомнения [35].

Принимая во внимание (а) методологию выполнения ОАД в исследованиях и (б) возможность использования автоматических 3-кратных измерений в первичном медико-санитарном звене, метод А+ОАД представляется наиболее подходящим для широкого внедрения. Использование А—ОАД возможно в тех медицинских учреждениях, где его применение оправдано в повседневной оценке лиц с подозрением на АГ или контроле лечения у больных АГ.

Нельзя забывать, что в отдельных случаях результаты даже самых стандартизированных измерений А+ОАД и А—ОАД могут вводить в заблуждение. В подобных ситуациях должны быть проведены СМАД и СКАД [13]. Если амбулаторные методы недоступны, с диагностической целью необходимы неоднократные измерения ОАД на повторных визитах [2, 7, 13].

Литература/References:

1. Parati G, Lombardi C, Pengo M, et al. Current challenges for hypertension management: From better hypertension diagnosis to improved patients' adherence and blood pressure control. *Int J Cardiol.* 2021;331:262-9. doi:10.1016/j.ijcard.2021.01.070.
2. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA

Заключение

Технический прогресс позволил укрепить позиции ОАД, как метода, лежащего в основе диагностики АГ, оценки эффективности АГТ и динамического наблюдения за счет надежности измерений [3]. Стандартизация самой процедуры измерения ОАД стала возможной благодаря автоматизированному режиму регистрации АД в отсутствие медицинского персонала. Такой принцип измерения АД к клинике способствовал устранению некоторых источников ошибок измерения по сравнению с традиционным ОАД. Однако несмотря на простоту использования, валидность полученных результатов, характерных для АООД, его повсеместное внедрение в клиническую практику ограничено [5, 13]. Высокая стоимость, увеличение времени приема пациента на 15 мин, наличие отдельного помещения и неопределенность с референсными величинами большинстве национальных рекомендаций сдерживают диагностический потенциал и возможности АООД в контроле лечения [1]. Комплексное использование ОАД с амбулаторными методами, с появлением АООД, позволяет использовать единый пороговый уровень 130/80 мм рт.ст. Это способствует более тонкой классификации в диагностике и оценке эффективности лечения АГ [25]. Пациенты с результатами АООД в диапазоне 130-139/80-89 мм рт.ст., подтвержденными амбулаторными методами, приобретают статус больных стабильной АГ. Таким образом, АООД сокращает сроки принятия врачом решения о своевременном начале лечения АГ и его контроля. Проведение АООД особенно актуально для пациентов с рАГ с целью выявления псевдорезистентности, преодоления проблемы полипрагмазии в случае низкой приверженности к лечению АГ, а также у здоровых лиц, являющихся потенциальными кандидатами-донорами почки для больных с терминальной стадией болезней почек. Несмотря на имеющиеся преимущества, приборы для АООД требуют дополнительных ресурсов и пока еще малодоступны [1-4, 10]. Тем не менее, внедрение данного оборудования в практику врача и исследователя является важной задачей для преодоления проблем диагностики и контроля лечения АГ.

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

guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018;71:1269-324. doi:10.1161/HYP.0000000000000066.

3. Muntner P, Shimbo D, Carey RM, et al. on behalf of the American Heart Association Council on Hypertension; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Clinical Cardiology; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Measurement of blood pressure in humans: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2019;73:e35-66. doi:10.1161/HYP.000000000000087.
4. Myers MG. A Short History of Automated Office Blood Pressure — 15 Years to SPRINT. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18(8):721-4. doi:10.1111/jch.12820.
5. Stergiou G, Kyriakoulis K, Kollias A. Office blood pressure measurement types: Different methodology — Different clinical conclusions. *J Clin Hypertens*. 2018;20:1683-5. doi:10.1111/jch.13420.
6. Kallioinen N, Hill A, Mark S, et al. Sources of inaccuracy in the measurement of adult patients' resting blood pressure in clinical settings: a systematic review. *J Hypertens*. 2017;35:421-41. doi:10.1097/HJH.0000000000001197.
7. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
8. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines Hypertension. 2020;75:1334-57. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.
9. Giorgini P, Weder AB, Jackson EA, et al. A review of blood pressure measurement protocols among hypertension trials: implications for "evidence-based" clinical practice. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8:670-6. doi: 10.1016/j.jash.2014.07.024.
10. Stergiou G, Kollias A, Parati G, et al. Office Blood Pressure Measurement The Weak Cornerstone of Hypertension Diagnosis. *Hypertension*. 2018;71:813-5. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10850.
11. Johnson KC, Whelton PK, Cushman WC, et al. Blood pressure measurement in SPRINT (systolic blood pressure intervention trial). *Hypertension*. 2018;71:848-57. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10479.
12. Myers MG, Kaczorowski J, Paterson JM, et al. Thresholds for diagnosing hypertension based on automated office blood pressure measurements and cardiovascular risk. *Hypertension*. 2015;66:489-95. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05782.
13. Stergiou G, Palatini P, Parati G, et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2021;39:1293-302. doi:10.1097/HJH.0000000000002843.
14. Salvetti M, Paini A, Aggiusti C, et al. Unattended Versus Attended Blood Pressure Measurement Relationship with Preclinical Organ Damage. *Hypertension*. 2019;73:736-42. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12187.
15. Myers M G, Asmar R, Staessen JA. Office blood pressure measurement in the 21st century. *J ClinHypertens*. 2018;20:1104-7. doi:10.1111/jch.13276.
16. Gorbunov VM, Fedorova EY, Platonova EV. Multiple Modern Methods of Blood Pressure Measurement and the 2018 European Society of Hypertension Guidelines. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(1):126-32. (In Russ.) Горбунов В.М., Федорова Е.Ю., Платонова Е.В. Многообразие современных методов измерения артериального давления и Рекомендации Европейского общества гипертензии 2018 года. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(1):126-32. doi:10.20996/1819-6446-2020-02-10.
17. Chazova IE, ZhernakovaYuV on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6-31. (In Russ.) Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6-31. doi:10.26442/2075082X.2019.190179.
18. Umemura S, Arima H, Arima S, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2019). *Hypertens Res*. 2019;42:1235-481. doi:10.1038/s41440-019-0284-9.
19. Rabi D, McBrien K, Sapir-Pichhadze R, et al. Guidelines Hypertension Canada's 2020 Comprehensive Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. *Can J Cardiol*. 2020;36:596-624. doi:10.1016/j.cjca.2020.02.086.
20. Roerecke M, Kaczorowski J, Myers MG. Comparing Automated Office Blood Pressure Readings with Other Methods of Blood Pressure Measurement for Identifying Patients with Possible Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2019;179(3):351-62. doi:10.1001/jamainternmed.2018.6551.
21. Erina AM, Rotar OP, Solntsev VN, et al. Epidemiology of Arterial Hypertension in Russian Federation — Importance of Choice of Criteria of Diagnosis. *Kardiologiya*. 2019;59(6):5-11. (In Russ.) Ерина А.М., Ротарь О.П., Солнцев В.Н. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации — важность выбора критериев диагностики. Кардиология. 2019;59(6):5-11. doi:10.18087/cardio.2019.6.2595.
22. Karpov YA, Gorbunov VM, Logunova NA Triple fixed-dose combination in the treatment of hypertension: The results of the Russian observational study tricolor. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):4130. (In Russ.) Карпов Ю.А., Горбунов В.М., Логунова Н.А. от имени группы исследователей исследования ТРИКОЛОР. Применение тройной фиксированной комбинации в лечении артериальной гипертензии — возможность эффективного контроля артериального давления при использовании комбинированной антигипертензивной терапии: основные результаты Российского наблюдательного исследования ТРИКОЛОР. Российский кардиологический журнал. 2020;25(10):4130. doi:10.15829/1560-4071-2020-4130.
23. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42(6):1206-52. doi:10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2.
24. Pickering TG, Hall J, Appel LJ, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: Blood pressure measurement in humans — A statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on high blood pressure research. *Circulation*. 2005;111:697-716. doi:10.1161/01.CIR.0000154900.76284.F6.
25. Kario K. Global impact of 2017 American Heart Association/American College of cardiology hypertension guidelines. A perspective from Japan. *Circulation*. 2018;137:543-5. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032851.
26. Gorbunov VM, KarpovYuA, Platonova EV, et al. Twenty-four-hour and office blood pressure measurement in a comprehensive

- assessment of the effectiveness of 12-week therapy with a triple fixed-dose combination of amlodipine/indapamide/perindopril in hypertensive patients in actual clinical practice. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(5):4498. (In Russ.) Горбунов В. М., Карпов Ю. А., Платонова Е. В. и др. Суточное мониторирование и клиническое измерение артериального давления в комплексной оценке эффективности 12-недельной терапии тройной фиксированной комбинацией амлодипин/индапамид/периндоприл у пациентов с артериальной гипертензией в реальной клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2021;26(5):4498. doi:10.15829/1560-4071-2021-4498.
27. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Russian Society of Cardiology position paper on 2018 Guidelines of the European Society of Cardiology/European Society of Arterial Hypertension for the management of arterial hypertension. Russian Journal of Cardiology. 2018;(12):131-42. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В. и др. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов/Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018г. Российский кардиологический журнал. 2018;(12):131-42. doi:10.15829/1560-4071-2018-12-131-142.
28. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
29. Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, et al. Arterial hypertension and antihypertensive therapy in older patients. The agreed opinion of experts from the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians, the Antihypertensive League, the National Society for Preventive Cardiology. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2021;17(4):642-61. (In Russ.) Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Рунихина Н. К. и др. Артериальная гипертензия и антигипертензивная терапия у пациентов старших возрастных групп. Согласованное мнение экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров, Антигипертензивной Лиги, Национального общества профилактической кардиологии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(4):642-61. doi:10.20996/1819-6446-2021-07-01.
30. Hiremath S, Sapir-Pichhadze R, Nakhla M, et al. Hypertension Canada's 2020 Evidence Review and Guidelines for the Management of Resistant Hypertension. Can J Cardiol. 2020;36(5):625-34. doi:10.1016/j.cjca.2020.02.083. PMID: 32389336.
31. Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, et al.; SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med. 2015; 373:2103-16. doi:10.1056/NEJMoa1511939.
32. Poggio ED, Braun WE, Davis C. The science of Stewardship: due diligence for kidney donors and kidney function in living kidney donation-evaluation, determinants, and implications for outcomes. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4(10):1677-84. doi:10.2215/CJN.02740409.
33. Armanyous S, Yasushi O, Lioudis M, et al. Diagnostic performance of blood pressure measurement modalities in living kidney donor candidates. Clin J Am Soc Nephrol. 2019;14:738-46. doi:10.2215/CJN.02780218.
34. Nerenberg KA, Zarnke KB, Leung AA, et al. Hypertension Canada. Hypertension Canada's 2018 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. Can J Cardiol. 2018;34(5):506-25. doi:10.1016/j.cjca.2018.02.022.
35. Stergiou G, Parati G, McManus RJ, et al. Guidelines for blood pressure measurement: development over 30 years. J Clin Hypertens. 2018;20:1089-91. doi:10.1111/jch.13295.

Эффективная медикаментозная коррекция факторов риска у пациента с ишемической болезнью сердца. Клинический случай

Галявич А. С., Балеева Л. В., Галеева З. М., Сабирзянова А. А.

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Казань, Россия

Основой консервативного лечения стабильной ишемической болезни сердца являются устранение модифицируемых факторов риска и комплексная медикаментозная терапия артериальной гипертензии, сахарного диабета, дислипидемии. Показатели осведомленности, лечения и контроля этих показателей в России остаются низкими. В связи с этим в современных рекомендациях предлагается поэтапный персонализированный подход для достижения оптимального контроля факторов риска. Цель настоящей работы — продемонстрировать на примере клинического случая пациента с ишемической болезнью сердца, что коррекция терапии для достижения целевых показателей артериального давления, холестерина липопротеинов низкой плотности и гликированного гемоглобина, модификация образа жизни с отказом от курения, увеличением двигательной активности и снижением массы тела привели к улучшению коронарного кровообращения и устранению приступов стенокардии.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет, факторы риска, профилактика, клинический случай.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 10/02-2022

Рецензия получена 01/03-2022

Принята к публикации 11/04-2022



Для цитирования: Галявич А. С., Балеева Л. В., Галеева З. М., Сабирзянова А. А. Эффективная медикаментозная коррекция факторов риска у пациента с ишемической болезнью сердца. Клинический случай. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(8):3221. doi:10.15829/1728-8800-2022-3221. EDN WXVAUQ

Effective drug modification of risk factors in a patient with coronary artery disease: a case report

Galyavich A. S., Baleeva L. V., Galeeva Z. M., Sabirzyanova A. A.

Kazan State Medical University. Kazan, Russia

The basis of conservative treatment of stable coronary artery disease is the elimination of modifiable risk factors and complex drug therapy for hypertension, diabetes, and dyslipidemia. The rates of awareness, treatment and control of these parameters in Russia remain low. In this regard, current guidelines suggest a step-by-step personalized approach to achieve optimal risk factor control. The aim of this work was to demonstrate that the modification of therapy to achieve the targets of blood pressure, low-density lipoprotein cholesterol and glycated hemoglobin, lifestyle change with smoking cessation, increased physical activity and weight loss led to improvement of coronary circulation and elimination of angina episodes.

Keywords: coronary artery disease, hypertension, diabetes, risk factors, prevention, case report.

Galyavich A. S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Baleeva L. V.* ORCID: 0000-0002-7974-5894, Galeeva Z. M. ORCID: 0000-0002-9580-3695, Sabirzyanova A. A. ORCID: 0000-0002-2130-0593.

*Corresponding author: larisabaleeva151@gmail.com

Received: 10/02-2022

Revision Received: 01/03-2022

Accepted: 11/04-2022

For citation: Galyavich A. S., Baleeva L. V., Galeeva Z. M., Sabirzyanova A. A. Effective drug modification of risk factors in a patient with coronary artery disease: a case report. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(8):3221. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3221. EDN WXVAUQ

Relationships and Activities: none.

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВСА — внутренняя сонная артерия, ВТК — ветвь тупого края, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КАГ — коронарная ангиография, ЛЖ — левый желудочек, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ПКА — правая коронарная артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия, СД — сахарный диабет, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФР — факторы риска, ХС — холестерин, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, TIMI III — Thrombolysis in Myocardial Infarction.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: larisabaleeva151@gmail.com

Тел.: +7 (905) 314-35-45

[Галявич А. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Балеева Л. В.* — к.м.н., доцент кафедры, ORCID: 0000-0002-7974-5894, Галеева З. М. — к.м.н., доцент кафедры, ORCID: 0000-0002-9580-3695, Сабирзянова А. А. — ассистент кафедры, ORCID: 0000-0002-2130-0593].

Ключевые моменты**Что известно о предмете исследования?**

- Ишемическая болезнь сердца часто сопровождается артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа, которые в сочетании значительно ухудшают прогноз пациентов.
- Динамическое наблюдение и современная коррекция лечения позволяют достичь основных целевых показателей.

Что добавляют результаты исследования?

- Приверженность пациента лечению и выполнение рекомендаций по модификации образа жизни оказывают существенную поддержку в стремлении врачей в улучшении прогноза при сочетании ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа.

Key messages**What is already known about the subject?**

- Coronary artery disease is often accompanied by hypertension and type 2 diabetes, which, in combination, significantly worsen the prognosis of patients.
- Follow-up and modern correction of treatment allow achieving the main targets.

What might this study add?

- Patient adherence to treatment and following recommendations for lifestyle modification significantly improves the prognosis of patients with the combination of coronary artery disease, hypertension and type 2 diabetes.

Введение

Основой консервативного лечения стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) являются устранение модифицируемых факторов риска (ФР) и комплексная медикаментозная терапия артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), дислипидемии [1-3]. Результаты научных исследований демонстрируют возможность эффективного лечения и улучшения прогноза при сердечно-сосудистых заболеваниях, но у значительной части больных наблюдается низкая приверженность к лечению [4]. В повседневной практике врача недостаточное внимание уделяется таким вопросам, как предоставление индивидуальных рекомендаций для улучшения понимания пациентом целей профилактики, поощрение к изменению образа жизни и приверженность к медикаментозной терапии [5].

АГ является ведущим ФР ИБС [6]. У пациентов с АГ распространенность тех или иных форм ИБС составляет 67%. Несмотря на то, что антигипертензивную терапию получают ~70%, у >50% пациентов регистрируется артериальное давление (АД) $\geq 140/90$ мм рт.ст., что свидетельствует о неадекватности терапии [7]. Повышение АД негативно влияет на сосудистую стенку, способствуя возникновению и прогрессированию атеросклероза [8]. Снижение АД у больных ИБС само по себе может приводить к улучшению коронарного кровоснабжения, соответственно, и улучшению прогноза, что было подтверждено в многочисленных исследованиях [9].

Приводим клинический случай, подтверждающий данное положение.

Клинический случай

Пациент С., 60 лет, госпитализирован в клинику 01.04.2014г с признаками прогрессирующей

стенокардии. В анамнезе СД 2 типа с 2009г, с 2011г повышение АД до 210/100 мм рт.ст., без субъективных ощущений. Лечился нерегулярно. С 2013г стали беспокоить боли за грудиной при ходьбе на расстояние 200-300 м, которые купировались приемом нитратов. С 2014г боли за грудиной стали возникать при ходьбе через 20-30 м до 10-15 раз/сут. Курит с 16 лет по 10-12 сигарет/сут. Индекс курения — 26,4. Наследственность отягощена — мать пациента имеет СД 2 типа, перенесла мозговой инсульт.

Результаты обследования: рост 173 см, вес 108 кг, индекс массы тела (ИМТ) 36 кг/м², окружность талии 120 см. Тоны сердца ритмичные, ясные, шумы не выслушиваются. АД 175/90 мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 86 уд./мин. В легких дыхание везикулярное. Печень не пальпируется.

Основные лабораторные показатели крови пациента представлены в таблице 1.

Проведена коронарная ангиография (КАГ) 01.04.2014г: передняя нисходящая артерия (ПНА) — стеноз в проксимальном сегменте 60%; диагональная ветвь — стеноз в устье 80%, TIMI III (Thrombolysis in Myocardial Infarction); огибающая артерия — критический стеноз в среднем сегменте 80%, ветвь тупого края (ВТК) — стеноз 50%, TIMI III; правая коронарная артерия (ПКА) — стеноз в проксимальном сегменте 60%, в среднем сегменте хроническая окклюзия TIMI 0, выраженные межсистемные коллатерали из левой коронарной артерии.

Учитывая стабильное состояние пациента, редкие и полностью купируемые ангинозные приступы в ранние утренние часы, отсутствие динамики электрокардиограммы (ЭКГ) и повышения уровня сердечного тропонина с учетом данных КАГ, паци-

Таблица 1

Динамика лабораторных показателей пациента С.

Лабораторные показатели крови	2014г	2015г	2016г	2017г	2021г	Ед. изм.	Норма
Общий ХС	5,78	5,14	4,65	4,1	3,57	ммоль/л	3,6-5,2
ХС ЛНП	3	3,3	2,3	1,85	1,3	ммоль/л	1,6-3,4
ХС ЛВП	1,1	0,75	0,9	1,06	1,16	ммоль/л	0,78-1,82
Триглицериды	3,6	2,45	3,3	2,62	2,3	ммоль/л	0,45-1,8
Креатинин	124	128	120	126	111	мкмоль/л	71-115
СКФ	54	52	55	52	59	мл/мин	90-137
Калий	4,8	4,5	4,8	4,4	4,6	ммоль/л	3,5-5,1
Глюкоза	8,6	7,3	10,3	6,8	6,5	ммоль/л	3,6-6
HbA _{1c}	9	8,4	8,6	7,4	7,1	%	4,4-6
N-проМНУП	1258				526	пг/мл	0-125

Примечание: ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХС — холестерин, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, N-проМНУП — N-концевой фрагмент промозгового натрийуретического пептида.

