

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)

SCOPUS 1,4

- Cardiovascular medicine
- Education



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО



Официальный сайт журнала

<https://cardiovascular.elpub.ru>

№ 7, 2023

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, DOAJ
Российский индекс научного цитирования (ядро),
RSCI (Russian Science Citation Index)

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
Старцев Д.С.
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

Номер подписан в печать: 31.07.2023

Цена свободная

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Основан в 2002 г.

Том 22 7'2023

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)
Шепель Р. Н. (Москва, Россия)
Явелов И. С. (Москва, Россия)

Авксентьева М. В. (Москва)
Джозеф С. Альперт (Тусон, Аризона, США)
Бадтиева В. А. (Москва, Россия)
Бойцов С. А. (Москва, Россия)
Бубнова М. Г. (Москва, Россия)
Бузиашвили Ю. И. (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)
Томас Люшер (Лондон, Великобритания)
Мамедов М. Н. (Москва, Россия)
Марцевич С. Ю. (Москва, Россия)
Небиеридзе Д. В. (Москва, Россия)
Недогода С. В. (Волгоград, Россия)
Ойроткинова О. Ш. (Москва, Россия)
Пекка Пуска (Хельсинки, Финляндия)
Подзолков В. И. (Москва, Россия)
Редько М. В. (Краснодар)
Скрипникова И. А. (Москва, Россия)
Толпыгина С. Н. (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, DOAJ,
Russian Science Citation Index (RSCI)**

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

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

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

Subscription:
www.roscardio.ru/ru/subscription

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

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

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

Periodicity: 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
Startsev D. S.
Morozova E. Yu.

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

Font's license № 180397 or 21.03.2018

©CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

founded in 2002

Vol.22 7'2023

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)

Maria V. Avksentieva (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. Dzhiyeva (Moscow, Russia)
Anna M. Kalinina (Moscow, Russia)
Zhanna D. Kobalava (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)
Ruslan N. Shepel (Moscow, Russia)
Igor S. Yavelov (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)
Michael V. Redko (Krasnodar, Russia)
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: Petroverigskiy per., 10, str. 3; Moscow 101990, Russia
e-mail: cardiovasc.journal@yandex.ru; +7 (499) 553 67 78

Publisher: Silicea-Poligraf, e-mail: cardio.nauka@yandex.ru
Tel. +7 (985) 768 43 18, www.roscardio.ru



online

RUSSIA PREVENT 2023: КАРДИОЛОГИЯ

Приурочен ко Всемирному дню сердца

 **Формат участия -
дистанционный**



Прием заявок для участия с докладом заканчивается за 2 месяца до начала мероприятия



Информация
о мероприятии
доступна
на сайте
www.ropniz.ru

Основные темы мероприятия:

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

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



05 октября 2023 года

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

Прием заявок для участия с докладом заканчивается за 2 месяца до начала мероприятия

Срок подачи тезисов в рамках Форума заканчивается за 2 месяца до начала мероприятия



Формат участия -
ДИСТАНЦИОННЫЙ

Основные направления конференции:

- Личность лидера в становлении научной школы;
- Роль научно-образовательной среды в профессиональном развитии врача-терапевта;
- Научно-педагогические школы в подготовке научных и научно-педагогических кадров – опыт, проблемы, перспективы;
- Международное сотрудничество: лучшие практики в подготовке врачей-терапевтов;
- Аккредитация специалистов - новые векторы в профессиональном развитии врачей-терапевтов;
- Интеграция науки и образования;
- Качество подготовки врачей-терапевтов: критерии и технологии оценки;
- Индивидуальные образовательные траектории в профессиональном развитии врача-терапевта;
- Профилактическая деятельность – приоритет в охране здоровья граждан;
- Симуляционные технологии в формировании компетенций врача-терапевта;
- Педагогика в подготовке ординаторов и аспирантов;
- Подготовка врачей-терапевтов – взгляд на проблему практикующих 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.



Информация
о мероприятии доступна
на сайте www.ropniz.ru



26
ОКТАБРЯ
2023

online

RUSSIA PREVENT 2023: НЕВРОЛОГИЯ

Приурочен ко Всемирному дню борьбы
с инсультом

 Формат участия -
дистанционный



Прием заявок для участия с докладом заканчивается за 2 месяца до начала мероприятия

Основные темы мероприятия:

- Развитие системы укрепления общественного здоровья в Российской Федерации;
- Эпидемиология заболеваний нервной системы в Российской Федерации;
- 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.