Таблица 2

Лекарственное лечение пациента С. с 2014г

2014г	2015г	2016г	2017г
Метопролол 25 мг	Метопролол 50 мг	Метопролол 100 г	Метопролол 100 мг
Рамиприл 5 мг	Лизиноприл 10 мг	Лизиноприл 20 мг	Лизиноприл 20 мг
	Амлодипин 5 мг	Амлодипин 10 мг	Амлодипин 10 мг
Аторвастатин 20 мг	Аторвастатин 20 мг	Аторвастатин 40 мг	Аторвастатин 40 мг
АСК 100 мг	АСК 100 мг	АСК 100 мг	АСК 100 мг
Клопидогрел 75 мг	Клопидогрел 75 мг		
Гликлазид 30 мг	Гликлазид 120 мг	Гликлазид 120 мг	Метформин 2000 мг Дапаглифлозин 10 мг

Примечание: АСК — ацетилсалициловая кислота.

енту было рекомендовано коронарное шунтирование в плановом порядке.

Проведено ультразвуковое исследование экстракраниальных артерий: 70% стеноз левой внутренней сонной артерии (ВСА), 30% стеноз правой ВСА. Ангиография сонных артерий подтвердила наличие гемодинамически значимого стеноза ВСА до 75%.

В мае 2014г пациенту выполнено стентирование ВСА. В июле 2014г проведено маммаро-коронарное шунтирование ПНА и аортокоронарное шунтирование аутовеной ВТК и задней межжелудочковой артерии. Послеоперационный период протекал без осложнений. Лекарственная терапия пациента при выписке 2014г представлена в таблице 2.

В декабре 2014г у пациента возобновились боли за грудиной при ходьбе через 200-300 м, боль купировалась через 2 мин после приема нитроглицерина. Появилась одышка при подъеме на 2-3 этаж. АД повышалось до 180/100 мм рт.ст., чаще по утрам и сопровождалось сердцебиением, болью в грудной клетке.

В январе 2015г пациент был госпитализирован для уточнения состояния коронарных артерий

и шунтов. 13.01.2015г проведена мультиспиральная компьютерная томография-ангиография коронарных артерий и шунтов: признаки стенозирования ствола левой коронарной артерии — 40%, ПНА — 69%, огибающей артерии — 70%, ВТК — окклюзия, ПКА — окклюзия. Шунты маммаро-коронарный к ПНА, аортокоронарный к задней межжелудочковой артерии и аортокоронарный к ВТК проходимы.

После визуализации коронарных артерий пациенту была проведена стресс-эхокардиография (тредмил) 15.01.2015г — проба оказалась отрицательной.

Пациент был выписан с рекомендациями продолжить лекарственное лечение с изменением и усилением антигипертензивной терапии — увеличена доза метопролола до 50 мг, рамиприл заменен на лизиноприл 10 мг и добавлен амлодипин 5 мг (таблица 2).

Через 20 мес. (в сентябре 2016г) пациент был повторно госпитализирован с жалобами на небольшое ограничение повседневной активности и возникновение приступов стенокардии 1-2 раза/нед. при быстрой ходьбе, подъеме по лестнице, в холодную и ветреную погоду, а также эпизодические подъемы АД до 150/90 мм рт.ст.

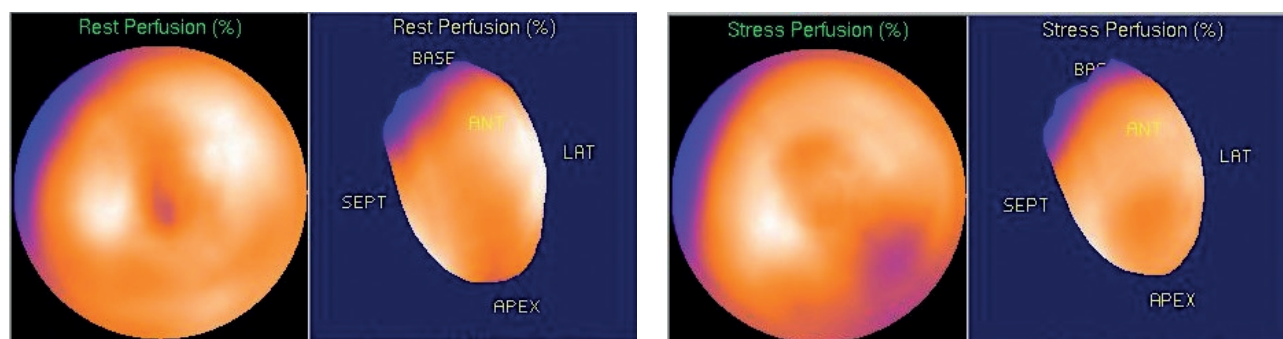


Рис. 1 Перфузионная сцинтиграмма миокарда пациента С., сентябрь 2016г: (А) в покое, слабовыраженное нарушение перфузии миокарда ЛЖ передневерхушечного и нижнебокового сегментов; (Б) при нагрузке, объем преходящей гипоперфузии нижнебоковых сегментов ЛЖ составил 11%.

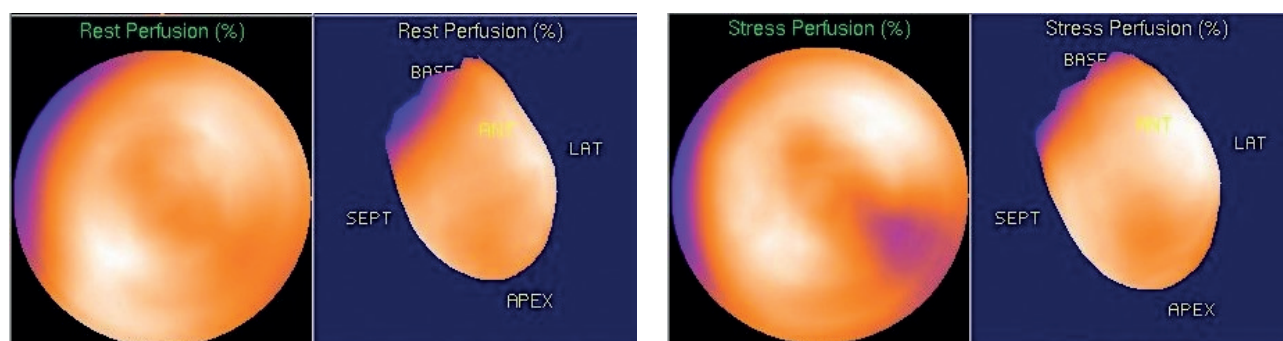


Рис. 2 Перфузионная сцинтиграмма миокарда пациента С., октябрь 2017г: (А) в покое, слабовыраженное снижение объема перфузии миокарда ЛЖ в области вершины и нижнебоковых сегментов; (Б) при нагрузке, объем преходящей гипоперфузии нижнебоковых сегментов миокарда ЛЖ составил 7%.

ЭКГ от 12.09.2016г: ритм синусовый, ЧСС 66 уд./мин, вертикальное положение электрической оси сердца. PQ — 0,19 с, QRS — 0,10 с, QT — 0,39 с.

Лабораторные данные от 2016г: общий анализ крови, общий анализ мочи и альбуминурия в пределах нормальных значений. В динамике с 2014г у пациента несколько снизились показатели общего холестерина (ХС) и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), скорость клубочковой фильтрации осталась на прежнем уровне (таблица 1).

Рентгенография органов грудной клетки от 12.09.2016г: легкие без очаговых и инфильтративных изменений. Сердце: границы расширены. Кардио-торакальный индекс 53% (норма не >50%).

Эхокардиография от 13.09.2016г: фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) — 55%; индекс массы миокарда ЛЖ — 118 г/м² (норма до 115). Признаки диастолической дисфункции ЛЖ.

Ультразвуковое исследование почек и надпочечников от 14.09.2016г: патологии не выявлено.

Ультразвуковое исследование артерий почек от 14.09.2016г: гемодинамических нарушений не выявлено.

С целью оценки функциональной способности шунтов пациенту была проведена перфузионная

сцинтиграфия миокарда: 15.09.2016г исследование в состоянии покоя — слабовыраженное нарушение перфузии миокарда ЛЖ передневерхушечного и нижнебокового сегментов (рисунок 1 А). Умеренный гипокинез нижних сегментов. Выраженная гипертрофия ЛЖ. ФВ ЛЖ 53% (норма 50-64%); 16.09.2016г исследование при нагрузке: умеренно выраженная ишемия миокарда нижнебоковых сегментов ЛЖ. Объем преходящей гипоперфузии — 11% (рисунок 1 Б). ФВ ЛЖ — 61%. Нагрузка прекращена на 7 мин, на ступени мощностью 100 Вт в связи с выраженным подъемом АД до 255/87 мм рт.ст., жалобами на одышку; ЧСС — 114 уд./мин; на ЭКГ на максимальной ступени нагрузки — депрессия сегмента ST до 0,9-1,0 мм в отведениях III, aVF, V5-V6.

Учитывая умеренные изменения по сцинтиграфии миокарда, окклюзию дистального сегмента ПКА по КАГ, невозможность выполнения чрескожного коронарного вмешательства на ПКА, положительный эффект от медикаментозной терапии, было решено воздержаться от проведения КАГ и продолжить проводимую консервативную терапию с усилением антиангинальной, антигипертензивной и гиполипидемической терапии — мето-



Рис. 3 Хронология состояния и клинические проявления пациента С.

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ЛНП — липопротеины низкой плотности, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФК — функциональный класс, ХС — холестерин.

пролол 100 мг, лизиноприл 20 мг, амлодипин 10 мг, аторвастатин 40 мг. Лекарственная терапия, назначенная при выписке в 2016г, представлена в таблице 2.

Диагноз: ИБС: Стенокардия напряжения II функциональный класс (ФК). КАГ в 2014г. Шунтирование коронарных артерий в 2014г. Выраженный кальциноз коронарных артерий (по мультиспиральной компьютерной томографии в 2015г). Гипертоническая болезнь III стадии. Гипертрофия миокарда ЛЖ. Атеросклероз брахиоцефальных артерий. Стентирование левой ВСА в 2014г. Дислипидемия. Риск 4. Хроническая сердечная недостаточность I, ФК II. СД 2 типа. Индивидуальный целевой уровень HbA_{1c} < 8%. Диабетическая нефропатия. Хроническая болезнь почек 3а стадии, A1. Ожирение 2 ст.

В связи с жалобами на боли за грудиной 1-2 раза/мес. при выполнении интенсивной физической нагрузки пациент был госпитализирован повторно 11.10.2017г. При осмотре АД 132/82 мм рт.ст., ЧСС 64 уд./мин.

Проведена повторная перфузионная сцинтиграфия миокарда: 16.10.2017г исследование в состоянии покоя — слабовыраженное снижение объема перфузии миокарда ЛЖ в области верхушки и нижнебоковых сегментов (рисунок 2 А). На перфузионной сцинтиграфии миокарда после нагрузочной пробы от 17.10.2017г — объем переходящей гипоперфузии в проекции нижнебоковых сегментов составил 7% (рисунок 2 Б). ФВ ЛЖ — 63%. Нагрузка прекращена через 7 мин 40 сек, на ступени мощ-

ностью 125 Вт в связи с подъемом АД до 242/104 мм рт.ст., жалобы на одышку, слабые сжимающие боли за грудиной; ЧСС — 115 уд./мин, на ЭКГ на максимальной ступени нагрузки — депрессия сегмента ST до 0,6-1,0 мм в отв. III, aVF. Относительно сцинтиграфии миокарда от 2016г произошло уменьшение зоны стресс-индуцированной ишемии миокарда нижнебоковых сегментов ЛЖ, положительная динамика в проекции переднебоковых сегментов.

С учетом полученных результатов пациенту рекомендовано при выписке в 2017г продолжить медикаментозную терапию. Изменения коснулись терапии СД — назначены метформин и дапаглифлозин (таблица 2).

С 2018г пациент бросил курить, постепенно перешел на низкокалорийную диету, начал ходить пешком 3-4 км в день.

Амбулаторный прием пациента 19.01.2021г. Боли за грудиной и одышка возникают только при быстрой ходьбе на расстоянии 4-5 км, при обычной физической нагрузке жалоб нет. Снизилась масса тела пациента на 9 кг, ИМТ составил 33 кг/м². АД 128/76 мм рт.ст., ЧСС 68 уд./мин.

В динамике уровни ХС ЛНП и HbA_{1c} достигли «целевых значений», снизился уровень N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (таблица 1).

Проведена эхокардиография 19.01.2021г: ФВ ЛЖ увеличилась до 60%; индекс массы миокарда ЛЖ снизился до значения 101,4 г/м² (показатель в норме).

Временная шкала

Хронология состояния и клинические проявления пациента С. представлены на рисунке 3.

Обсуждение

Данный клинический случай характеризуется следующими особенностями диагностики, лечения и течения заболевания на протяжении семи лет наблюдения.

Возникновение СД 2 типа в 55 лет и присоединение АГ через 2 года, по-видимому, привели к быстрому прогрессированию системного атеросклероза с поражением артерий двух сосудистых бассейнов — коронарного и брахиоцефального. Выраженность атеросклеротического поражения артерий потребовала хирургического вмешательства на экстракраниальных и коронарных артериях.

Дальнейшее течение ИБС характеризовалось частыми обострениями с госпитализацией в специализированную клинику. Тщательное инструментальное и лабораторное обследование способствовали своевременной коррекции лечения в соответствии с субъективными ощущениями пациента и объективной динамикой его показателей.

Перфузионная сцинтиграфия миокарда, как один из информативных инструментальных методов визуализации сердца, проводилась повторно и ее результаты послужили основой оценки эффективности проводимого лечения.

Другой высокоинформативный метод визуализации коронарных артерий — мультиспиральная компьютерная томография в ангиорежиме — была применена для оценки проходимости шунтов.

Несмотря на проведенную реваскуляризацию миокарда с наложением шунтов к ПКА и левой коронарным артериям, у пациента сохранялись симптомы стенокардии. Неэффективный контроль АГ (недостижение целевого уровня АД) увеличивал коронарную недостаточность, что привело в итоге к применению тройной комбинации антигипертензивных средств (ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокатора и антагониста кальция) в максимальных дозировках. Уменьшение зоны стресс-индуцированной ишемии миокарда при повторной перфузионной сцинтиграфии миокарда подтвердило эффективность подобранного консервативного лечения антиишемическими и антигипертензивными средствами.

Длительное регулярное лечение привело к уменьшению гипертрофии ЛЖ и улучшению его сократительной функции, уменьшению выраженности сердечной недостаточности, что подтвердилось снижением уровня натрийуретического пептида.

Регулярные советы по здоровому образу жизни способствовали отказу от табакокурения, увеличению физической активности и повышению привер-

женности к здоровому питанию. Наблюдалась положительная динамика в снижении ИМТ.

Проводилась коррекция липидного обмена аторвастатином в средней дозировке, постепенно удалось снизить уровень ХС ЛНП до 1,3 ммоль/л.

Учитывая роль СД в прогрессировании атеросклероза, была проведена адекватная коррекция углеводного обмена. Применяя эффективные сахароснижающие лекарства, уровень HbA_{1c} удалось снизить до целевого.

У пациента с ИБС и СД достижение целевых уровней АД, ХС ЛНП, уровня HbA_{1c} происходило постепенно, что не противоречит современным рекомендациям по кардиоваскулярной профилактике, где сегодня предлагается поэтапный подход к контролю ФР и зависит от сопутствующих заболеваний, ожидаемой пользы и предпочтений пациента [10].

Современные научные данные показывают высокую эффективность консервативной стратегии. У пациентов с хронической ИБС даже без инвазивного вмешательства на коронарных артериях прогноз не ухудшается, если пациент находится на оптимальной медикаментозной терапии, проводится модификации ФР и достигаются целевые показатели АД, липидного профиля и гликемии [11, 12].

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует, с одной стороны, сложность лечения ИБС в сочетании с СД и АГ, а с другой — показывает необходимость модификации ФР и возможности эффективного консервативного лечения хронического коронарного синдрома при тщательном анализе лабораторных и инструментальных показателей. Выбор адекватных лекарственных средств в сочетании с комплексом немедикаментозных методов воздействия (снижение массы тела, отказ от курения, достаточная физическая активность) привели к снижению АД до целевого уровня, что способствовало уменьшению проявлений хронической коронарной недостаточности.

Прогноз для пациента представляется благоприятным в связи с эффективной коррекцией ФР. На рисунке 3 отражена хронология состояния и клинические проявления у пациента С.

Информированное согласие

От пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая, на использование медицинских данных в научных целях (дата подписания 24.01.2021).

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

Литература/References

1. 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 (РКО). Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/291560-4071-2020-4076.
2. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
3. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Clinical guidelines. Diabetes mellitus type 2 in adults. Diabetes mellitus. 2020;23(2S):4-102. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Сахарный диабет. 2020;23(2S):4-102. doi:10.14341/DM12507.
4. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;(6):7-122. (In Russ.) Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
5. Wandell PE, de Waard AM, Holzmann MJ, et al. Barriers and facilitators among health professionals in primary care to prevention of cardiometabolic diseases: A systematic review. Fam Pract. 2018;35:383-98. doi:10.1093/fampra/cmx137.
6. Chazova IE, Zhernakova YuV on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2019;16(1):6-31. (In Russ.) Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6-31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179.
7. Shalnova SA, Deev AD, Karpov YuA. Arterial hypertension and coronary heart disease in real-world cardiology practice. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2006;5(2):73-80. (In Russ.) Шальнова С.А., Деев А.Д., Карпов Ю.А. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца в реальной практике врача-кардиолога. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006;5(2):73-80.
8. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. Lancet. 1990;335:827-38. doi:10.1016/0140-6736(90)90944-z.
9. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2007;25(6):1105-87. doi:10.1097/HJH.0b013e3281fc975a.
10. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42:3227-337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
11. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Design and rationale of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive DruG Evaluation (COURAGE) trial: Veterans Affairs Cooperative Studies Program no. 424. Am Heart J. 2006;151:11739. doi:10.1016/j.amjcard.2007.07.035.
12. Reynolds HR, Shaw LJ, Min JK, et al. Outcomes in the ISCHEMIA Trial Based on Coronary Artery Disease and Ischemia Severity. Circulation. 2021;144:1024-38. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049755.

Физиологические и патофизиологические аспекты краткосрочной адаптации человека к условиям среднегорья

Киселев А. Р.¹, Араблинский Н. А.¹, Миронов С. А.¹, Уметов М. А.², Бернс С. А.¹, Явелов И. С.¹, Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. Москва; ²ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова». Нальчик, Россия

В обзоре представлены современные данные о физиологических и патофизиологических аспектах краткосрочной адаптации организма здоровых лиц и пациентов с различными хроническими заболеваниями к условиям среднегорья. В отличие от острой горной болезни, развивающейся при восхождении на ≥ 3000 м над уровнем моря, физиологические аспекты адаптации человека к подъему на высоты до 2000–2500 м остаются недостаточно изученными. Однако именно эти высоты являются самыми посещаемыми среди туристов как в организованных группах, так и индивидуально.

Ключевые слова: среднегорье, горная болезнь, горный туризм, хронические неинфекционные заболевания.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 02/06-2022

Рецензия получена 14/06-2022

Принята к публикации 18/07-2022



Для цитирования: Киселев А. Р., Араблинский Н. А., Миронов С. А., Уметов М. А., Бернс С. А., Явелов И. С., Драпкина О. М. Физиологические и патофизиологические аспекты краткосрочной адаптации человека к условиям среднегорья. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(8):3306. doi:10.15829/1728-8800-2022-3306. EDN TZVWBQ

Physiological and pathophysiological aspects of short-term middle-altitude adaptation in humans

Kiselev A. R.¹, Arablinsky N. A.¹, Mironov S. A.¹, Umetov M. A.², Berns S. A.¹, Yavelov I. S.¹, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Kh. M. Berbekov Kabardino-Balkarian State University. Nalchik, Russia

The review presents up-to-date information on the physiological and pathophysiological aspects of short-term middle-altitude adaptation in healthy individuals and patients with various chronic diseases. Unlike acute mountain sickness, which develops going to ≥ 3000 m, the physiological aspects of human adaptation to 2000–2500 m remain insufficiently studied. However, these altitudes are the most visited among tourist groups and individually.