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
2023

online

RUSSIA PREVENT 2023: ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Приурочен ко Всемирному дню борьбы
с сахарным диабетом

 **Формат участия -
дистанционный**



Прием заявок для участия с докладом заканчивается за 2 месяца до начала мероприятия



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;
- 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;
- Актуальные тенденции в первичной и вторичной профилактике следующих заболеваний/состояний эндокринной системы и их осложнений;
- 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.

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.



22
НОЯБРЯ
2023

online

RUSSIA PREVENT 2023: ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Приурочен ко Всемирному дню борьбы
против хронической обструктивной
болезни легких

 Формат участия -
дистанционный



Прием заявок для участия с
докладом заканчивается за 2
месяца до начала мероприятия



Информация
о мероприятии
доступна
на сайте
www.ropniz.ru

Основные темы мероприятия:

- Развитие системы укрепления общественного здоровья в Российской Федерации;
- Эпидемиология заболеваний органов дыхания в Российской Федерации. Регистры в пульмонологии;
- Диспансеризация;
- Диспансерное наблюдение за пациентами с заболеваниями органов дыхания;
- Методы индивидуальной и популяционной профилактики и коррекции факторов риска развития заболеваний органов дыхания;
- Особенности профилактики заболеваний органов дыхания в условиях риска распространения COVID-19 и особенности ведения пациентов с заболеваниями органов дыхания после перенесенной COVID-инфекции;
- Актуальные тенденции в первичной и вторичной профилактике заболеваний/состояний органов дыхания и их осложнений;
- Мультидисциплинарный подход и его особенности при ведении пациентов с заболеваниями/состояниями органов дыхания и коморбидной патологии;
- Геномный анализ заболеваний дыхательной системы и его интеграция в повседневную практику врача ПМСП;
- Неотложные состояния в пульмонологии – тактика врача ПМСП;
- Орфанные заболевания в пульмонологии и тактика ведения в условиях ПМСП;
- Медико-социальная реабилитация при заболеваниях дыхательной системы в условиях ПМСП.

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.



III Международная научно-практическая конференция

«Огановские чтения»

8 декабря 2023 года



Формат участия -
очный и дистанционный

08 декабря 2023 г. накануне 86-летия академика РАН Рафаэля Гегамовича Оганова, первого директора ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, состоится III Международная научно-практическая конференция «Огановские чтения» в память о выдающемся ученом.

Мероприятие включено в план научно-практических мероприятий Минздрава России на 2023 год.

Основные темы мероприятия:

- Хронические неинфекционные заболевания в амбулаторной практике
- Диспансеризация и диспансерное наблюдение
- Коморбидная патология в амбулаторной практике
- Профилактика, диагностика и лечение возраст-ассоциированных заболеваний и гериатрических синдромов
- Паллиативная помощь в амбулаторных условиях
- Новые технологии в амбулаторной практике врача
- Смежные специальности (неврология, гастроэнтерология, кардиология, пульмонология, эндокринология, офтальмология, оториноларингология, и др.)
- Общественное здоровье, профилактика и реабилитация в практике врача ПМСП
- Приоритетные проекты Минздрава России по первичной медико-санитарной помощи
- Клинические рекомендации (протоколы) при оказании ПМСП населению

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

Прием заявок для участия с докладом заканчивается за 2 месяца до начала мероприятия



Информация
о мероприятии
доступна
на сайте
www.ropniz.ru

Содержание

Вступительное слово

Оригинальные статьи

Артериальная гипертензия

Королев А. И., Федорович А. А., Горшков А. Ю., Чащин М. Г., Дадаева В. А., Михайлова М. А., Омеляненко К. В., Стрелкова А. В., Драпкина О. М.
Факторы фотоплетизмографии, ассоциированные с наличием невыявленной артериальной гипертензии у мужчин с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском

Хроническая сердечная недостаточность

Осипова О. А., Концевая А. В., Демко В. В., Гостева Е. В., Комисов А. А., Кузуб А. А., Сердюкова А. В., Брижанева А. С., Шепель Р. Н., Драпкина О. М.
Использование элементов искусственного интеллекта в прогнозирующей модели персонализированного подхода к выбору фармакотерапии у больных хронической сердечной недостаточностью с умеренно низкой фракцией выброса ишемического генеза

Фибрилляция предсердий

Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю.
Фибрилляция предсердий у лиц старческого возраста и долгожителей: ретроспективный анализ клинического портрета пациентов с применением технологий искусственного интеллекта

Мингалимова А. Р., Чащин М. Г., Арутюнян А. Г., Литинская О. А., Сагиров М. А., Джиоева О. Н., Драпкина О. М.
С-реактивный белок: периоперационная динамика и прогностическая значимость в оценке риска развития фибрилляции предсердий у пациентов после коронарного шунтирования

Острое нарушение мозгового кровообращения

Толпыгина С. Н., Загребельный А. В., Чернышева М. И., Кутышенко Н. П., Воронина В. П., Дмитриева Н. А., Лерман О. В., Луккина Ю. В., Лукьянов М. М., Окшина Е. Ю., Парсаданян Н. Э., Марцевич С. Ю., Драпкина О. М.
Отдаленная выживаемость больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, в регистре РЕГИОН-М, в зависимости от пола и возраста

Клинические случаи

Корнева В. А., Мандельштам М. Ю., Орлов А. В., Васильев В. Б., Кузнецова Т. Ю., Захарова Ф. М.
Идентификация патогенного варианта с.683_684in sCTGCAAGGACAAATCTGACGA гена рецептора липопротеинов низкой плотности у пациента с семейной гиперхолестеринемией. Клинический случай

Варданян А. Б., Арзуманян Э. А., Гасанов М. З., Варданян Н. Б.
Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST у пациента с дэкстрокардией и отхождением левой общей сонной артерии от брахиоцефального ствола. Клинический случай

Contents

Address to the readers

Original articles

Arterial hypertension

Korolev A. I., Fedorovich A. A., Gorshkov A. Yu., Chashchin M. G., Dadaeva V. A. I., Mikhailova M. A., Omelyanenko K. V., Strelkova A. V., Drapkina O. M.
Photoplethysmography factors associated with undiagnosed hypertension in men with low and moderate cardiovascular risk

Chronic heart failure

Osipova O. A., Kontsevaya A. V., Demko V. V., Gosteva E. V., Komisov A. A., Kuzub A. A., Serdyukova A. V., Brizhaneva A. S., Shepel R. N., Drapkina O. M.
Elements of artificial intelligence in a predictive personalized model of pharmacotherapy choice in patients with heart failure with mildly reduced ejection fraction of ischemic origin

Atrial fibrillation

Druzhilov M. A., Kuznetsova T. Yu.
Atrial fibrillation in the elderly and long-livers: a retrospective analysis of the clinical profile of patients using artificial intelligence

Mingalimova A. R., Chashchin M. G., Arutyunyan A. G., Litinskaya O. A., Sagirov M. A., Dzhioeva O. N., Drapkina O. M.
C-reactive protein: perioperative changes and prognostic significance in assessing the risk of atrial fibrillation in patients after coronary bypass surgery

Atrial fibrillation

Tolpygina S. N., Zagrebely A. V., Chernysheva M. I., Kutishenko N. P., Voronina V. P., Dmitrieva N. A., Lerman O. V., Lukina Yu. V., Lukyanov M. M., Okshina E. Yu., Parsadanyan N. E., Martsevich S. Yu., Drapkina O. M.
Long-term survival of patients with cerebrovascular accident, depending on sex and age: data from the REGION-M registry

Clinical case

Korneva V. A., Mandelshtam M. Yu., Orlov A. V., Vasiliev V. B., Kuznetsova T. Yu., Zakharova F. M.
Identification of c.683_684insCTGCAAGGACAAATCTGACGA pathogenic variant of the low-density lipoprotein receptor gene in a patient with familial hypercholesterolemia: a case report

Vardanyan A. B., Arzumanyan E. A., Gasanov M. Z., Vardanyan N. B.
Acute ST-segment elevation myocardial infarction in a patient with dextrocardia and left common carotid artery arising from the brachiocephalic trunk: a case report

Шукуров Ф. Б., Руденко Б. А., Фещенко Д. А., Васильев Д. К., Кузуб А. А., Талиуридзе М. Т.
Использование стратегии JET+PCB в лечении окклюзии поверхностной бедренной артерии. Клинический случай

Клиника и фармакотерапия

Лукьянов С. В., Глухов Ю. Ф., Тавлuyeва Е. В., Танхилевич Б. М., Затеищиков Д. А., Хлевчук Т. В., Бондарева И. Б.