Keywords: middle altitudes, mountain sickness, mountain tourism, noncommunicable diseases.

Relationships and Activities: none.

Kiselev A. R.* ORCID: 0000-0003-3967-3950, Arablinsky N. A. ORCID: 0000-0002-7294-7274, Mironov S. A. ORCID: 0000-0001-8571-3285, Umetov M. A. ORCID: 0000-0001-6575-3159, Berns S. A. ORCID: 0000-

0003-1002-1895, Yavelov I. S. ORCID: 0000-0003-2816-1183, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
kiselev@gnicpm.ru

Received: 02/06-2022

Revision Received: 14/06-2022

Accepted: 18/07-2022

For citation: Kiselev A. R., Arablinsky N. A., Mironov S. A., Umetov M. A., Berns S. A., Yavelov I. S., Drapkina O. M. Physiological and pathophysiological aspects of short-term middle-altitude adaptation in humans. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(8):3306. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3306. EDN TZVWBQ

АД — артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЧСС — частота сердечных сокращений.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: kiselev@gnicpm.ru

Тел.: +7 (906) 312-22-55

[Киселев А. Р.* — д.м.н., доцент, руководитель центра координации фундаментальной научной деятельности, ORCID: 0000-0003-3967-3950, Араблинский Н. А. — клинический ординатор, ORCID: 0000-0002-7294-7274, Миронов С. А. — к.м.н., с.н.с. центра координации фундаментальной научной деятельности, ORCID: 0000-0001-8571-3285, Уметов М. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0001-6575-3159, Бернс С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела изучения патогенетических аспектов старения, ORCID: 0000-0003-1002-1895, Явелов И. С. — д.м.н., доцент, руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, ORCID: 0000-0003-2816-1183, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Ключевые моменты**Что известно о предмете исследования?**

- Адаптация человека к пребыванию в горной местности — сложный физиологический процесс, зависящий от многих факторов.

Что добавляют результаты исследования?

- Уже на уровне среднегорья снижение парциального давления кислорода в воздухе может сопровождаться срывом процессов адаптации и негативно влиять на здоровье человека.
- Возможности краткосрочной адаптации человека к условиям среднегорья зависят от половозрастных и конституциональных особенностей, наличия хронических заболеваний.
- Пациенты с хроническими заболеваниями даже при краткосрочном пребывании в условиях среднегорья подвергаются повышенному риску развития осложнений со стороны различных органов и систем.

Key messages**What is already known about the subject?**

- Adaptation of a person to mountain conditions is a complex physiological process that depends on many factors.

What might this study add?

- Already at middle-altitude level, the decrease in the partial pressure of oxygen can be accompanied by a breakdown in adaptation processes and adversely affect human health.
- Possibilities of short-term middle-altitude adaptation depend on sex, age and constitutional characteristics, and noncommunicable diseases.
- Patients with noncommunicable diseases, even with a short stay in middle-altitude conditions, are at an increased risk of various complications.

Введение

Адаптация организма человека к пребыванию в горной местности — сложный физиологический процесс, который зависит от многих факторов [1, 2]. В некоторых этнических группах, исторически проживающих в горных условиях (например, коренное население Тибета), адаптационные процессы имеют эволюционно-генетический характер [3]. В частности, геномные исследования среди представителей данной этнической группы выявили специфичные гаплотипы генов *EGLN1*, *PPARA* и *EPAS1*, участвующих в регуляции эритропоэза [4, 5]. В случаях, когда длительность пребывания этноса в высокогорье недостаточна для эволюции механизмов адаптации на геномном уровне (например, коренное население Анд), активируются процессы долгосрочной адаптации, сходные с таковыми у лиц, недавно поселившихся в высокогорье [1, 6, 7]. Необходимо отметить, что сходные процессы эволюционной адаптации наблюдаются и у коренных народов, населяющих среднегорья, пример, Алтай и Кыргызстана [8–10]. При краткосрочном пребывании человека в горной местности нагрузка на физиологические процессы в организме более выражена [11], зачастую приводя к срыву адаптации в высокогорьях [12]. Физиология и патофизиология процессов в организме в условиях высокогорья достаточно подробно описана [2, 13–18]. Острая горная болезнь, как разновидность высотной болезни, является довольно изученным вопросом современной медицины. Разработано множество практических рекомендаций по допуску и подготовке начинающих альпинистов, альпинистов-профессионалов к экстремальным восхождениям, а также протоколов профилактики развития

и лечения патологических состояний, вызванных высокогорной гипоксией и низким атмосферным давлением, у обычных туристов и отдельных категорий служащих [17–26]. Важно учитывать зависимость степени гипоксии у туристов не только от высоты над уровнем моря, но и от географической зоны посещаемой горной местности. В частности, известно, что у многих неподготовленных людей симптомы острой горной болезни в горах Камчатки возникают уже на высоте 1500 м над уровнем моря, на Кавказе — 3000–3500 м, а на Памире — 4500 м [27].

В отличие от острой горной болезни, развивающейся в большинстве случаев при восхождении на ≥ 3000 м над уровнем моря, физиологические аспекты адаптации человека к подъему в предгорья и на средние высоты (до 2000–2500 м) остаются малоизученным вопросом. Однако именно эти высоты являются самыми посещаемыми обычными туристами как в организованных группах, так и индивидуально. Особенно вышеуказанная проблема актуальна применительно к туристам среднего и пожилого возраста. При этом отсутствуют какие-либо систематизированные данные и рекомендации по посещению предгорья и среднегорья людьми, проживающими на равнинах, возможным ограничениям и рискам, ассоциированным с их состоянием здоровья. Конечно, необходимо отметить наличие ограниченного количества публикаций с рекомендациями по методам коррекции нежелательных влияний на состояние здоровья в условиях среднегорья у отдельных категорий лиц (в частности, военнослужащих) [28], однако это не снижает актуальности проблемы в целом.

Поэтому целью данного обзора является систематизация современных публикаций на тему особенностей адаптации организма практически здорового человека в условиях средних высот (предгорий и среднегорья), а также влияние пребывания в условиях средних высот на лиц с различными хроническими заболеваниями.

Материал и методы

Проведен поиск литературных источников и анализ публикаций в базах данных PubMed, Medline, Scopus, Web of Science и E-Library с использованием следующих ключевых слов и их комбинаций: “среднегорье”, “предгорья”, “горная болезнь”, “горный туризм”, “хронические неинфекционные заболевания”, “адаптация”, “акклиматизация”. Глубина поиска составила >25 лет, начиная с 1996г. Дополнительно в обзор включены отдельные архивные публикации (ранее 1996г), имеющие принципиальную научную значимость.

Результаты

Известно, что увеличение высоты над уровнем моря приводит к снижению парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе и артериальной крови, а также уровня сатурации крови [16, 29]. При этом даже при подъеме на высоту 2000 м сатурация крови у здоровых лиц снижается, в среднем, до 96%, а при занятиях физическими упражнениями — до 89%, что значимо ниже, чем на уровне моря (~99%) [30]. Дальнейший подъем до 2800 м снижает сатурацию крови, в среднем, до 91% [31]. Следствием этого является гипоксия, которая компенсируется за счет различных кратко- и долгосрочных адаптационных процессов. Люди значительно различаются по своей способности к акклиматизации, что обусловлено определенными генетическими факторами, включая факторы, индуцируемые гипоксией. В норме здоровые люди адаптируются достаточно быстро и без существенного ухудшения общего самочувствия [32], однако у некоторых временно возникают симптомы острой горной болезни различной степени выраженности, а небольшой доле лиц не удается полностью акклиматизироваться даже в течение нескольких недель.

В рамках краткосрочной адаптации к окружающим условиям гипоксии со стороны дыхательной системы следует отметить учащение и углубление дыхания [33]. Вследствие этого происходит интенсификация легочного кровообращения с повышением перфузионного давления в легких, а также повышение проницаемости альвеолярно-капиллярных мембран легких. Данный процесс стимулируется каротидными рецепторными зонами посредством передачи сигнала дыхательному центру продолговатого мозга в ответ на снижение парциального давления кислорода в артериальной крови [34–36]. Гипокапния на фоне гипервентиляции легких вызывает алкалоз крови, который

оказывает подавляющий эффект на дыхательный центр и ограничивает дальнейшее увеличение вентиляции [37]. Однако для компенсации алкалоза в течение 1–2 сут. после подъема на высоту почки выделяют бикарбонат, снижая рН крови до нормы и обуславливая устранение тормозящего эффекта алкалоза на дыхательный центр с последующим усилением вентиляции легких. По мере устранения тормозящего эффекта алкалоза, вентиляция легких увеличивается. Медленно возрастая, вентиляция достигает максимума только через 4–7 сут. пребывания на одной и той же высоте. Концентрация бикарбоната в плазме крови продолжает снижаться, а вентиляция — увеличиваться с каждым последующим повышением высоты над уровнем моря. Для людей с более низкой сатурацией крови на высоте характерны более высокие значения уровня бикарбоната в сыворотке крови. Вопросы о возможности почек ограничивать способность человека к акклиматизации или о том, что наблюдаемый эффект связан только с недостаточностью дыхательной функции, остаются неясными [38].

Говоря об адаптационных механизмах со стороны крови — основного транспортного носителя кислорода к периферическим тканям, следует упомянуть о мобилизации эритроцитов из депо (селезенки) [39].

Адаптационные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы при подъеме здорового взрослого человека в гору заключаются в повышении симпатической активности вегетативной нервной системы в ответ на генерализованную гипоксию с последующим умеренным увеличением артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), минутного объема крови и венозного тонуса. При этом ударный объем сердца снижается из-за уменьшения объема плазмы, снижающегося, в среднем, на 12% в течение первых суток в результате бикарбонатного диуреза, перемещения жидкости из внутрисосудистого пространства и подавления секреции альдостерона [40, 41]. В состоянии покоя ЧСС возвращается к значениям, близким к таковым на уровне моря, после акклиматизации, за исключением экстремально больших высот. Уровень же максимальной частоты ритма сердца при нагрузке лимитируется снижением сатурации крови. На персональном уровне срыва возможностей к акклиматизации максимальная ЧСС и ее уровень в покое сближаются, что, однако, наблюдается обычно только в высокогорье. Важно отметить, что механизмы саморегуляции мозгового кровотока способны обеспечить достаточный уровень метаболизма тканей мозга в условиях умеренной гипоксии, при условии адекватной функции дыхания и системного кровотока [42–44]. Наблюдаемые при адаптации к условиям среднегорья функциональные изменения мозгового кровотока,

по данным ряда авторов, проявляются в виде левополушарного доминирования с десинхронизацией связей мозгового кровотока с нейрональной активностью коры головного мозга, однако впоследствии межполушарная симметрия и нейро-гемодинамические связи практически восстанавливаются [45].

Подчеркивается индивидуальность “стратегии адаптации” у каждого человека к условиям среднегорья, что ранее было показано на примере молодых спортсменов [39, 46–48]. Показано, что способность организма к эффективной краткосрочной высотной адаптации — акклиматизации напрямую зависит от его исходной тренированности и пола (в частности, женщины-спортсменки характеризуются большей устойчивостью обменных процессов и лучшей переносимостью физических нагрузок в условиях адаптации к среднегорью) [49]. При этом акклиматизацию к среднегорью можно облегчить путем различных программ тренировок (например, дыхательная гимнастика, гипоксическая тренировка, физические нагрузки и др.), что активно используется в спортивной медицине [49–56].

Обсуждая долгосрочную адаптацию системы кровообращения к горной гипоксии, можно упомянуть об исследовании, в котором было установлено, что снижение АД во время тилт-теста у лиц с хронической горной болезнью значимо менее выражено, чем у лиц, проживающих на уровне моря [57]. Авторы связывают данные результаты с вазоконстрикторными адаптационными реакциями, а также с большим объемом внутриклеточного депозита жидкости у лиц, пребывающих на средних высотах.

Одним из первых негативных эффектов, сопутствующих подъему здорового человека в гору на подъемнике, является появление электрической гетерогенности миокарда, проявляющейся в виде гиперстимуляции β -адренорецепторов и повышением эктопической активности миокарда. Показана [58] прямая зависимость между высотой (898–1764–2632 м над уровнем моря), на которую поднимается здоровый человек, и количеством желудочковых экстрасистол: на высоте 1764 м их количество за 10 мин обследования увеличивается в 4 раза по сравнению с исходным уровнем 898 метров, на высоте 2632 м — в 7 раз, со снижением до прежних значений при спуске на подъемнике обратно. При этом наджелудочковая эктопическая активность в процессе подъема-спуска на высоту значимо не изменяется.

В другом, более расширенном исследовании, изучалось суточное число желудочковых и наджелудочковых экстрасистол у здоровых лиц старшего возраста, измеренное на разных высотах с помощью Холтеровского мониторирования электрокардиограммы. Было выявлено, что на высоте 200 м над уровнем моря наджелудочковые экстрасистолы встречались гораздо чаще желудочковых, но на высоте 1350 м их количество становилось сопоставимым за

счет усиления желудочковой эктопической активности [59]. У здоровых лиц при нахождении на средних высотах именно желудочковая эктопия может быть объяснена наблюдающимся значимым увеличением электрокардиографических параметров, характеризующих реполяризацию левого желудочка (интервал Тр-е, отношение Тр-е/QT и QTc) [60].

Наряду с увеличением наджелудочковой и желудочковой эктопической активности в качестве ответа на генерализованную гипоксию происходит вазоконстрикция сосудов большого круга кровообращения, приводящая к повышению системного АД. Было показано [61], что во время 10-дневного пешего маршрута на высотах 2000–3000 м происходит повышение как систолического (максимально до 190 мм рт.ст.), так и диастолического (максимально до 119 мм рт.ст.) АД. Наиболее резкое повышение среднего АД во время подъема наблюдалось у лиц с повышенной массой тела (индекс массы тела (ИМТ) >25 кг/м²), а также имеющих артериальную гипертензию, несмотря на исходно эффективную антигипертензивную терапию с достижением целевых значений АД. Несмотря на это, каких-либо жизнеугрожающих сердечно-сосудистых осложнений у всех участников исследования зарегистрировано не было, что позволяет считать хайкинг безопасным видом активности как для здоровых, так и имеющих повышенный сердечно-сосудистый риск лиц. Схожие результаты были представлены в другом исследовании, по данным которого также отмечалось значимое улучшение общего состояния у мультиморбидных пациентов на фоне 3-недельных пеших туров в условиях высоты 1700 м [62].

По данным другого интересного исследования [63] было показано, что 3-недельное пребывание лиц с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (ИМТ >25 кг/м², наличие артериальной гипертензии, дислипидемии, гиперурикемии и нарушенной толерантности к глюкозе) на высоте 1700 м над уровнем моря является таким же безопасным, как и пребывание на высотах до 300 м. Единственное различие в группах было отмечено в качестве сна: согласно субъективным оценкам участников исследования, качество сна на средних высотах в начале отпуска было ниже, чем у лиц, отдохнувших на уровне моря. Однако в последующем значимых различий по данному показателю выявлено не было. Также было показано, что чем выше был уровень физической активности, независимо от высоты пребывания, тем лучше был отсроченный результат (7 нед. после окончания отпуска) в части продолжения физической активности в условиях возвращения на работу.

Продолжая тему расстройств сна на средних высотах, следует упомянуть о выявленной ранее прямой связи между наличием расстройств дыхания в виде ночного апноэ-гипопноэ по данным

полисомнографии и повышением уровня 8-изо простагландина F2- α в крови (маркер окислительного стресса и антиоксидантного статуса) у лиц с преклинической стадией развития горной болезни [64]. Руководствуясь полученными результатами, авторы выносят на обсуждение рекомендацию о назначении антиоксидантных препаратов с целью устранения ночной гипоксии, а также гипотезу о способности данных препаратов замедлять или даже предотвращать развитие горной болезни у молодых здоровых лиц без легочной патологии, впервые оказавшихся в горах.

Нельзя обойти стороной и вопрос увеличения доли лиц с избыточной массой тела и ожирением среди туристов, посещающих горную местность. Показано [65], правда, для условий высокогорья, что частота развития горной болезни у нетренированных лиц с ИМТ >25 кг/м² значительно выше таковой у сопоставимых лиц с нормальной массой тела. Авторы связывают данный эффект с недостаточностью дыхательных мышц, снижением податливости грудной клетки, снижением амплитуды движения диафрагмы, а также хроническим воспалением стенок артериол и капилляров на фоне воздействия различных цитокинов, продуцируемых при ожирении. При длительном нахождении в условиях гор гипоксия, усугубляемая наличием ожирения, приводит к различным эффектам в виде расстройств сна, резких эпизодов десатурации на фоне синдрома обструктивного апноэ сна в ночное время, что приводит к еще большей продукции провоспалительных цитокинов (в частности, интерлейкина-6) и развитию в ответ на это легочной гипертензии.

В целом, акклиматизация к среднегорью у пациентов с ССЗ сопровождается возрастанием симпатического ответа на умеренную физическую нагрузку, в отличие от здоровых лиц, у которых симпатическая реактивность снижается [66].

Патология органов дыхания встречается в популяции реже ССЗ, но вносит не менее значимый вклад в здоровье человека и популяции в целом. В связи с этим крайне важно разобраться, насколько пребывание на средних высотах в условиях гипоксии пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмой является безопасным и полезным для здоровья. Может показаться очевидным, что пребывание лиц с патологией респираторной системы сопровождается ухудшением дыхательной функции.

Генерализованный вазоспазм, в т.ч. сосудов малого круга кровообращения, в ответ на гипоксию приводит к повышению систолического давления в легочной артерии и диастолической дисфункции правого желудочка за счет повышения его постнагрузки [67]. Данные изменения могут спровоцировать уменьшение давления в левых отделах сердца

и привести к снижению адаптационных возможностей левого желудочка (в частности, ударного объема), что носит наиболее выраженный характер у лиц с ССЗ и бронхолегочными заболеваниями, приводя к ухудшению переносимости физических нагрузок и ухудшению общего самочувствия.

Учитывая наличие у пациентов с ХОБЛ автономной дисрегуляции АД за счет гипоксии, а также повышение сердечно-сосудистого риска за счет наличия на этом фоне выраженных колебаний АД, проведено исследование [68], в котором оценивалось кратковременное (до 3 сут.) изменение уровня АД у данных пациентов при нахождении на высоте 2590 м над уровнем моря. Было показано, что утренние цифры систолического АД увеличились, в среднем, на 10,8 мм рт.ст., а диастолического — на 5,0 мм рт.ст. Клинически значимое повышение уровня АД у пациентов с ХОБЛ свидетельствует о тесной связи обострения данного заболевания с ухудшением течения ССЗ у мультиморбидных пациентов в условиях среднегорья.

С целью оценки толерантности к физической нагрузке у пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-3) в условиях средних высот проводили оценку дистанции при тесте с 6-минутной ходьбой, а также сатурацию крови во время проведения велоэргометрии на высотах 490–1650–2590 м над уровнем моря [69]. Параметры оценивали на первый и второй день пребывания на высоте 2590 м с последующим контролем на высоте 2590 м и возвращением к исходной точке 490 м. Результаты данного исследования показывают снижение толерантности к физическим нагрузкам при подъеме на высоту 2590 м (дистанция теста с 6-минутной ходьбой снизилась, в среднем, на 41 м, а сатурация — на 7%. Некоторым участникам потребовалась кислородотерапия в связи с резким ухудшением самочувствия в виде появления симптомов острой горной болезни, диспноэ и в последующем гипоксемии. Таким образом, при планировании отдыха в горах (а с учетом вышеописанного, даже в предгорье и среднегорье), пациенты с ХОБЛ должны быть проконсультированы врачом-пульмонологом о возможных рисках с составлением плана коррекции терапии в условиях горной гипоксии. Лечащий врач должен оценить эффективность базисной терапии, а также наличие коморбидных заболеваний, способных оказать влияние на дыхательную функцию (например, ожирение) [70]. Пациенты обязательно должны иметь при себе препараты для неотложной помощи, а также пикфлоуметр для оценки возможного ухудшения легочной функции при подъеме на высоту. Пациентам с наличием факторов риска тромбоэмболии легочной артерии показано продолжение антикоагулянтной терапии, если она уже была назначена, а также обязательная профилактика дегидратации в виде достаточного питья [70].

Интересным является выявленный факт того, что независимо от возраста, пола и максимальной достигнутой высоты, курящие участники сталкиваются с развитием острой горной болезни гораздо реже тех, кто не курит [71]. Данный феномен связывают со сниженной продукцией эндотелием оксида азота у курильщиков, играющего важную роль в развитии острой горной болезни у неподготовленных лиц при резком подъеме на высоту без предварительной акклиматизации путем резкой вазодилатации в малом круге кровообращения с развитием отека легких.

Необходимо отметить и значение хронической болезни почек, встречающейся в популяции у 10–11% населения, для формирования персональных рисков у туристов при подъеме на средние высоты. К сожалению, очень мало сведений существует об ухудшении фильтрационной способности почек в условиях средних высот, однако гипоксемия с падением парциального давления кислорода крови в корковом и мозговом веществах почек крыс однозначно является фактором для прогрессирования предсуществующей патологии почек за счет толчка к прогрессированию гломерулосклероза, повреждению стенок артериол и капилляров [72]. Также показано, что сочетание хронической болезни почек и сахарного диабета 2 типа значительно ухудшает фильтрационную функцию почек при длительном проживании на высоте ≥ 1700 м: повышался уровень протеинурии и креатинина плазмы крови, снижалась скорость клубочковой фильтрации. Однако неясно, насколько длительным должно быть действие гипоксемии для развития данных осложнений.

Заключение

Подводя итоги выполненного обзора научной литературы, можно отметить, что триггерное

влияние изменения парциального давления кислорода в воздухе при краткосрочном посещении даже среднегорья запускает различные физиологические процессы адаптации (в частности, симпатическую активацию с модуляцией биомеханики вентиляции легких, легочного кровообращения, проницаемости альвеолярно-капиллярных мембран легких и мобилизации депонированных эритроцитов), в случае срыва которых запускается патофизиологический каскад реакций, приводящий к эктопической активности миокарда, системной гипертензии, ночному апноэ-гипопноэ и другим негативным эффектам. При этом краткосрочные адаптационные возможности организма непосредственно зависят от половозрастных и конституциональных особенностей, наличия хронических заболеваний. Некоторые исследователи констатируют повышение риска развития осложнений со стороны различных органов и систем у пациентов с хроническими заболеваниями даже при краткосрочном пребывании в условиях среднегорья.

Определенная фрагментарность современных представлений о физиологии адаптации человека к условиям среднегорья и патогенетических аспектах вероятных нежелательных эффектов определяет важность повышения внимания медицинской общности к проблеме здоровьесбережения туристов (особенно при наличии хронических заболеваний), выбирающих отдых в горной местности, даже на уровне предгорий и среднегорья, организации дополнительных исследований и разработки клинических рекомендаций.

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

Литература/References

- Beall CM. Two routes to functional adaptation: Tibetan and Andean high-altitude natives. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104 (Suppl 1):8655–60. doi:10.1073/pnas.0701985104.
- Scheinfeldt LB, Tishkoff SA. Living the high life: high-altitude adaptation. *Genome Biol*. 2010;11(9):133. doi:10.1186/gb-2010-11-9-133.
- Storz JF. Evolution. Genes for high altitudes. *Science*. 2010;329(5987):40–1. doi:10.1126/science.1192481.
- Simonson TS, Yang Y, Huff CD, et al. Genetic evidence for high-altitude adaptation in Tibet. *Science*. 2010;329(5987):72–5. doi:10.1126/science.1189406.
- Yi X, Liang Y, Huerta-Sanchez E, et al. Sequencing of 50 human exomes reveals adaptation to high altitude. *Science*. 2010;329(5987):75–8. doi:10.1126/science.1190371.
- Brewster LM, Bain AR, Garcia VP, et al. Global REACH 2018: dysfunctional extracellular microvesicles in Andean highlander males with excessive erythrocytosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2021;320(5):H1851–61. doi:10.1152/ajpheart.00016.2021.
- Steele AR, Tymko MM, Meah VL, et al. Global REACH 2018: volume regulation in high-altitude Andeans with and without chronic mountain sickness. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2021;321(3):R504–12. doi:10.1152/ajpregu.00102.2021.
- Chanchaeva EA. Evolutionary adaptation of South Altai's aboriginal population to conditions of lowhill and medium-hill terrains. *Human Ecology*. 2011;(5):12–7. (In Russ.) Чанчаева Е.А. Эволюционная адаптация аборигенов Южного Алтая к условиям низкогорья и среднегорья. *Экология человека*. 2011;(5):12–7.
- Chanchaeva EA. The peculiarities of adaptation of a woman organism to the conditions of the Altai medium height altitude zones. *Advances in Gerontology*. 2011;24(2):340–2. (In Russ.) Чанчаева Е.А. Особенности адаптации женского организма к условиям среднегорья Алтая. *Успехи геронтологии*. 2011;24(2):340–2.
- Rapieva LN, Uzakov OJ. External respiration in healthy children under conditions of mid- and high- altitudes. *Healthcare*

- of Kyrgyzstan. 2006;(2):141-2. (In Russ.) Рapiёва Л.Н., Узаков О.Ж. Функция внешнего дыхания в условиях среднегорья и высокогорья у здоровых детей Кыргызской республики. *Здравоохранение Кыргызстана*. 2006;(2):141-2.
11. Zhang G, Zhou SM, Yuan C, et al. The effects of short-term and long-term exposure to a high altitude hypoxic environment on neurobehavioral function. *High Alt Med Biol*. 2013;14(4):338-41. doi:10.1089/ham.2012.1091.
 12. Huey RB, Eguskita X. Limits to human performance: elevated risks on high mountains. *J Exp Biol*. 2001;204(Pt 18):3115-9. doi:10.1242/jeb.204.18.3115.
 13. Storz JF. High-altitude adaptation: Mechanistic insights from integrated genomics and physiology. *Mol Biol Evol*. 2021;38(7):2677-91. doi:10.1093/molbev/msab064.
 14. Kriemler S, Radtke T, Bürgi F, et al. Short-term cardiorespiratory adaptation to high altitude in children compared with adults. *Scand J Med Sci Sports*. 2016;26(2):147-55. doi:10.1111/sms.12422.
 15. Peacock AJ. ABC of oxygen: oxygen at high altitude. *BMJ*. 1998;317(7165):1063-6. doi:10.1136/bmj.317.7165.1063.
 16. Roach R. Acclimatization matters. *Current Opinion in Physiology*. 2019;7:49-52. doi:10.1016/j.cophys.2018.12.006.
 17. Matvienko VV, Krestina LS, Egorova IA, et al. Specifics of organism adaptation of mountaineers and rescuers to high-altitude climb conditions. *Medicina Katastrof*. 2011;(3):15-8. (In Russ.) Матвиенко В.В., Крестина Л.С., Егорова И.А. и др. Особенности адаптации организма альпинистов (спортсменов и спасателей) к высокогорному восхождению. *Медицина катастроф*. 2011;(3):15-8.
 18. Malchevskii VA, Prokopiev NYa, Durov AM, et al. Comprehensive evaluation system morphofunctional adaptation athletes backpacking. *Nauchno-sportivnyj vestnik Urala i Sibiri*. 2017;(4):11-4. (In Russ.) Мальчевский В.А., Прокопьев Н.Я., Дуров А.М. и др. Комплексная система оценки морфофункциональной адаптации спортсменов, занимающихся альпинизмом. *Научно-спортивный вестник Урала и Сибири*. 2017;(4):11-4.
 19. Berzin IA, Vyhodec IT, Kruglova IV, et al. Clinical guidelines for the admission of persons to sports (training and sports competitions) according to the type of sport, sports discipline, age, gender in infectious diseases. *Clinical Guidelines*. Moscow: FMBA of Russia, 2018. 113 p. (In Russ.) Берзин И.А., Выходец И.Т., Круглова И.В. и др. Клинические рекомендации по допуску лиц к занятиям спортом (тренировкам и спортивным соревнованиям) в соответствии с видом спорта, спортивной дисциплиной, возрастом, полом при инфекционных заболеваниях. *Клинические рекомендации*. М.: ФМБА России, 2018. 133 с. EDN: DFCAJZ.
 20. Bykov VN, Vetryakov OV, Anokhin AG, et al. Application potential of hypoxic trainings for the accelerated high altitude adaptation of military personnel. *Marine Medicine*. 2017;3(4):7-15. (In Russ.) Быков В.Н., Ветряков О.В., Анохин А.Г. и др. Перспективы использования гипоксических тренировок для ускоренной адаптации военнослужащих к условиям высокогорья. *Морская медицина*. 2017;3(4):7-15. doi:10.22328/2413-5747-2017-3-4-7-15.
 21. Vetryakov OV, Bykov VN, Fateev IV, et al. The administration of acetazolamidum for the symptom prophylaxis of an acute mountain sickness when short-term dislocation from middle mountains to highlands takes place. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;16(2):42-8. (In Russ.) Ветряков О.В., Быков В.Н., Фатеев И.В. и др. Применение ацетазоламида для профилактики симптомов острой горной болезни при краткосрочном перемещении из среднегорья в высокогорье. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2018;16(2):42-8. doi:10.17816/RCF16242-48.
 22. Imray C, Booth A, Wright A, et al. Acute altitude illnesses. *BMJ*. 2011;343:d4943. doi:10.1136/bmj.d4943.
 23. Fiore DC, Hall S, Shoja P. Altitude illness: risk factors, prevention, presentation, and treatment. *Am Fam Physician*. 2010;82(9):1103-10.
 24. Flaherty GT, Kennedy KM. Preparing patients for travel to high altitude: advice on travel health and chemoprophylaxis. *Br J Gen Pract*. 2016;66(642):e62-4. doi:10.3399/bjgp16X683377.
 25. Luks AM, McIntosh SE, Grissom CK, et al. Wilderness Medical Society practice guidelines for the prevention and treatment of acute altitude illness: 2014 update. *Wilderness Environ Med*. 2014;25(4 Suppl):S4-14. doi:10.1016/j.wem.2014.06.017.
 26. Mikołajczak K, Czerwińska K, Pilecki W, et al. The impact of temporary stay at high altitude on the circulatory system. *J Clin Med*. 2021;10(8):1622. doi:10.3390/jcm10081622.
 27. Bulatova MM, Platonov VN. Athlete in different climatic-geographical and weather conditions. *Kiev: Olimpijskaja literatura*, 1996. 176 p. (In Russ.) Булатова М.М., Платонов В.Н. Спортсмен в различных климатогеографических и погодных условиях. Киев: Олимпийская литература, 1996. 176 с. ISBN: 5-7707-1697-5.
 28. Khalimov YuS, Vetryakov OV, Makiev RG, et al. Peculiarities of organisation and health care delivery to military servicemen under conditions of mid and high mountains. *Voenno-Medicinskij Zhurnal*. 2016;337(1):29-35. (In Russ.) Халимов Ю.Ш., Ветряков О.В., Макиев Р.Г. и др. Особенности организации и оказания терапевтической помощи военнослужащим в условиях средне и высокогорья. *Военно-медицинский журнал*. 2016;337(1):29-35.
 29. Sutton JR, Reeves JT, Wagner PD, et al. Operation Everest II: oxygen transport during exercise at extreme simulated altitude. *J Appl Physiol*. 1988;64(4):1309-21. doi:10.1152/jappl.1988.64.4.1309.
 30. Wiseman RL, Kelly PT, Swanney MP, et al. Hypoxemia in healthy subjects at moderate altitude. *Aviat Space Environ Med*. 2013;84(1):22-6. doi:10.3357/asem.3366.2013.
 31. McFarland RA, Dill DB. A comparative study of the effects of reduced oxygen pressure on man during acclimatization. *J Aviat Med*. 1938;9:18-44.
 32. Koryagina YuV, Ter-Akopov GN, Roguleva LG, et al. Mountain tourism: effects of urgent adaptation of cardiovascular and respiratory systems of the human body (Gily-Su mountain area in the vicinity of the mt. Elbrus). *Kurortnaja Medicina*. 2019;(1):54-7. (In Russ.) Корягина Ю.В., Тер-Акопов Г.Н., Рогулева Л.Г. и др. Горный туризм: эффекты срочной адаптации сердечно-сосудистой и дыхательной систем организма человека (урочище Джилы-Су в Приэльбрусье). *Курортная медицина*. 2019;(1):54-7.
 33. Bukova KA, Klimanova MN, Akimova NA, et al. Central hemodynamics of young humans in conditions of an urgent adaptation to staying in middle mountains. *Science Journal of Volgograd State University. Young Scientists'*. 2016;(14):15-9. (In Russ.) Букова К.А., Климанова М.Н., Акимова Н.А. и др. Центральная гемодинамика молодых людей в условиях срочной адаптации к пребыванию в среднегорье. *Вестник Волгоградского государственного университета. Серия 9: Исследования молодых ученых*. 2016;(14):15-9.
 34. Bailey DM, Taudorf S, Berg RM, et al. Transcerebral exchange kinetics of nitrite and calcitonin gene-related peptide in acute

- mountain sickness: evidence against trigeminovascular activation? *Stroke*. 2009;40(6):2205-8. doi:10.1161/STROKEAHA.108.543959.
35. Nussbaumer-Ochsner Y, Schuepfer N, Ulrich S, et al. Exacerbation of sleep apnoea by frequent central events in patients with the obstructive sleep apnoea syndrome at altitude: A randomised trial. *Thorax*. 2010;65:429-35. doi:10.1136/thx.2009.125849.
36. Pratali L, Cavana M, Sicari R, et al. Frequent subclinical highaltitude pulmonary edema detected by chest sonography as ultrasound lung comets in recreational climbers. *Crit Care Med*. 2010;38:1818-23. doi:10.1097/CCM.0b013e3181e8ae0e.
37. Voelkel NF, Tuder RM. Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling: A model for what human disease? *J Clin Invest*. 2000;106(6):733-8. doi:10.1172/JCI11144.
38. Cumbo TA, Braude D, Basnyat B, et al. Higher venous bicarbonate concentration associated with hypoxemia, not acute mountain sickness, after ascent to moderate altitude. *J Travel Med*. 2005;12(4):184-9. doi:10.2310/7060.2005.12403.
39. Rusanov VB. System changes of central hemodynamics during adaptation to physical endurance exercises. *Vestnik ChGPU*. 2009;(8):267-75. (In Russ.) Русанов В.Б. Системные изменения центральной гемодинамики в условиях адаптации к физическим нагрузкам на выносливость. *Вестник ЧГПУ*. 2009;(8):267-75.
40. Bärtsch P, Maggiorini M, Schobersberger W, et al. Enhanced exercise-induced rise of aldosterone and vasopressin preceding mountain sickness. *J Appl Physiol*. 1991;71(1):136-43. doi:10.1152/jap.1991.71.1.136.
41. Wolfel EE, Groves BM, Brooks GA, et al. Oxygen transport during steady-state submaximal exercise in chronic hypoxia. *J Appl Physiol*. 1991;70(3):1129-36. doi:10.1152/jap.1991.70.3.1129.
42. Ainslie PN, Shaw AD, Smith KJ, et al. Stability of cerebral metabolism and substrate availability in humans during hypoxia and hyperoxia. *Clin Sci (Lond)*. 2014;126(9):661-70. doi:10.1042/CS20130343.
43. Curran-Everett DC, Iwamoto J, Meredith MP, et al. Intracranial pressures and O₂ extraction in conscious sheep during 72 h of hypoxia. *Am J Physiol*. 1991;261(1 Pt 2):H103-9. doi:10.1152/ajpheart.1991.261.1.H103.
44. Møller K, Paulson OB, Hornbein TF, et al. Unchanged cerebral blood flow and oxidative metabolism after acclimatization to high altitude. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2002;22(1):118-26. doi:10.1097/00004647-200201000-00014.
45. Kravchenko YuV, Evtushenko AL, Bakunovsky AN, et al. Cerebral blood flow changes and its interrelation with neurodynamic processes in adapting to high altitude. *Ul'janovskij Mediko-Biologicheskij Zhurnal*. 2014;(1):145-50. (In Russ.) Кравченко Ю.В., Евтушенко А.Л., Бакуновский А.Н. и др. Изменения мозгового кровотока и его взаимосвязи с нейродинамическими процессами при адаптации к среднегорью. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2014;(1):145-50.
46. Shaposhnikova VI, Tajmazov VA. Chronobiology and sports. Moscow: Sovetskij sport, 2005. 180 p. (In Russ.) Шапошникова В.И., Таймазов В.А. Хронобиология и спорт. М.: Советский спорт, 2005. 180 с. ISBN: 5-9718-0008-6.
47. Sapego AV, Lavrentiev NA. Prediction of the evaluation of the state of the athlete's organism during adaptation to muscular activity in middle mountain conditions. *Vestnik Kemerovskogo Gosudarstvennogo Universiteta*. 2008;(2):87-90. (In Russ.) Сапего А.В., Лаврентьев Н.А. Прогнозирование оценки состояния организма спортсмена при адаптации к мышечной деятельности в условиях среднегорья. *Вестник Кемеровского государственного университета*. 2008;(2):87-90.
48. Cinkar VM. Adaptation of athletes to the conditions of the middle mountains and the change of the time zone. *BSU bulletin*. 2009;(13):76-8. (In Russ.) Цинкер В.М. Адаптация организма спортсменов к условиям среднегорья и смене часового пояса. *Вестник Бурятского госуниверситета*. 2009;(13):76-8.
49. Sherash NV, Baduev AI, Budko AN, et al. Peculiarities of adaptation of the organism of cross-country skiers to competitive activity in the climatic conditions of the middle mountains. *Prikladnaja Sportivnaja Nauka*. 2019;(2):79-85. (In Russ.) Шераш Н.В., Бадюев А.И., Будко А.Н. и др. Особенности адаптации организма лыжников-гонщиков к соревновательной деятельности в климатических условиях среднегорья. *Прикладная спортивная наука*. 2019;(2):79-85.
50. Paramzin VB, Pugachev IYu, Vasilchenko OS, et al. Efficiency of the integrated application of respiratory exercises in the process of adaptation of student youth to the conditions of middle mountains at ski training camps. *Modern Scientist*. 2021;(4):18-24. (In Russ.) Парамзин В.Б., Пугачев И.Ю., Васильченко О.С. и др. Эффективность комплексного применения дыхательных упражнений в процессе адаптации обучающейся молодежи к условиям среднегорья на лыжных сборах. *Современный ученый*. 2021;(4):18-24.
51. Borisenko OV, Khramov VV. Urgent adaptation to the middle-altitude conditions by means of hypoxic training. *Lechebnaja Fizkultura i Sportivnaja Medicina*. 2012;(8):30-5. (In Russ.) Борисенко О.В., Храмов В.В. Срочная адаптация к условиям среднегорья методом гипоксической тренировки. *Лечебная физкультура и спортивная медицина*. 2012;(8):30-5.
52. Devyatkin VD, Ponomareva GV. The effectiveness of training loads of different directions during the period of acute adaptation in the midlands. *Obrazovanie. Nauka. Nauchnye kadry*. 2016;(3):144-6. (In Russ.) Девяткин В.Д., Пономарева Г.В. Эффективность тренировочных нагрузок разной направленности в период острой адаптации в среднегорье. *Образование. Наука. Научные кадры*. 2016;(3):144-6.
53. Koryagina UV, Nopin SV, Ter-Akopov GN. Influence of the day of stay in the middle-altitude for desynchronization and resynchronization of athletes biological rhythms. *Modern Issues of Biomedicine*. 2018;2(3):145-51. (In Russ.) Корягина Ю.В., Нопин С.В., Тер-Акопов Г.Н. Влияние дня пребывания в условиях среднегорья на десинхронизацию и ресинхронизацию биологических ритмов спортсменов. *Современные вопросы биомедицины*. 2018;2(3):145-51.
54. Borisenko OV, Khramov VV, Shpitalnaya VP, et al. Optimization technique of the stay of person in the middle-altitude conditions. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2013;9(4):684-6. (In Russ.) Борисенко О.В., Храмов В.В., Шпитальная В.П. и др. Методика оптимизации пребывания человека в условиях среднегорья. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2013;9(4):684-6.
55. Sembaeva RA. Medical and biological support of the training process in the middle mountains. *Vestnik Kazahskogo Nacionalnogo Medicinskogo Universiteta*. 2013;(1):272-3. (In Russ.) Сембаева Р.А. Медико-биологическое обеспечение тренировочного процесса в условиях среднегорья. *Вестник Казахского национального медицинского университета*. 2013;(1):272-3.
56. Warpholomeeva NN, Gernet IN, Pushkina VN. Influence of the conditions of the middle and high mountains on hemodynamic parameters in women of different age periods engaged in recreational tourism. *Bulletin of the Moscow City*