Результаты пилотного клинического исследования безопасности и эффективности оригинального антитромбоцитарного препарата из группы ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов при остром коронарном синдроме

Мнение приглашенного редактора

Марцевич С. Ю.

Мнение эксперта о статье "Результаты пилотного клинического исследования безопасности и эффективности оригинального антитромбоцитарного препарата из группы ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов при остром коронарном синдроме"

Обзоры литературы

Ощепкова Е. В.

Опыт применения сакубитрил/валсартана в лечении артериальной гипертензии

Рябов В. В., Самойлова Ю. О., Гомбожapова А. Э., Сиротина М. А., Маслов Л. Н.

Применение метода тромбoаспирации у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: обзор литературы

Методические рекомендации

Междисциплинарный совет по кардиоонкологии, Российское кардиологическое общество

Методическое письмо для кардиологов учреждений онкологического профиля по профилактике сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии 

Междисциплинарный совет по кардиоонкологии, Российское кардиологическое общество

Методическое письмо для кардиологов и терапевтов первичного звена здравоохранения по первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии 

Зеленина А. А., Шальнова С. А., Максимов С. А.

Использование информационной панели для анализа ассоциаций социально-экономического и экологического неравенства регионов с показателями здоровья. Методические рекомендации 

Горбунов В. М., Смирнова М. И., Курехян А. С., Драпкина О. М.

Оценка клинического и амбулаторного артериального давления в практической работе врача первичного звена здравоохранения. Методические рекомендации 

61 Shukurov F. B., Rudenko B. A., Feshchenko D. A., Vasiliev D. K., Kuzub A. A., Taliuridze M. T.
JET+PCB strategy in the treatment of superficial femoral artery occlusion: a case report

Clinic and pharmacotherapy

69 Lukyanov S. V., Glukhov Yu. F., Tavlyuyeva E. V., Tankhilevich B. M., Zateyshchikov D. A., Khlevchuk T. V., Bondareva I. B.

Results of a pilot clinical trial of the safety and efficacy of an original glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitor in acute coronary syndrome

Opinion of invited editor

81 Martsevich S. Yu.

Expert opinion on "Results of a pilot clinical trial of the safety and efficacy of an original glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitor drug in acute coronary syndrome"

Literature reviews

83 Oshchepkova E. V.

Experience of sacubitril/valsartan therapy in hypertension

98 Ryabov V. V., Samoilova Yu. O., Gombozhapova A. E., Sirotnina M. A., Maslov L. N.

Thrombus aspiration in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a literature review

Methodical guidelines

109 Interdisciplinary Council of Cardio-Oncology, Russian Society of Cardiology

Guidance letter for cardiologists of oncology institutions on the prevention of cardiovascular complications of anticancer therapy 

119 Interdisciplinary Council of Cardio-Oncology, Russian Society of Cardiology

Guidance letter for cardiologists and primary care physicians on primary prevention of cardiovascular complications of anticancer therapy 

128 Zelenina A. A., Shalnova S. A., Maksimov S. A.

Dashboard to analyze associations of socio-economic and environmental inequality of regions with health indicators. Guidelines 

141 Gorbunov V. M., Smirnova M. I., Kurekhyan A. S., Drapkina O. M.

Evaluation of office and ambulatory blood pressure in the practice of a primary care physician. Guidelines 

Уважаемые читатели,

сердечно-сосудистые осложнения являются наиболее частым следствием химио- и лучевой терапии злокачественных новообразований и основной причиной преждевременной смерти и роста показателей смертности из-за различных побочных эффектов химиотерапевтического лечения.