- Pedagogical University. Series "Pedagogy and Psychology". 2020;(1):46-53. (In Russ.) Варфоломеева Н.Н., Гернет И.Н., Пушкина В.Н. Влияние условий среднегорья и высокогорья на гемодинамические показатели у женщин разных возрастных периодов, занимающихся рекреационным туризмом. Вестник МГПУ. Серия: Естественные науки. 2020;(1):46-53. doi:10.25688/2076-9091.2020.371.4.
57. Claydon VE, Norcliffe LJ, Moore JP, et al. Cardiovascular responses to orthostatic stress in healthy altitude dwellers, and altitude residents with chronic mountain sickness. *Exp Physiol*. 2005;90(1):103-10. doi:10.1113/expphysiol.2004.028399.
 58. Kujanik S, Snincák M, Galajdová K, et al. Cardiovascular changes during sudden ascent in a cable cabin to the moderate altitude. *Physiol Res*. 2000;49(6):729-31.
 59. Kujanik S, Snincák M, Vokál J, et al. Periodicity of arrhythmias in healthy elderly men at the moderate altitude. *Physiol Res*. 2000;49(2):285-7.
 60. Akcay M. The effect of moderate altitude on Tp-e interval, Tp-e/QT, QT, cQT and P-wave dispersion. *J Electrocardiol*. 2018;51(6):929-33. doi:10.1016/j.jelectrocard.2018.07.016.
 61. Stoltzfus KB, Naylor D, Cattermole T, et al. Blood pressure changes while hiking at moderate altitudes: a prospective cohort study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(21):7978. doi:10.3390/ijerph17217978.
 62. Schobersberger W, Leichtfried V, Mueck-Weymann M, et al. Austrian Moderate Altitude Studies (AMAS): benefits of exposure to moderate altitudes (1,500-2,500 m). *Sleep Breath*. 2010;14(3):201-7. doi: 10.1007/s11325-009-0286-y.
 63. Strauss-Blasche G, Riedmann B, Schobersberger W, et al. Vacation at moderate and low altitude improves perceived health in individuals with metabolic syndrome. *J Travel Med*. 2004;11(5):300-4. doi:10.2310/7060.2004.19106.
 64. Julian CG, Vargas E, Gonzales M, et al. Sleep-disordered breathing and oxidative stress in preclinical chronic mountain sickness (excessive erythrocytosis). *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;186(2):188-96. doi:10.1016/j.resp.2013.01.016.
 65. San Martin R, Brito J, Siques P, et al. Obesity as a conditioning factor for high-altitude diseases. *Obes Facts*. 2017;10(4):363-72. doi:10.1159/000477461.
 66. Minvaleev RS, Sarana AM, Scherbak SG, et al. Autonomic control of muscular activity before and after exposure to altitudes of 2000-3700 m. *Human Physiology*. 2018;44(5):556-64. doi:10.1134/S0362119718030106.
 67. Arsoy A, Topçu S, Demirelli S, et al. Echocardiographic assessment of right ventricular functions in healthy subjects who migrated from the sea level to a moderate altitude. *Anatol J Cardiol*. 2016;16(10):779-83. doi:10.5152/AnatolJCardiol.2015.6622.
 68. Schwarz EI, Latshang TD, Furian M, et al. Blood pressure response to exposure to moderate altitude in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:659-66. doi:10.2147/COPD.S194426.
 69. Furian M, Flueck D, Latshang TD, et al. Exercise performance and symptoms in lowlanders with COPD ascending to moderate altitude: randomized trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:3529-38. doi:10.2147/COPD.S173039.
 70. Luks AM, Swenson ER. Travel to high altitude with pre-existing lung disease. *Eur Respir J*. 2007;29(4):770-92. doi:10.1183/09031936.00052606.
 71. Sánchez-Masculáño A, Masuet-Aumatell C, Morchón-Ramos S, et al. Relationship of altitude mountain sickness and smoking: a Catalan traveller's cohort study. *BMJ Open*. 2017;7(9):e017058. doi:10.1136/bmjopen-2017-017058.
 72. Luks AM, Johnson RJ, Swenson ER. Chronic kidney disease at high altitude. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(12):2262-71. doi:10.1681/ASN.2007111199.

Современные аспекты диагностики и лечения пациентов со спонтанной диссекцией коронарных артерий

Зайнобидинов Ш.Ш., Хелимский Д.А., Баранов А.А., Бадоян А.Г., Крестьянинов О.В.
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия

Спонтанная диссекция коронарных артерий (СДКА) является одной из наиболее редких причин острого коронарного синдрома. СДКА чаще всего встречается у женщин <60 лет (>90% случаев) в сравнении с мужчинами (10-12%). Бурное развитие технологий, применяемых в интервенционной кардиологии, позволило улучшить диагностику и понять механизм развития данного патологического состояния. Тактика ведения пациентов с СДКА дискуссионна и значительно отличается от подходов к лечению атеросклеротического поражения коронарных артерий. В обзоре представлены результаты проведенных в последние годы исследований. Также описана ангиографическая классификация СДКА, алгоритм диагностики и выбор оптимальной тактики лечения в зависимости от клинических проявлений.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, спонтанная диссекция коронарных артерий, инфаркт миокарда.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 24/01-2022

Рецензия получена 03/03-2022

Принята к публикации 21/03-2022



Для цитирования: Зайнобидинов Ш.Ш., Хелимский Д.А., Баранов А.А., Бадоян А.Г., Крестьянинов О.В. Современные аспекты диагностики и лечения пациентов со спонтанной диссекцией коронарных артерий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(8):3193. doi:10.15829/1728-8800-2022-3193. EDN WVUPET

Modern aspects of diagnosis and treatment of patients with spontaneous coronary artery dissection

Zainobidinov Sh. Sh., Khelimsky D. A., Baranov A. A., Badoyan A. G., Krestyaninov O. V.
Meshalkin National Medical Research Center. Novosibirsk, Russia

Spontaneous coronary artery dissection (SCAD) is one of the rarest causes of acute coronary syndrome. SCAD is most common in women <60 years of age (>90% of cases) compared with men (10-12%). The rapid development of technologies used in interventional cardiology has made it possible to improve diagnostics and understand the pathogenesis. The management strategy in patients with SCAD is debatable and differs significantly from approaches to coronary atherosclerosis treatment. The review presents the results of recent studies. The angiographic classification of SCAD, the diagnostic algorithm and the choice of optimal treatment depending on clinical manifestations are also described.

Keywords: acute coronary syndrome, spontaneous coronary artery dissection, myocardial infarction.

Relationships and Activities: none.

Zainobidinov Sh. Sh.* ORCID: 0000-0003-3235-3364, Khelimsky D. A. ORCID: 0000-0001-5419-913X, Baranov A. A. ORCID: 0000-0002-

2320-2233, Badoyan A. G. ORCID: 0000-0003-4480-2585, Krestyaninov O. V. ORCID: 0000-0001-5214-8996.

*Corresponding author:
Shox.4454303@gmail.com

Received: 24/01-2022

Revision Received: 03/03-2022

Accepted: 21/03-2022

For citation: Zainobidinov Sh. Sh., Khelimsky D. A., Baranov A. A., Badoyan A. G., Krestyaninov O. V. Modern aspects of diagnosis and treatment of patients with spontaneous coronary artery dissection. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(8):3193. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3193. EDN WVUPET

АКШ — аортокоронарное шунтирование, АСБ — атеросклеротическая бляшка, АСК — ацетилсалициловая кислота, АТМТ — антитромбоцитарная монотерапия, ВСС — внезапная сердечная смерть, ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИМГ — интрамуральная гематома, ИМnST — инфаркт миокарда без подъёма сегмента ST, ИМnST — инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST, КА — коронарная артерия, МСКТА — мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий, ОКС — острый коронарный синдром, ОКТ — оптическая когерентная томография, ПНА — передняя нисходящая артерия, РБ — режущий баллон, СДКА — спонтанная диссекция коронарных артерий, ССС — сердечно-сосудистые события, СЛП — стент с лекарственным покрытием, стЛКА — ствол левой КА, ФЖ — фибрилляция желудочков, ФМД — фибромускулярная дисплазия, ЧКВ — чрескожное вмешательство.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: Shox.4454303@gmail.com

Тел.: +7 (913) 386-07-64

[Зайнобидинов Ш.Ш.* — врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, ORCID: 0000-0003-3235-3364, Хелимский Д.А. — к.м.н., н.с. научно-исследовательского отдела эндоваскулярной хирургии, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, ORCID: 0000-0001-5419-913X, Баранов А.А. — клинический ординатор по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, ORCID: 0000-0002-2320-2233, Бадоян А.Г. — к.м.н., врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, ORCID: 0000-0003-4480-2585, Крестьянинов О.В. — д.м.н., зав. научно-исследовательским отделом эндоваскулярной хирургии, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, ORCID: 0000-0001-5214-8996].

Ключевые моменты**Что известно о предмете исследования?**

- Спонтанная диссекция коронарных артерий (СДКА) является одной из наиболее редких причин острого коронарного синдрома.
- Появление новых доказательных данных по ведению пациентов со СДКА в клинической практике позволило пересмотреть подходы к лечению в пользу первичной консервативной терапии.

Что добавляют результаты исследования?

- Своевременная диагностика и применение оптимальной тактики лечения позволяет снизить риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в краткосрочном и долгосрочном периоде.
- Применение устройств внутрисосудистой визуализации (оптическая когерентная томография/внутрисосудистое ультразвуковое исследование) повышает точность диагностики и способствует улучшению отдаленного прогноза у пациентов со СДКА.

Key messages**What is already known about the subject?**

- Spontaneous coronary artery dissection (SCAD) is one of the rarest causes of acute coronary syndrome.
- New evidence on the management of patients with SCAD in clinical practice has made it possible to revise treatment approaches in favor of primary conservative therapy.

What might this study add?

- Timely diagnosis and optimal treatment can reduce the risk of short- and long-term adverse cardiovascular events.
- Intravascular imaging devices (optical coherence tomography/intravascular ultrasound) improves the accuracy of diagnosis and improves long-term prognosis in patients with SCAD.

Введение

Спонтанная диссекция коронарных артерий (СДКА) является одной из наиболее редких причин острого коронарного синдрома (ОКС). При этом данное состояние чаще всего встречается у женщин <60 лет ($\geq 90\%$ случаев) в сравнении с мужчинами (10-12%) [1, 2]. Пациенты с ОКС, обусловленным СДКА, имеют более высокие показатели внутригоспитальной летальности в сравнении с пациентами с ОКС без СДКА (6,8 vs 3,4%) [3]. Первое упоминание о СДКА было сделано Pretty в 1931 г у 42-летней женщины по данным аутопсии [4]. Спустя 40 лет Claudon DG, et al. (1972) сообщили, что СДКА ассоциируется с беременностью. Авторы в своем исследовании наблюдали СДКА у 40% молодых женщин в послеродовом периоде [5].

В последние годы частота выявления СДКА у пациентов с ОКС стала значительно выше. Данная тенденция, в первую очередь, обусловлена развитием эндоваскулярных технологий и более широким применением современных устройств для внутрисосудистой визуализации, таких как оптическая когерентная томография (ОКТ) и внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ).

Эпидемиология

Частота распространенности СДКА точно не установлена. Данный факт, вероятно, связан с трудностями диагностики СДКА. По данным проведенных ранее ретроспективных исследований частота выявления СДКА в общей популяции варьируется от 0,07 до 0,2% случаев [6]. При этом частота данной патологии при ОКС значительно

выше и составляет 1-4% случаев, а среди женщин с ОКС <60 лет может встречаться до 35% случаев [7-10]. Аналогичные данные представили Clare R, et al. (2019): в своем исследовании авторы сообщили, что распространенность СДКА у пациентов с ОКС <50 лет составляла 44,7% случаев, а среди пациентов более старшего возраста (50-65 лет) — 37,5% [11]. Кроме того, по данным аутопсии было установлено, что СДКА стала причиной внезапной сердечной смерти (ВСС) в 0,5% случаев (n=1647), преимущественно у лиц молодого возраста [9].

Патогенез

СДКА — это надрыв стенки коронарных артерий (КА), не связанный с атеросклерозом, травмой или ятрогенным воздействием и приводящий к образованию ложного просвета с проникновением крови между ее оболочками (*tunica intima*, *tunica media* и *tunica externa*) с формированием интрамуральной гематомы (ИМГ), что приводит к обструкции (тромбозу) КА с последующим развитием инфаркта миокарда (ИМ) и/или ВСС.

На сегодняшний день выделяют два основных механизма развития СДКА: 1) разрыв интимы КА с формированием ИМГ и обструкции истинного русла; 2) спонтанный разрыв *vasa vasorum*, с последующим развитием ИМГ (данный механизм изучен недостаточно и требует дальнейших исследований) (рисунки 1, 2) [6, 12].

Основными предрасполагающими факторами развития СДКА чаще всего являются фибромускулярная дисплазия (ФМД), системные воспалительные заболевания (системная красная волчанка,

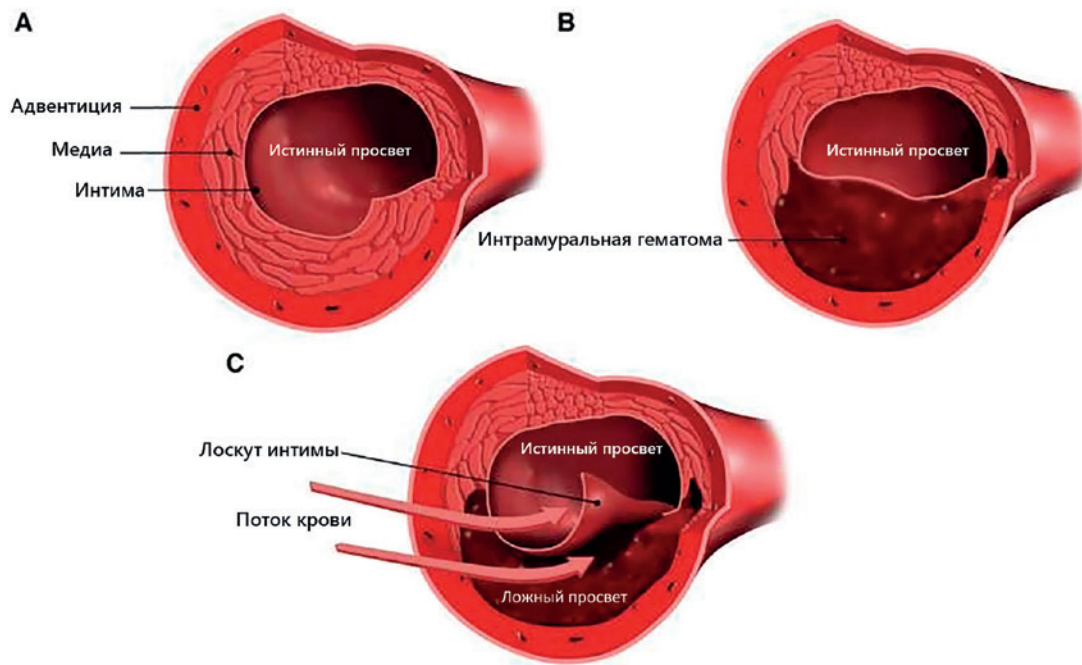


Рис. 1 Механизмы развития СДКА. (А) КА в норме; (В) ИМГ со сдавлением истинного русла; (С) Разрыв/расслоение интимы с формированием ложного просвета [12].

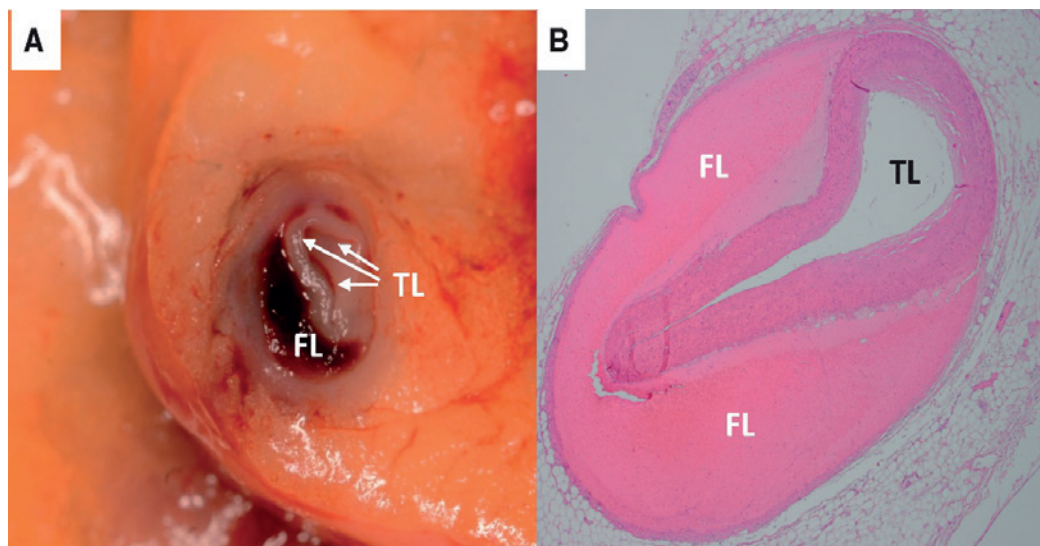


Рис. 2 Патоморфология СДКА. (А) Макроскопическая картина СДКА. (В) Гистологическая картина. На срезах видно сдавление истинного русла ИМГ, расположенная в ложном канале КА [6].

Примечание: TL — истинный просвет, FL — ложный просвет.

болезнь Крона, полиартрит и саркоидоз), системные заболевание соединительной ткани (синдромы Марфана, Элерса-Данло и др.), артериопатии, вовлекающие КА и др.

Распространенность ФМД среди пациентов со СДКА варьируется от 34 до 72% случаев [1, 13]. Помимо этого, в развитии СДКА немаловажную роль играют и другие факторы, которые могут увеличить риск развития СДКА. В некоторых исследованиях было показано, что длительная заместительная

гормональная терапия в отдаленном периоде может привести к изменению архитектоники стенок КА и за счет этого к увеличению риска развития СДКА [13]. Частота встречаемости основных predisposing факторов представлена в таблице 1. Как правило, распространённость классических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у данной группы пациентов ниже, чем у пациентов с ОКС вследствие разрыва атеросклеротической бляшки (АСБ) [4, 5, 14].