На сегодняшний день кардиотоксичность является актуальной проблемой, поскольку количество онкологических больных во всем мире неуклонно растет, а активная противоопухолевая терапия сопряжена с еще большим увеличением риска различных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Многие аспекты этой важной междисциплинарной проблемы до настоящего времени остаются малоизученными, поэтому Междисциплинарный совет по кардиоонкологии и Российское кардиологическое общество при поддержке ведущих специалистов-кардиологов опубликовали в номере 7-2023 нашего журнала *Методическое письмо для кардиологов учреждений онкологического профиля по профилактике сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии* и *Методическое письмо для кардиологов и терапевтов первичного звена здравоохранения по первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии*.

В электронной версии номера вниманию наших читателей предлагаем также Методические рекомендации, которые содержат описание информационной панели, предназначенной для мониторинга и анализа ассоциаций социально-экономического и экологического неравенства регионов с показателями здоровья, и Методические рекомендации о современных подходах к оценке уровня артериального давления, основных правилах его измерения, об интерпретации данных, составлении заключений, в т.ч. при совместной оценке результатов клинических и амбулаторных измерений.

Изменения микроциркуляторного русла при артериальной гипертензии могут быть выявлены до клинической манифестации заболевания методом фотоплетизмографии. Как показали в своем исследовании *Королев А. И. и соавт.*, увеличение сосудистой жесткости, тонуса гладкомышечных клеток мелких артерий и терминальных артериол, скорости распространения пульсовой волны у мужчин



с низким или умеренным сердечно-сосудистым риском позволяет предполагать значимый вклад подобных изменений в развитие патологии.

Операция коронарного шунтирования может провоцировать инициацию патологического каскада, сопровождающегося синтезом провоспалительных цитокинов и развитием системной воспалительной реакции. Одним из биохимических маркеров воспаления, доступных для широкого исследования в условиях клинической практики, является С-реактивный белок. *Мингалимовой А. Р. и соавт.* установлено, что анализ динамики уровня С-реактивного белка позволит оценить риски развития послеоперационных осложнений.

Толыгина С. Н. и соавт. отмечают, что пациенты, перенесшие острое нарушение мозгового кровообращения, имеют высокий риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений в старших возрастных группах на всех этапах наблюдения. При увеличении срока до 4 и 6 лет наблюдения выживаемость у мужчин становилась меньше, чем у женщин.

Экстренное чрескожное коронарное вмешательство у больного с декстrokардией проведено и описано *Варданян А. Б. и соавт.*

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

Факторы фотоплетизмографии, ассоциированные с наличием невыявленной артериальной гипертензии у мужчин с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском

Королев А. И.¹, Федорович А. А.^{1,2}, Горшков А. Ю.¹, Чащин М. Г.¹, Дадаева В. А.¹, Михайлова М. А.¹, Омеляненко К. В.¹, Стрелкова А. В.¹, Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ФГБУ ГНЦ РФ "Институт медико-биологических проблем" РАН. Москва, Россия

Цель. Изучить функциональное состояние терминальных артерий и распределительных артериол кожи методом фотоплетизмографии (ФПГ) у мужчин с артериальной гипертензией (АГ) низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска (ССР) и выявить морфофункциональные диагностические критерии, ассоциированные с АГ.

Материал и методы. 118 "условно" здоровым мужчинам (30-60 лет) проведены клинический и биохимический анализы крови, ФПГ, ультразвуковое исследование сердца и магистральных артерий, суточное мониторирование артериального давления. По результатам суточного мониторирования артериального давления сформированы две группы: группа контроля (ГК) — 59 нормотензивных мужчин, группа АГ — 59 мужчин с АГ.

Результаты. По данным ФПГ мужчины с АГ имели более высокие чем в контроле значения нормированного индекса аугментации (AIp75) — 3,8 и -5,25% ($p < 0,005$), индекса жесткости (SI) — 7,6 и 7,35 м/с ($p < 0,05$) и индекса отражения (RI) — 36,5 и 28,4% ($p < 0,005$), соответственно. По результатам многофакторного анализа повышение $RI \geq 30,6\%$ (отношение шансов 4,6; $p = 0,0476$) и $SI \geq 7,9$ м/с (отношение шансов 3,69; $p = 0,019$) достоверно ассоциировано с наличием АГ. Разработана регрессионная модель, включающая возраст ≥ 35 лет, $RI \geq 30,6\%$ и $SI \geq 7,9$ м/с, которая позволяет с чувствительностью 78% и специфичностью 62,1% прогнозировать наличие АГ у мужчин с низким и умеренным ССР.