Таблица 1

Частота встречаемости основных факторов риска развития СДКА [1, 2, 13]

Фактор риска	Значение, %
ФМД	77,6
Беременность и множественные роды в анамнезе	19,5
Синдром дисплазии соединительной ткани: Синдром Марфана, Синдром Элерса-Данло, Кистозный медианекроз и др.	1,2
Системные воспалительные заболевания: Системная красная волчанка, Болезнь Крона, Узелковый полиартрит, Саркоидоз	4,7
Заместительная гормональная терапия	10
Спазм коронарной артерии	6,2
Интенсивная тренировка	0,9
Сильный эмоциональный стресс	50,3
Употребление наркотических средств: кокаина, амфетаминов и др.	0,6
Идиопатический	20,8-50,1

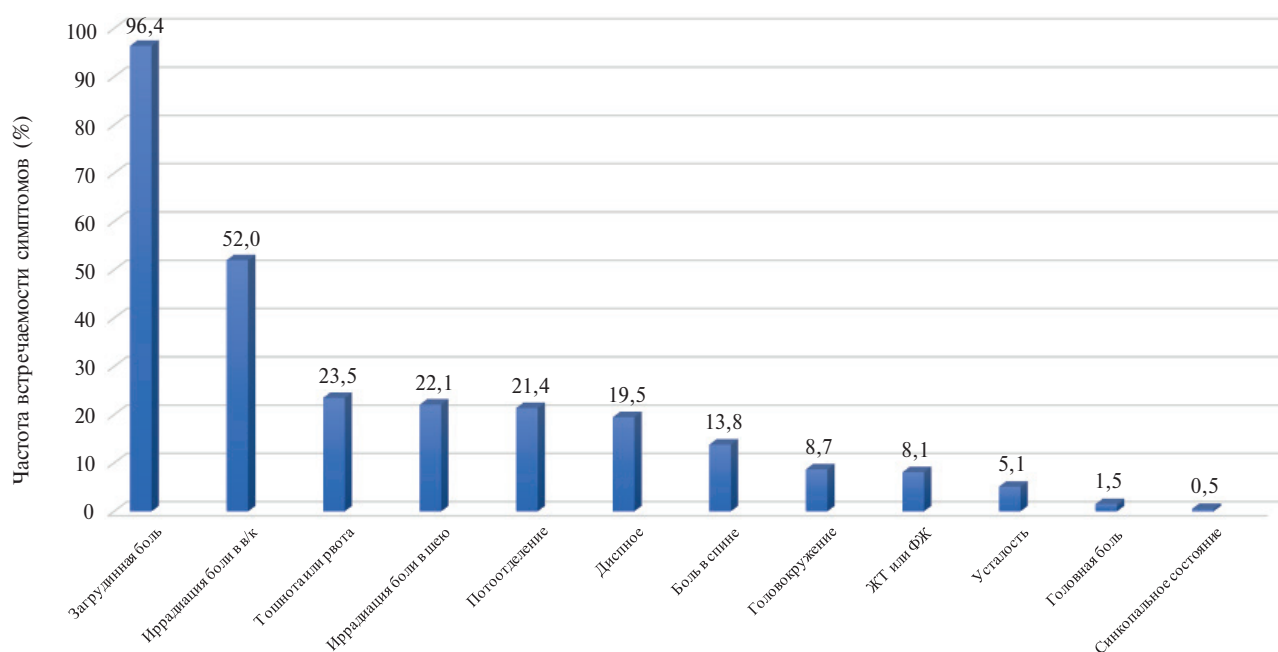


Рис. 3 Частота встречаемости основных клинических симптомов при СДКА [21].

Примечание: в/к — верхняя конечность, ЖТ — желудочковая тахикардия, ФЖ — фибрилляция желудочков.

СДКА и беременность

В ряде исследований было показано, что СДКА чаще всего встречается в послеродовом периоде и редко — в антенатальном периоде (преимущественно в третьем триместре) [15, 16]. Elkayam U, et al. (2014) проанализировали данные коронарографий 129 женщин с ОКС (средний возраст 34 ± 6 год), обусловленным СДКА. У 56 (43%) пациентов была выявлена СДКА, у 34 (27%) — атеросклероз КА, у 22 (17%) — тромбоз КА без признаков атеросклеротического поражения и у 14 (11%) — нормальные КА. В данном ретроспективном исследовании СДКА в 73% случаев встречалась в послеродовом периоде и только в 21% случаев — в третьем триместре беременности [17]. Патогенез СДКА в послеродовом периоде до сих пор остается неясным. Данное патологическое состояние, вероятно, связано с гор-

мональными изменениями во время беременности, которые приводят к изменению архитектоники стенок КА и, тем самым, увеличивают риск развития СДКА. Высокий уровень прогестерона в крови вызывает нарушение синтеза коллагена и снижает содержание мукополисахаридов, приводя к истончению стенки КА. Кроме этого, высокий уровень эстрогена, который наблюдается во время беременности, вызывает состояние гиперкоагуляции, что впоследствии приводит к тромбообразованию [18].

Данные факторы могут привести к расслоению интимы и формированию ложного просвета с развитием его тромбоза. Некоторые авторы отметили, что гемодинамические изменения (увеличение объема циркулирующей крови и сердечного выброса во время беременности также могут увеличивать риск развития СДКА [19].

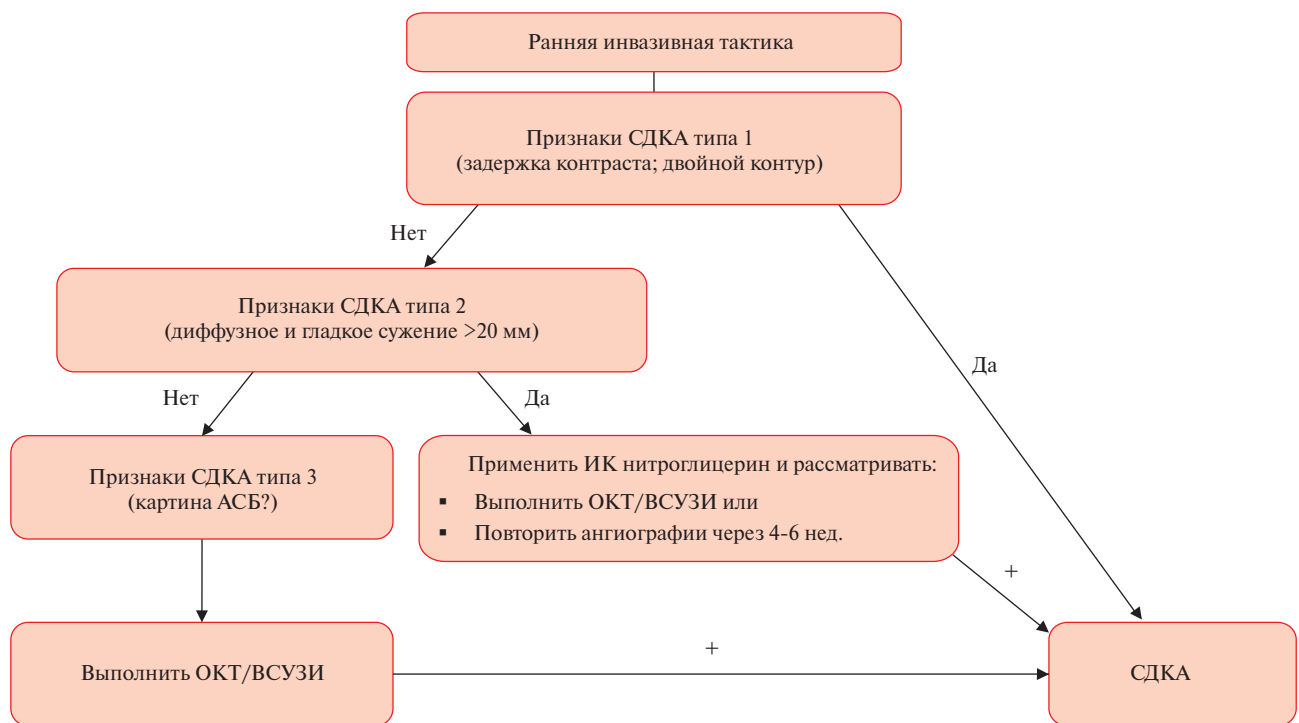


Рис. 4 Алгоритм диагностики СДКА [24].

Примечание: АСБ — атеросклеротическая бляшка, ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование, ИК — интракоронарно, ОКТ — оптическая когерентная томография, СДКА — спонтанная диссекция коронарных артерий.

Клиническая картина

Клинические проявления СДКА могут варьировать от классической картины ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпСТ) до бессимптомного течения. По данным некоторых авторов клиника ОКС — ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпСТ) с повышением уровня кардиоспецифических ферментов среди пациентов со СДКА встречается от 13 до 77,6% случаев, а ИМпСТ от 29,7 до 52,7%, соответственно [20–23]. Кардиогенный шок при СДКА встречается в 1,2–10,9% случаев, желудочковая тахикардия (ЖТ) или фибрилляция желудочков (ФЖ) в 3,6–8,1% случаев, а остановка сердца может развиваться в 1,6–2,8% случаев [1, 13, 20]. По данным ретроспективного исследования среди 196 пациентов со СДКА самым частым симптомом был загрудинная боль 96,4% [21]. Частота таких менее встречающихся симптомов, как тошнота и/или рвота, диспноэ и боль в спине и др. представлены в рисунке 3 [21].

Диагностика

Качественная и ранняя диагностика играет ключевую роль в определении тактики ведения пациентов со СДКА. Селективная коронарография с внутрисосудистой визуализацией остается “золотым стандартом” в диагностике СДКА. Селективная коронарография является широкодоступным и основным методом в диагностике ОКС, однако она имеет значительные ограничения в диагностике СДКА. Это в первую очередь связано с низкой разрешающей способностью двухмерного изображения (рисунок 4) [24].

Применение устройств для внутрисосудистой визуализации, таких как ВСУЗИ и ОКТ, существенно упрощает диагностику СДКА. Однако эти методы во многих клинических центрах в большинстве случаев недоступны для рутинного применения. Кроме того, эти методы ассоциированы с дополнительными рисками и увеличивают стоимость процедуры. В настоящее время отсутствуют специфические биомаркеры, которые могли бы упростить диагностику СДКА. Дифференциальная диагностика СДКА включает в себя: атеросклероз КА, спазм КА, кардиомиопатия такоцубо, эмболия КА и ИМ без обструкции КА [6]. Классическим ангиографическим признаком СДКА является наличие интимального лоскута с образованием двойного контура с задержкой контрастного вещества в просвете КА. Однако по некоторым данным этот признак отсутствует в >70% случаев [25]. Saw J (2014) ранее представил ангиографическую классификацию СДКА [24].

Классификация СДКА

Тип 1. Представляет собой ангиографическую картину наличия интимального лоскута с образованием двойного контура контрастирования и задержкой контраста в просвете КА. Патогномоничный признак СДКА (рисунок 5) [6].

Тип 2. Характеризуется диффузным сужением различной степени выраженности и длины (обычно >20 мм), преимущественно располагающимся в средних и дистальных сегментах КА. В зависимо-

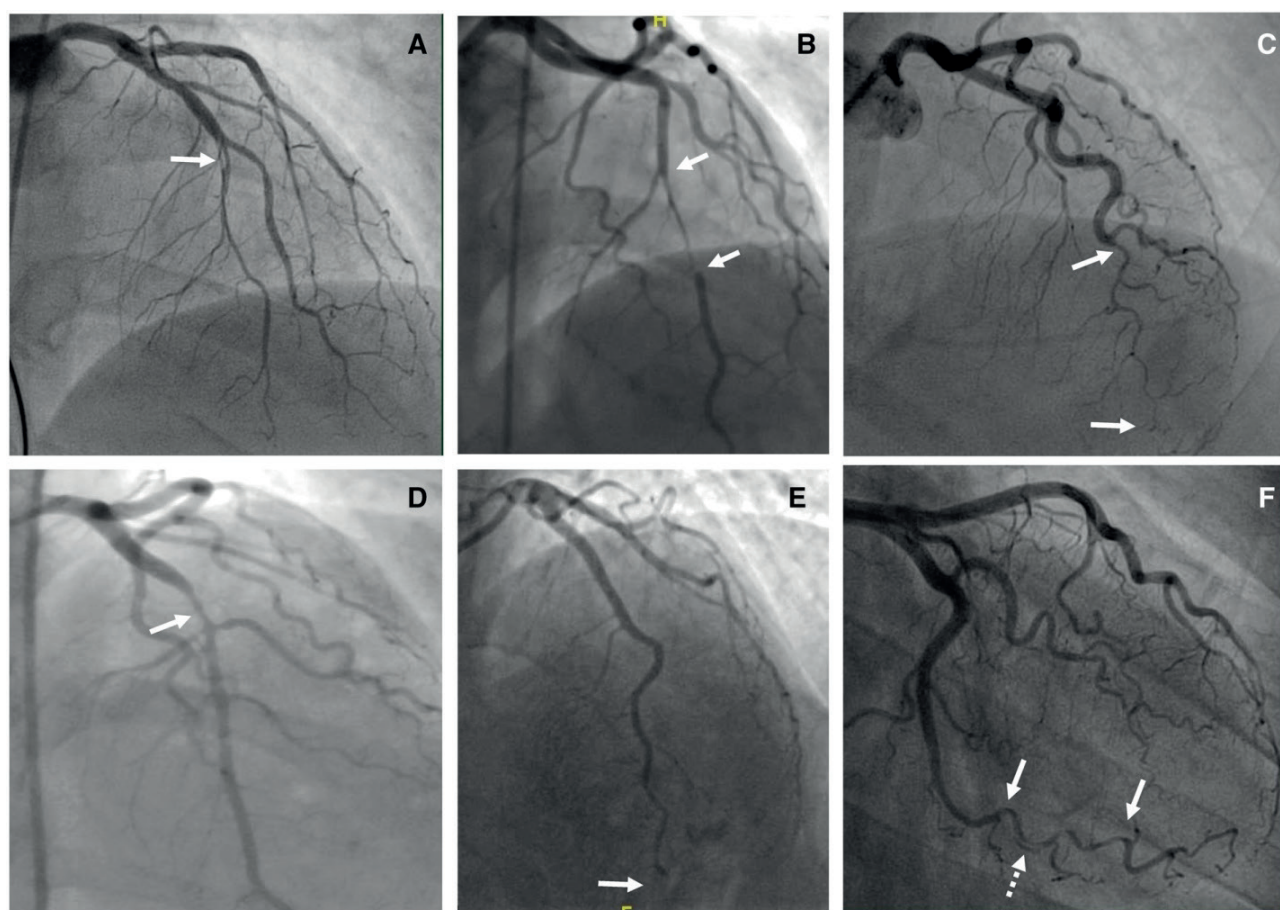


Рис. 5 Ангиографическая картина СДКА. (А) Тип 1; (В) Тип 2А; (С) Тип 2В; (D) Тип 3; (Е) Тип 4 [6].

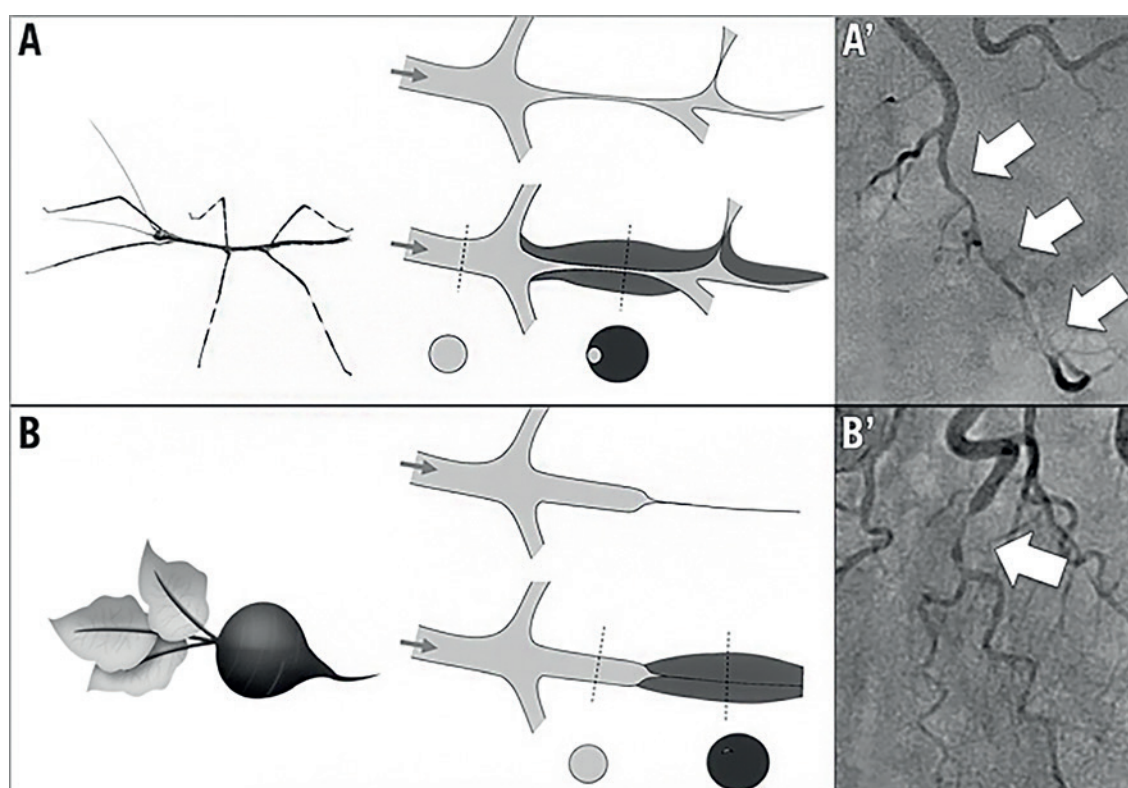


Рис. 6 Патогномоничные признаки 2 типа СДКА; (А) симптом палочки; (В) симптом редиски [20].

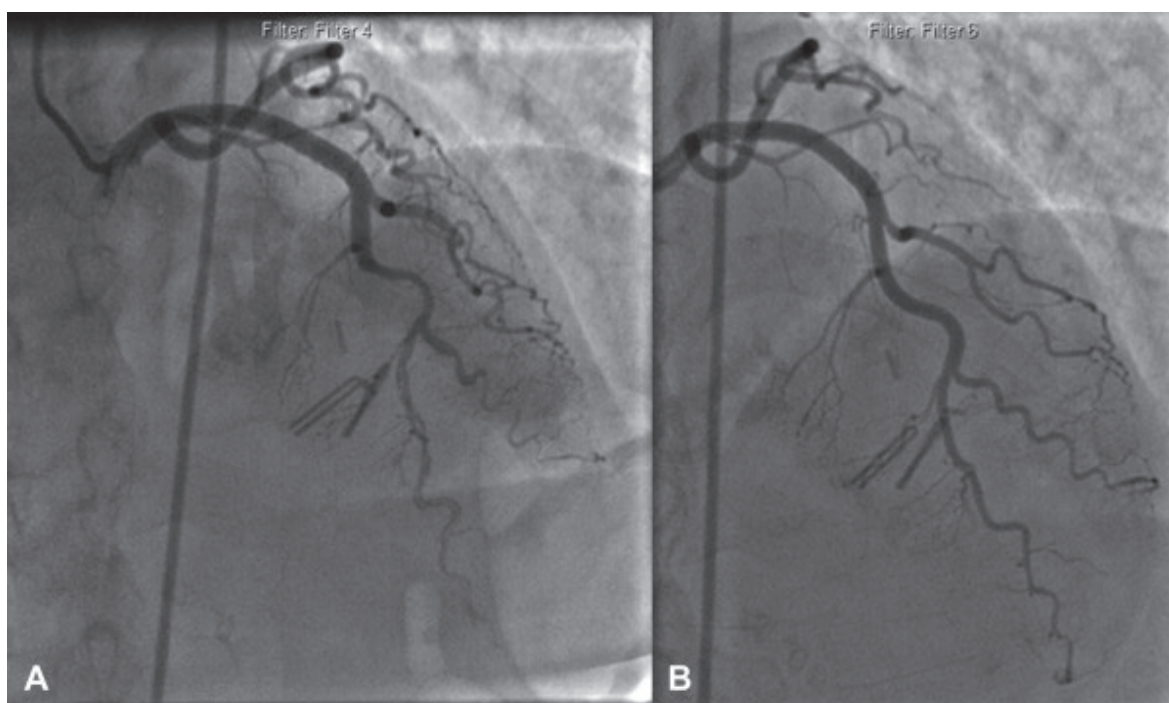


Рис. 7 (А) Диффузное поражение средней трети ПНА, СДКА тип 2В. (В) На контрольной коронарограмме, полученной через несколько мес., можно наблюдать заживление диссекции с восстановлением проходимости КА [6].

сти от ангиографических признаков выделяют следующие подтипы:

Тип 2А. Характеризуется ограничением поражения между двумя здоровыми участками артерии (рисунок 6) [20].

Тип 2В. Характеризуется распространением поражения на всем протяжении дистального русла (рисунок 7) [6].

Тип 3. Ангиографически напоминает картину АСБ с локальным сужением просвета КА (обычно <20 мм). Для дифференциальной диагностики данного типа СДКА требуется применение ОКТ или ВСУЗИ, что позволяет с высокой точностью определить истинный диаметр КА и наличие ИМГ.

Тип 4. Характеризуется поражением дистальных сегментов КА с развитием тотальной окклюзии КА.

В клинической практике чаще всего встречается 2 тип СДКА (в 60,2%), на следующем месте 1 тип (в 29,0%), и в 10,8% случаев — 3 тип СДКА. В большинстве случаев СДКА наблюдается в бассейне одной КА (86,9%). По данным многоцентрового исследования СДКА чаще всего (52,1%) наблюдалась в бассейне передней нисходящей артерии (ПНА) [1]. Частота поражения остальных артериальных бассейнов представлена в таблице 2 [1].

Роль мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий (МСКТКА) в диагностике СДКА

В настоящее время данные о применении МСКТА при СДКА ограничены. Преимуществом МСКТА перед инвазивной коронарографией при диагностике СДКА является неинвазивность про-

Таблица 2

Частота поражения КА при СДКА

Параметр	Значение, %
стЛКА	1,5
стЛКА или п/с ПНА/ОА	7,6
ПНА	52,1
ОА	37,7
ПКА	23,2

Примечание: ОА — огибающая артерия, ПКА — правая коронарная артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия, п/с — проксимальный сегмент, стЛКА — ствол левой коронарной артерии.

цедуры, благодаря чему можно получить информацию о морфологии коронарного русла без увеличения риска ятрогенной диссекции КА. Однако этот метод характеризуется более низкой пространственной разрешающей способностью, что существенно ограничивает точную диагностику СДКА (особенно средних и дистальных сегментов КА). По некоторым данным специфичность и чувствительность МСКТА при диагностике ишемической болезни сердца составляет 83 и 94%, соответственно [26, 27]. В проведенных ранее исследованиях сообщалось, что МСКТА не всегда позволяет выявить СДКА, что ограничивает ее рутинное применение в клинической практике [28-31]. С учетом вышеперечисленных данных в настоящее время инвазивная коронарография с применением ВСУЗИ и/или ОКТ остается методом выбора в диагностике СДКА. При этом МСКТА может быть использована в качестве дополнительного метода для оцен-

Таблица 3

Преимущества и недостатки применения внутрисосудистой визуализации в диагностике СДКА

Преимущества	Недостатки
Точная диагностика СДКА	Инвазивность
Упрощает определение относительного расположения коронарного проводника к истинному просвету КА	Окклюзия КА (катетером или эмболизацией)
Облегчает выбор оптимального диаметра и длины стента	Недоступно во многих центрах
Способствует оптимизации результатов ЧКВ, позволяя оценить степень аппозиции стента и полного покрытия пораженного участка КА	Возможные причины прогрессирования диссекции КА, связанные с инвазивной процедурой: • проводниковым катетером; • коронарным проводником; • датчиком (катетером) устройства; • гидравлическим давлением (при проведении ОКТ)

Примечание: КА — коронарная артерия, ОКТ — оптическая когерентная томография, СДКА — спонтанная диссекция коронарных артерий, ЧКВ — чрескожное вмешательство.

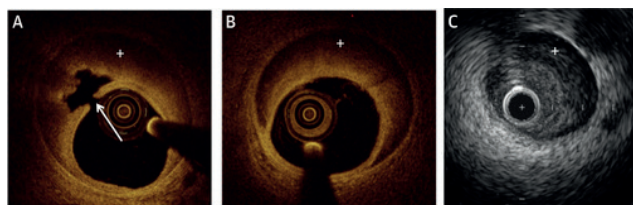


Рис. 8 Внутрисосудистая визуализация при СДКА. (А) ОКТ — картина СДКА. Стрелкой указан разрыв интимы КА и ИМГ (отмечена значком “+”); (В) ОКТ — картинка ИМГ без разрыва интимы КА. (С) ВСУЗИ — картина ИМГ [36].

ки морфологии КА после проведенной консервативной и/или инвазивной терапии.

Клинические и ангиографические признаки, которые увеличивают вероятность выявления СДКА у пациентов с ОКС:

- ОКС у женщин <60 лет,
- отсутствие классических факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний,
- ОКС в раннем послеродовом периоде,
- отсутствие или незначительное атеросклеротическое поражение КА,
- ФМД в анамнезе,
- выраженная извитость КА [32],
- склонность к поражению дистальных сегментов КА (в сравнении с атеросклеротическим поражением КА) [33],

• начало и/или конец ложного просвета (ИМГ) ограничивается участком отхождения боковой ветви [19],

• взаимосвязь участка диссекции с мышечными мостиками КА [34].

Роль ОКТ и ВСУЗИ в диагностике СДКА

Применение ОКТ или ВСУЗИ позволяет более точно оценить истинный диаметр КА, степень распространения ИМГ, степень ее сужения и протяженность поражения КА, что облегчает диагностику СДКА. При этом ОКТ является более предпочтительным методом ввиду более высокой раз-

решающей способности (10-20 нм) в сравнении с ВСУЗИ (~150 нм) [35, 36], что позволяет с высокой точностью определить: наличие разрыва и/или расслоения интимы, наличие диссекции или тромба в просвете КА, протяженность пораженного участка, распознавать истинный и ложный просвет КА, а также наличие АСБ в КА (рисунки 8) [36]. Однако оба метода имеют потенциальные риски для распространения диссекции КА. Это, в первую очередь, связано с проведением коронарного проводника и катетера для визуализации через пораженный участок КА. Кроме того, введение контраста с высоким давлением при проведении ОКТ, может привести к распространению диссекции КА.

Необходимо отметить, что выполнение данных процедур более опытными специалистами может привести к снижению частоты осложнений и улучшению прогноза неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС). В таблице 3 перечислены преимущества и недостатки проведения внутрисосудистой визуализации при СДКА.

Лечение

Оптимальная стратегия лечения пациентов со СДКА до сих пор не определена в отличие от пациентов с атеросклерозом КА. Это связано с отсутствием крупных рандомизированных клинических исследований, сравнивающих первичную консервативную стратегию с инвазивной стратегией. Однако в последнее время появилось множество сообщений об эффективности применения первичной консервативной стратегии у гемодинамически стабильных пациентов [8, 33, 37]. По данным крупного многоцентрового исследования, которое включало 750 пациентов (средний возраст $51,8 \pm 10,2$; женщины — 88,5%) со СДКА, консервативная терапия проводилась в 86,4% ($n=648$) случаев. При этом дополнительная реваскуляризация потребовалась в 2,3% случаев — ЧКВ в 2%, а АКШ в 0,3% [1]. Эффективность консервативной стратегии также наблюдали и в серии других проспективных исследований [23, 38, 39]. Основные характеристики

и результаты краткосрочных и долгосрочных наблюдений представлены в таблице 4.

Консервативная стратегия, как правило, была рекомендована гемодинамически стабильным пациентам при отсутствии высокого риска развития неблагоприятных ССС. Признаками высокого риска развития неблагоприятных ССС считались поражение ствола левой КА (стЛКА), продолжающаяся и/или рецидивирующая ангинозная боль, ЖТ/ФЖ, кардиогенный шок и др. (рисунок 9).

Консервативная терапия у данной группы пациентов имеет ряд особенностей. Сообщалось, что применение тромболитиков может привести к распространению диссекции КА и/или прогрессированию ИМГ, тем самым ухудшая прогноз неблагоприятных ССС [40]. В связи с этим следует избегать применения тромболитиков и двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) при СДКА.

В международном многоцентровом ретроспективном регистре “DISCO registry” сравнивали эффективность антитромбоцитарной монотерапии (АТМТ) с ДАТТ у 314 пациентов со СДКА. Из 314 пациентов 199 получили первичную консервативную терапию. Пациенты были разделены на две группы. Первая группа (группа АТМТ) из 67 пациентов в 93% случаев получили АТМТ с ацетилсалициловой кислотой (АСК), клопидогрел в 6% случаев и тикагрелор в 1%. Во вторую группу были включены 132 пациента, которые получили ДАТТ. В группе ДАТТ в 62,9% случаев пациенты в составе ДАТТ получили клопидогрел + АСК, а в 36,4% — тикагрелор + АСК.

Длительность ДАТТ у 96,3% пациентов составляла 12 мес. Средний период наблюдения составил $11,8 \pm 1,3$ мес. По результатам этого исследования было показано, что ДАТТ ассоциирована с высокими показателями неблагоприятных ССС (MACE, Major Adverse Cardiovascular Events) в сравнении с АТМТ (18,9 vs 6,0%; отношение рисков — 2,62; 95% доверительный интервал: 1,22–5,61; $p=0,013$). Кровотечение (не требующее госпитализации и/или гемотрансфузии) наблюдалась у 15 (7,5%) пациентов (в группе ДАТТ у 12 (9,1%) vs у 3 (4,5%) пациентов в группе АТМТ; $p=0,24$). Кроме того, рецидив СДКА также чаще всего наблюдался в группе ДАТТ в сравнении с группой АТМТ — 10 (7,6%) vs 2 (3,0%) случаев, соответственно [41].

Помимо этого, применение β -адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и/или блокаторов рецептора ангиотензина при ОКС способствует уменьшению частоты неблагоприятных ССС. Saw J, et al. (2017) в исследовании, которое включало 327 пациентов (средний возраст $52,5 \pm 9,6$) со СДКА сообщили, что применение β -адреноблокаторов было ассоциировано с значительным снижением частоты рецидива СДКА в отдаленном периоде наблюдения (отноше-

Таблица 4

Основные характеристики и результаты краткосрочных и долгосрочных наблюдений пациентов со СДКА

Автор	Год	n	СВ, лет	Ж, пол	ГБ, n (%)	Курение, n (%)	Д, n (%)	ФМД, n (%)	ОКС, n (%)	ИМнСТ, n (%)	ИМбнСТ, n (%)	НС, n (%)	КТ, n (%)	АКШ, n (%)	ЧКВ, n (%)	ТЛ, n (%)	ВЛ, n (%)	Вн. ИМ, n (%)	СПН, мес.	Смерть, n (%)
Combaret N [2]	2021	373	$51,5 \pm 10,3$	338 (90,6)	119 (31,9)	93 (24,9)	61 (16,3)	153 (45)	359 (96,2)	170 (45,6)	189 (50,7)	1 (0,3)	314 (84,2)	0	58 (15,5)	0	0	20 (5,4)	12	0
Saw J [1]	2019	750	$51,8 \pm 10,2$	664 (88,5)	241 (32,1)	87 (11,6)	152 (20,3)	233 (31,1)	747 (99,6)	223 (29,7)	524 (69,9)	3 (0,4)	632 (84,3)	5 (0,7)	106 (14,1)	11 (1,5)	1	30 (4,0)	1	1 (0,1)
Clare R [20]	2019	208	$49,0 \pm 11,6$	185 (88,9)	64 (30,8)	n/c	58 (27,9)	n/c	51 (24,5)	41 (19,7)	n/c	n/c	176 (84,6)	9 (4,3)	23 (11,1)	n/c	2 (0,96)	n/c	12	5 (2,4)
Saw J [25]	2017	327	$52,5 \pm 9,6$	297 (90,8)	119 (36,4)	32 (9,8)	84 (25,7)	205 (62,7)	327 (100,0)	84 (25,7)	243 (74,3)	0,0	272 (83,2)	7 (2,1)	53 (16,5)	9 (2,7)	0,0	15 (4,6)	37	4 (1,2)
Eleid MF [36]	2014	246	$45,3 \pm 8,9$	236 (96)	83 (34)	5 (2)	67 (27)	63 (80)	n/c	n/c	n/c	n/c	n/c	n/c	97 (51)	n/c	n/c	n/c	36	n/c
Tweet MS [32]	2014	189	44 ± 9	174 (92)	42 (22)	4 (2)	59 (31)	115 (61)	189 (10)	70 (37)	n/c	n/c	92 (48,6)	6 (3,1)	87 (46)	n/c	3 (1,5)	n/c	28	4 (2,1)
Nakashima T [8]	2016	63	46 ± 10	59 (94)	21 (33)	20 (32)	14 (23)	5 (20)	63 (100)	60 (87)	9 (13)	0,0	28 (44)	1 (1,6)	34 (54)	3 (5)	1 (1,6)	4 (6)	34	1 (1,6)

Примечание: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ВЛ — внутрисосудистая легатальность, Вн. ИМ — внутрисосудистый ИМ, ГБ — гипертоническая болезнь, Д — дислипидемия, ИМбнСТ — инфаркт миокарда без подъёма сегмента ST, ИМнСТ — инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST, Ж, пол — женский пол, КТ — консервативная терапия, н/c — не сообщалось, НС — нестабильная стенокардия, ОКС — острый коронарный синдром, СВ — средний возраст, СПН — средний период наблюдения, ТЛ — тромболитизис, ФМД — фибромускулярная дисплазия, ЧКВ — чрескожное вмешательство.

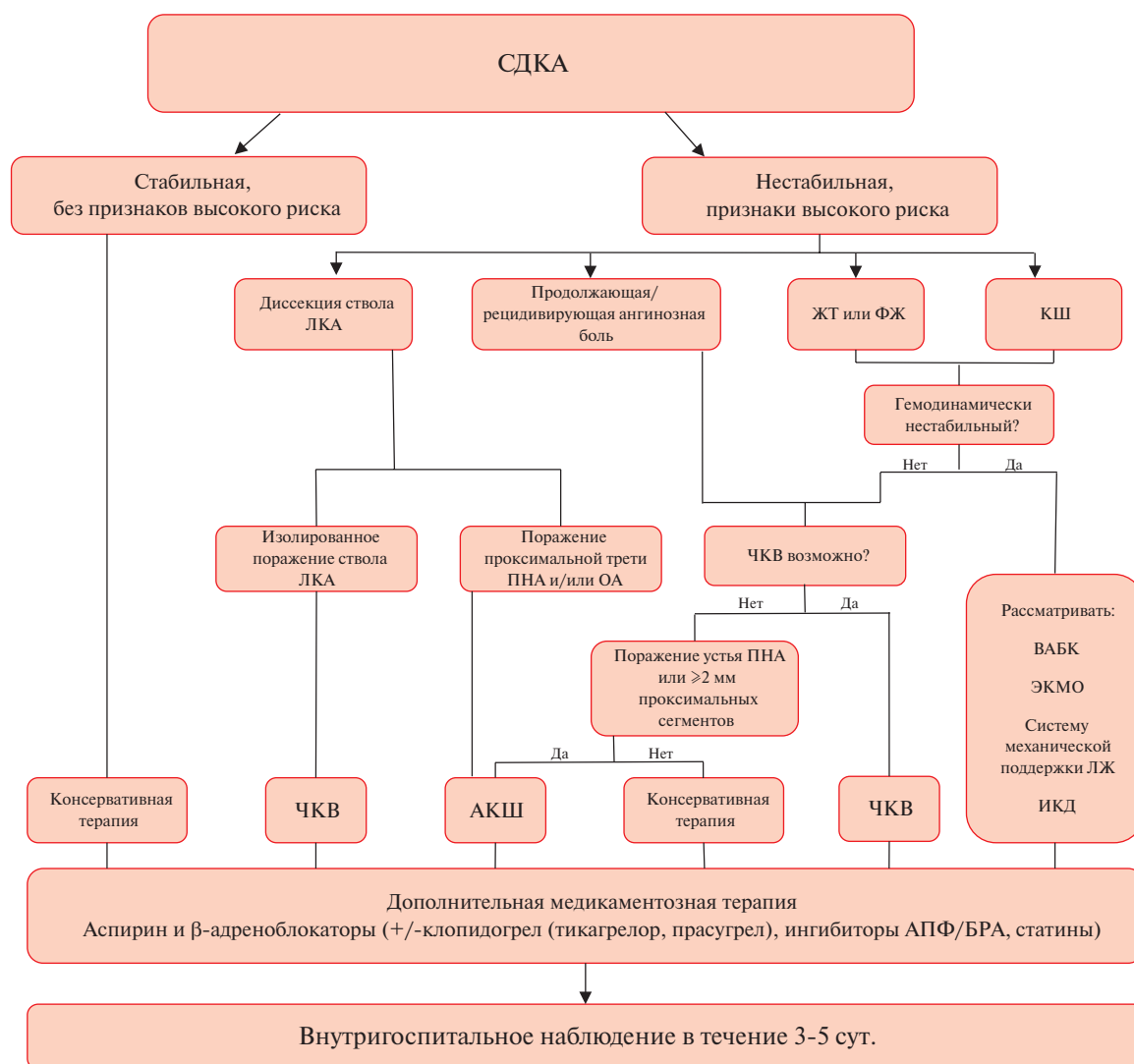


Рис. 9 Алгоритм лечения СДКА [36].

Примечание: АКШ — аортокоронарное шунтирование, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ВАБК — внутриаортальная баллонная контрпульсация, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КШ — коронарное шунтирование, ЛЖ — левый желудочек, ЛКА — левая коронарная артерия, ОА — огибающая артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия, СДКА — спонтанная диссекция коронарных артерий, ФЖ — фибрилляция желудочков, ЧКВ — чрескожное вмешательство, ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация.

ние рисков — 0,36; 95% доверительный интервал: 0,18-0,73; $p=0,004$) [23].

ЧКВ при СДКА

Несмотря на то, что первичная консервативная стратегия в большинстве случаев считается предпочтительным методом лечения, ЧКВ остается основным методом лечения у гемодинамически нестабильных пациентов с продолжающейся и/или рецидивирующей ангинозной болью или тотальной окклюзией КА, особенно когда в поражение вовлечены стЛКА или ПНА. ЧКВ при СДКА ассоциируется высокой частотой перипроцедурных осложнений и низкими показателями ангиографического успеха. Tweet M, et al. (2014) в исследовании, которое включало 189 пациентов со СДКА, сообщили о безуспешной реваскуляризации (ЧКВ) в 53% ($n=95$) слу-

чаев, а в 13% случаев пациентам потребовалось экстренное АКШ [33]. В Канадском многоцентровом исследовании сообщалось, что из 109 проведенных ЧКВ перипроцедурный успех составлял 29,1% случаев, в 40,8% случаев ЧКВ было частично успешным, а в 30,1% случаев — безуспешным [1]. Кроме того, ЧКВ не уменьшало риск рецидива СДКА или необходимость повторной реваскуляризации целевой артерии в отдаленном периоде наблюдения.

Высокая частота безуспешных ЧКВ у пациентов со СДКА обусловлена тем, что при проведении реваскуляризации КА очень высока вероятность развития ятрогенной диссекции КА, а также развитием мальаппозиции в отдаленном периоде наблюдения. Мальаппозиция стента происходит за счет разрешения ИМГ и восстановления истинного диаметра ар-

Таблица 5

Возможные осложнения и рекомендации для снижения частоты осложнений при проведении ЧКВ у пациентов со СДКА

Возможные осложнения или сложности при проведении ЧКВ [36]
Увеличивается риск ятрогенной диссекции или распространения диссекции КА в дистальном направлении
Сложность проведения коронарного проводника в дистальные отделы КА по истинному каналу
Распространение ИМГ или диссекции в антеградном и/или ретроградном направлении при баллонной ангиопластике и/или стентировании КА
Чаше всего пораженный сегмент КА требует имплантации длинного стента, которая приводит к увеличению частоты рестеноза и/или тромбоза в отдаленном периоде
Регрессирование ИМГ в отдаленном периоде приводит к мальаппозиции стента, тем самым увеличивая риск рестеноза и/или тромбоза стента
Рекомендации для проведения ЧКВ при СДКА
Аккуратная манипуляция проводниковым катетером, предпочтительно использовать бедренный доступ
Использовать негидрофильный коронарный проводник для ЧКВ
Применение ОКТ или ВСУЗИ позволяет подтвердить расположение коронарного проводника по отношению к истинному просвету КА и оптимизировать результаты ЧКВ
Рассмотреть имплантацию более длинного стента для того, чтобы он покрывал ИМГ более чем на 5-10 мм с каждой стороны или рассмотреть первым этапом имплантацию два коротких стента (проксимальное или дистальное пораженного участка) перед имплантацией основного стента в пораженный участок КА для снижения риска распространения ИМГ в дистальном или проксимальном направлении
Рассмотреть имплантацию биорезорбируемого скаффолда вместо СЛП во избежание мальаппозиции в отдаленном периоде
Применение РБ (для создания фенестрации и уменьшения объема ИМГ)
Рассмотреть выполнение контрольной коронарографии в отдаленном периоде с применением ОКТ для исключения мальаппозиции стента или наличия покрытия стента неоинтимой перед отменой антитромбоцитарной терапии
Примечание: ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование, ИМГ — интрамуральная гематома, КА — коронарная артерия, ОКТ — оптическая когерентная томография, РБ — режущий баллон, СДКА — спонтанная диссекция коронарных артерий, СЛП — стент с лекарственным покрытием, ЧКВ — чрескожное вмешательство.

терии [42]. Таким образом, эти факторы увеличивают частоту рестеноза и/или тромбоза стентов.

Некоторые эксперты предлагают использовать биорезорбируемые скаффолды вместо стентов с лекарственным покрытием (СЛП) для уменьшения частоты данных осложнений [43-47]. Наряду с этим некоторые авторы также продемонстрировали эффективность и безопасность применения режущих баллонов (РБ) при СДКА [48-50].

РБ применяются для формирования фенестрации между истинным и ложным просветом КА, которая способствует уменьшению объема ИМГ и декомпрессии истинного просвета КА. Таким образом, РБ в большинстве случаев позволяют избежать имплантации стента. Кроме того, в некоторых случаях РБ можно использовать перед имплантацией СЛП для уменьшения риска прогрессирования ИМГ в дистальном или проксимальном направлении и снижения вероятности мальаппозиции стента в отдаленном периоде наблюдения, что, в свою очередь, послужит для снижения необходимости повторных реваскуляризаций.

При использовании РБ при СДКА необходимо учитывать ряд важных аспектов. Во-первых, при СДКА стенки КА очень хрупкие и высока вероятность их перфорации РБ. Во избежание этих осложнений Main A, et al. (2019) предлагают использовать РБ небольшого диаметра (на 0,5 мм

меньше референсного диаметра пораженной артерии) и избегать применения РБ в артериях небольшого диаметра (≤ 2 мм). Кроме того, авторы предлагают выполнять баллонную ангиопластику невысоким давлением (в среднем, 2-4 атм.). Во-вторых, КА при СДКА в большинстве случаев очень извитые, что усложняет проведение баллонного катетера до пораженного сегмента КА; в связи с этим для баллонной ангиопластики необходимо рассматривать применение коротких РБ (6-10 мм). В-третьих, при сохранении клиники ангинозных болей можно выполнить повторную баллонную ангиопластику для получения оптимального ангиографического результата с кровотоком в целевой артерии TIMI 3 (Thrombolysis in Myocardial Infarction) и улучшения симптоматики пациента [48]. Возможные осложнения и рекомендации для снижения частоты осложнений при проведении ЧКВ у пациентов со СДКА представлены в таблице 5 [36].

Таким образом, очевидно, что ЧКВ является менее предпочтительной тактикой у стабильных пациентов со СДКА по причине высокого риска рестеноза/тромбоза стента в отдаленном периоде наблюдения.

Прогноз

При применении своевременной и оптимальной тактики лечения отдаленный прогноз у па-

циентов со СДКА, как правило, благоприятный. Отдаленная выживаемость у данной группы пациентов варьируется от 92 до 97,5%. При этом, по данным различных исследований, частота рецидивов СДКА может варьировать от 10,4 до 29,4% [11, 19, 23].

Заключение

СДКА является редкой патологией КА, которая часто приводит к развитию ОКС и нередко заканчивается ВСС. Применение методов внутри-

сосудистой визуализации облегчает диагностику СДКА, способствует оптимизации результатов ЧКВ и улучшению отдаленного прогноза. Учитывая сложность проведения ЧКВ и неоднозначные клинические результаты, первичную консервативную терапию следует рассматривать как стратегию по умолчанию у стабильных пациентов со СДКА.

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

Литература/References

1. Saw J, Starovoytov A, Humphries K, et al. Canadian spontaneous coronary artery dissection cohort study: in-hospital and 30-day outcomes. *Eur Heart J*. 2019;40(15):1188-97. doi:10.1093/eurheartj/ehz007.
2. Combaret N, Gerbaud E, Dérimay F, et al. National French registry of spontaneous coronary artery dissections: prevalence of fibromuscular dysplasia and genetic analyses. *EuroIntervention*. 2021;17(6):508-15. doi:10.4244/eij-d-20-01046.
3. Mahmoud AN, Taduru SS, Mentias A, et al. Trends of Incidence, Clinical Presentation, and In-Hospital Mortality Among Women With Acute Myocardial Infarction With or Without Spontaneous Coronary Artery Dissection: A Population-Based Analysis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(1):80-90. doi:10.1016/j.jcin.2017.08.016.
4. Pretty H. Dissecting aneurysm of coronary artery in a woman aged 42: rupture. *BMJ*. 1931;1:667.
5. Claudon DG, Claudon DB, Edwards J, et al. Primary dissecting aneurysm of coronary artery. A cause of acute myocardial ischemia. *Circulation*. 1972;45(2):259-66. doi:10.1161/01.CIR.45.2.259.
6. Adlam D, Alfonso F, Maas A, Vrints C, Writing Committee. European Society of Cardiology, acute cardiovascular care association, SCAD study group: a position paper on spontaneous coronary artery dissection. *Eur Heart J*. 2018;39(36):3353-68. doi:10.1093/eurheartj/ehy080.
7. Rashid HN, Wong DT, Wijesekera H, et al. Incidence and characterisation of spontaneous coronary artery dissection as a cause of acute coronary syndrome — A single-centre Australian experience. *Int J Cardiol*. 2016;202:336-8. doi:10.1016/j.ijcard.2015.09.072.
8. Nakashima T, Noguchi T, Haruta S, et al. Prognostic impact of spontaneous coronary artery dissection in young female patients with acute myocardial infarction: A report from the Angina Pectoris-Myocardial Infarction Multicenter Investigators in Japan. *Int J Cardiol*. 2016;207:341-8. doi:10.1016/j.ijcard.2016.01.188.
9. Hill SF, Sheppard MN. Non-atherosclerotic coronary artery disease associated with sudden cardiac death. *Heart*. 2010;96:1119-25. doi:10.1136/hrt.2009.185157.
10. Vanzetto G, Berger-Coz E, Barone-Rochette G, et al. Prevalence, therapeutic management and medium-term prognosis of spontaneous coronary artery dissection: results from a database of 11,605 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;35(2):250-4. doi:10.1016/j.ejcts.2008.10.023.
11. Clare R, Duan L, Phan D, et al. Characteristics and Clinical Outcomes of Patients With Spontaneous Coronary Artery Dissection. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(10):e012570. doi:10.1161/jaha.119.012570.
12. Hayes SN, Kim ESH, Saw J, et al. American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Genomic and Precision Medicine; and Stroke Council. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Current State of the Science: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(19):e523-57. doi:10.1161/CIR.0000000000000564.
13. Saw J, Aymong E, Sedlak T, et al. Spontaneous coronary artery dissection: association with predisposing arteriopathies and precipitating stressors and cardiovascular outcomes. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7(5):645-55. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001760.
14. Sharma S, Kaadan MI, Duran JM, et al. Risk Factors, Imaging Findings, and Sex Differences in Spontaneous Coronary Artery Dissection. *Am J Cardiol*. 2019;123(11):1783-7. doi:10.1016/j.amjcard.2019.02.040.
15. Tweet MS, Hayes SN, Codsí E, et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection Associated With Pregnancy. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(4):426-35. doi:10.1016/j.jacc.2017.05.055.
16. Havakuk O, Golland S, Mehra A, et al. Pregnancy and the Risk of Spontaneous Coronary Artery Dissection: An Analysis of 120 Contemporary Cases. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017;10(3):e004941. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.004941.
17. Elkayam U, Jalnapurkar S, Barakkat MN, et al. Pregnancy-associated acute myocardial infarction: a review of contemporary experience in 150 cases between 2006 and 2011. *Circulation*. 2014;129(16):1695-702. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002054.
18. Farmer RD, Lawrenson RA. Oral contraceptives and venous thromboembolic disease: the findings from database studies in the United Kingdom and Germany. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179(3 Pt 2):S78-86. doi:10.1053/ob.1998.v179.a92634.
19. Tweet MS, Hayes SN, Pitta SR, et al. Clinical features, management, and prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Circulation*. 2012;126(5):579-88. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.105718.
20. Motreff P, Malcles G, Combaret N, et al. How and when to suspect spontaneous coronary artery dissection: novel insights from a single-centre series on prevalence and angiographic appearance. *EuroIntervention*. 2017;12(18):e2236-43. doi:10.4244/eij-d-16-00187.
21. Luong C, Starovoytov A, Heydari M, et al. Clinical presentation of patients with spontaneous coronary artery dissection. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;89(7):1149-54. doi:10.1002/ccd.26977.
22. Hassan S, Prakash R, Starovoytov A, et al. Natural History of Spontaneous Coronary Artery Dissection With Spontaneous Angiographic Healing. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12(6):518-27. doi:10.1016/j.jcin.2018.12.011.
23. Saw J, Humphries K, Aymong E, et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Clinical Outcomes and Risk of Recurrence.

- J Am Coll Cardiol. 2017;70(9):1148-58. doi:10.1016/j.jacc.2017.06.053.
24. Saw J. Coronary angiogram classification of spontaneous coronary artery dissection. Catheter Cardiovasc Interv. 2014;84(7):1115-22. doi:10.1002/ccd.25293.
25. Saw J, Mancini GB, Humphries K, et al. Angiographic appearance of spontaneous coronary artery dissection with intramural hematoma proven on intracoronary imaging. Catheter Cardiovasc Interv. 2016;87(2):E54-61. doi:10.1002/ccd.26022.
26. Leipsic J, Abbara S, Achenbach S, et al. SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary CT angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2014;8(5):342-58. doi:10.1016/j.jcct.2014.07.003.
27. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. J Am Coll Cardiol. 2008;52(21):1724-32. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.031.
28. Eleid MF, Tweet MS, Young PM, et al. Spontaneous coronary artery dissection: challenges of coronary computed tomography angiography. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2018;7(7):609-13. doi:10.1177/2048872616687098.
29. Torres-Ayala SC, Maldonado J, Bolton JS, et al. Coronary computed tomography angiography of spontaneous coronary artery dissection: a case report and review of the literature. Am J Case Rep. 2015;16:130-5. doi:10.12659/ajcr.892805.
30. Alzand BSN, Vanneste L, Fonck D, et al. Spontaneous coronary artery dissection undissolved using cardiac computed tomography. Int J Cardiol. 2016;222:1040-1. doi:10.1016/j.ijcard.2016.08.058.
31. Tweet MS, Akhtar NJ, Hayes SN, et al. Spontaneous coronary artery dissection: Acute findings on coronary computed tomography angiography. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2019;8(5):467-475. doi.org/10.1177/2048872617753799.
32. Rogowski S, Maeder MT, Weilenmann D, et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Angiographic Follow-Up and Long-Term Clinical Outcome in a Predominantly Medically Treated Population. Catheter Cardiovasc Interv. 2017;89(1):59-68. doi:10.1002/ccd.26383.
33. Tweet MS, Eleid MF, Best PJ, et al. Spontaneous coronary artery dissection: revascularization versus conservative therapy. Circ Cardiovasc Interv. 2014;7(6):777-86. doi:10.1161/circinterventions.114.001659.
34. Macaya F, Salinas P, Gonzalo N, et al. Spontaneous coronary artery dissection: contemporary aspects of diagnosis and patient management. Open Heart. 2018;5(2):e000884. doi:10.1136/openhrt-2018-000884.
35. Alfonso F, Paulo M, Dutary J. Endovascular imaging of angiographically invisible spontaneous coronary artery dissection. JACC Cardiovasc Interv. 2012;5(4):452-3. doi:10.1016/j.jcin.2012.01.016.
36. Saw J, Mancini GBJ, Humphries KH. Contemporary Review on Spontaneous Coronary Artery Dissection. J Am Coll Cardiol. 2016;68(3):297-312. doi:10.1016/j.jacc.2016.05.034.
37. Eleid MF, Guddeti RR, Tweet MS, et al. Coronary artery tortuosity in spontaneous coronary artery dissection: angiographic characteristics and clinical implications. Circ Cardiovasc Interv. 2014;7(5):656-62. doi:10.1161/circinterventions.114.001676.
38. García-Guimaraes M, Bastante T, Macaya F, et al. Spontaneous coronary artery dissection in Spain: clinical and angiographic characteristics, management, and in-hospital events. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2021;74(1):15-23. English, Spanish. doi:10.1016/j.rec.2020.04.002.
39. Arefiev MN, Klykov LL, Krylov VV, et al. Myocardial infarction and the issue of individualized management. Clinical case of spontaneous dissection in two coronary arteries. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(4):88-92. (In Russ.) Арефьев М. Н., Клыков Л. Л., Крылов В. В. и др. Инфаркт миокарда и проблема индивидуализации лечения. Клинический пример спонтанной диссекции двух коронарных артерий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(4):88-92. doi:10.15829/1728-8800-2017-4-88-92.
40. Vrints CJ. Spontaneous coronary artery dissection. Heart. 2010;96(10):801-8. doi:10.1136/hrt.2008.162073.
41. Cerrato E, Giacobbe F, Quadri G, et al. DISCO Collaborators. Antiplatelet therapy in patients with conservatively managed spontaneous coronary artery dissection from the multicentre DISCO registry. Eur Heart J. 2021;42(33):3161-71. doi:10.1093/eurheartj/ehab372.
42. Lempereur M, Fung A, Saw J. Stent mal-apposition with resorption of intramural hematoma with spontaneous coronary artery dissection. Cardiovasc Diagn Ther. 2015;5(4):323-9. doi:10.3978%2Fj.issn.2223-3652.2015.04.05.
43. Watt J, Egred M, Khurana A, et al. 1-Year Follow-Up Optical Frequency Domain Imaging of Multiple Bioresorbable Vascular Scaffolds for the Treatment of Spontaneous Coronary Artery Dissection. JACC Cardiovasc Interv. 2016;9(4):389-91. doi:10.1016/j.jcin.2015.11.030.
44. Panoulas VF, Ielasi A. Bioresorbable scaffolds and drug-eluting balloons for the management of spontaneous coronary artery dissections. J Thorac Dis. 2016;8(10):E1328-30. doi:10.21037/jtd.2016.10.54.
45. Camacho Freire SJ, Gómez Menchero AE, Roa Garrido J, et al. Bioresorbable Scaffolds in Spontaneous Coronary Artery Dissection: Long-Term Follow-Up in 4 Patients. Tex Heart Inst J. 2017;44(6):405-10. doi:10.14503%2FTHIJ-16-6059.
46. Macaya F, Salinas P, Gonzalo N, et al. Long-term follow-up of spontaneous coronary artery dissection treated with bioresorbable scaffolds. EuroIntervention. 2019;14(13):1403-5. doi:10.4244/eij-d-18-00519.
47. Prokhorikhin AA, Fartakov EI, Malaev DU, et al. Assessment Safety and efficacy of the Absorb bioresorbable scaffold: 6-month results from the Gabi R registry. Circulatory pathology and cardiac surgery. 2019;23(1S):S26-33. (In Russ.) Прохорихин А. А., Фртаков Е. И., Малаев Д. У. и др. Оценка эффективности и безопасности биодеградируемого каркаса Absorb: 6-месячные результаты регистра Gabi R: Russia. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2019;23(1S):S26-33. doi:10.21688/1681-3472-2019-1S-S26-S33.
48. Main A, Lombardi WL, Saw J. Cutting balloon angioplasty for treatment of spontaneous coronary artery dissection: case report, literature review, and recommended technical approaches. Cardiovasc Diagn Ther. 2019;9(1):50-4. doi:10.21037/cdt.2018.10.11.
49. Kaya E, Iwata H, Miyazaki S, et al. Successful Coronary Flow Restoration by Stent-Free Strategy Using the Pull-Back Method of Cutting Balloon in Spontaneous Coronary Artery Dissection. CJC Open. 2019;1(4):213-5. doi:10.1016%2Fj.cjco.2019.05.008.
50. Zhukova NS, Shakhnovich RM, Merkulova IN, et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection. Kardiologia. 2019;59(9):52-63. (In Russ.) Жукова Н. С., Шахнович Р. М., Меркулова И. Н. и др. Спонтанная диссекция коронарных артерий. Кардиология. 2019;59(9):52-63. doi:10.18087/cardio.2019.9.10269.

ЗНАЮ. ВИЖУ. СНИЖАЮ?



Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ) остаются основной причиной смерти, инвалидизации и расходов на медицинскую помощь в мире^{1,2}



Повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) и его долгосрочное воздействие имеют причинно-следственную связь с развитием АССЗ и сердечно-сосудистых событий (ССС)^{3,4,5}



Уровень ХС ЛНП является одним из модифицируемых факторов риска развития АССЗ и СССР^{3,4,5}



75% пациентов с АССЗ не достигают целевых уровней ХС ЛНП несмотря на доступность различных видов гиполипидемической терапии^{5,6}



Достижение целевого уровня ХС ЛНП

1,4 ммоль/л —
очень высокий
СС риск
1,8 ммоль/л —
высокий СС риск

АССЗ без клинических проявлений — бессимптомное образование атеросклеротических бляшек и скрытое повышение уровня ХС ЛНП

Повышенный уровень ХС ЛНП выявлен — увеличение риска развития АССЗ

Уровень ХС ЛНП выше целевого — коррекция липидснижающей терапии

Уровень ХС ЛНП остается выше целевого — АССЗ прогрессирует

Острое
ССС

Начало или интенсификация липидснижающей терапии — после развития СССР

Уровень ХС ЛНП выше целевого — коррекция липидснижающей терапии

Артерия

ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, ишемический инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения, ишемия нижних конечностей), СССР — сердечно-сосудистое событие.

1. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. JACC. 2019;74(10):1376-1414. 2. Packard C, Chapman MJ, Sirtant M et al. Intensive low-density lipoprotein cholesterol lowering in cardiovascular disease prevention: opportunities and challenges. Heart 2021;0:1-7. doi:10.1136/heartjnl-2020-318760. 3. Ference BA, Ginsberg HN, Graham N et al. Impact of Lipids on Cardiovascular Health. J Am Coll Cardiol. 2018;72(10):1141-1156. 4. Kotseva K, De Backer G, De Basquer G et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. European Journal of Preventive Cardiology. 2019;26(8):824-835. 5. Vrablik et al. Lipid-lowering therapy use in primary and secondary care in Central and Eastern Europe: DA VINCI observational study. Atherosclerosis. 2021;334:66-75. 6. Ray K et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. European Journal of Preventive Cardiology. 2021;28:1279-1289.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Материал подготовлен при поддержке ООО «Новартис Фарма».