Заключение. Мужчины с АГ низкого и умеренного ССР характеризуются увеличением сосудистой жесткости, тонууса гладкомышеч-

ных клеток, терминальных мышечных артерий и распределительных артериол и увеличением скорости распространения пульсовой волны. Для прогнозирования наличия АГ у данных пациентов и определения показаний к дообследованию может использоваться разработанная модель.

Ключевые слова: впервые выявленная артериальная гипертензия, микроциркуляция, терминальные артерии, распределительные артериолы, фотоплетизмография, контурный анализ пульсовой волны, артериальная жесткость.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 23/06-2023

Рецензия получена 05/07-2023

Принята к публикации 11/07-2023



Для цитирования: Королев А. И., Федорович А. А., Горшков А. Ю., Чащин М. Г., Дадаева В. А., Михайлова М. А., Омеляненко К. В., Стрелкова А. В., Драпкина О. М. Факторы фотоплетизмографии, ассоциированные с наличием невыявленной артериальной гипертензии у мужчин с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(7):3649. doi:10.15829/1728-8800-2023-3649. EDN JJRXGL

Photoplethysmography factors associated with undiagnosed hypertension in men with low and moderate cardiovascular risk

Korolev A. I.¹, Fedorovich A. A.^{1,2}, Gorshkov A. Yu.¹, Chashchin M. G.¹, Dadaeva V. A.¹, Mikhailova M. A.¹, Omelyanenko K. V.¹, Strelkova A. V.¹, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Institute of Biomedical Problems. Moscow, Russia

Aim. To study the functional state of the terminal arteries and arterioles of the skin using photoplethysmography (PPG) in men with hypertension (HTN) of low and moderate cardiovascular risk (CVR) and to identify morphofunctional diagnostic criteria associated with HTN.

Material and methods. A total of 118 healthy men (30-60 years old) underwent clinical and biochemical blood tests, PPG, ultrasound of cardiac and main arteries, 24-hour blood pressure monitoring. According to 24-hour blood pressure monitoring, two groups were

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: dr.korolev.andrei@gmail.com

[Королев А. И.* — м.н.с. лаборатории микроциркуляции и регионарного кровообращения отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0001-9830-8959, Федорович А. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории микроциркуляции и регионарного кровообращения отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, с.н.с. лаборатории вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы, ORCID: 0000-0001-5140-568X, Горшков А. Ю. — к.м.н., зав. лабораторией микроциркуляции и регионарного кровообращения отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, заместитель директора по научной и амбулаторно-поликлинической работе, ORCID: 0000-0002-1423-214X, Чащин М. Г. — к.м.н., с.н.с. лаборатории микроциркуляции и регионарного кровообращения отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-6292-3837, Дадаева В. А. — к.м.н., с.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-0348-4480, Михайлова М. А. — н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-8089-8970, Омеляненко К. В. — лаборант-исследователь отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-7948-4866, Стрелкова А. В. — м.н.с. лаборатории микроциркуляции и регионарного кровообращения отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0003-4789-1640, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

formed: the control group — 59 normotensive men, HTN group — 59 men with HTN.

Results. According to the PPG data, men with HN had higher normalized augmentation index (Alp75) (3,8 and -5,25%; ($p < 0,005$)), stiffness index (SI) (7,6 and 7,35 m/s ($p < 0,05$) and reflection index (RI) (36,5 and 28,4%) ($p < 0,005$), respectively. According to multivariate analysis, an increase in RI $\geq 30,6\%$ (odds ratio, 4,6; $p = 0,0476$) and SI $\geq 7,9$ m/s (odds ratio, 3,69; $p = 0,019$) was significantly associated with HTN. A regression model has been developed that includes age ≥ 35 years, RI $\geq 30,6\%$ and SI $\geq 7,9$ m/s, which allows predicting HTN in men with low and moderate cardiovascular risk with a sensitivity of 78% and a specificity of 62,1%.

Conclusion. Men with HTN of low and moderate CVR are characterized by an increase in vascular stiffness, tone of smooth muscle cells, terminal muscular arteries and arterioles, and an increase in pulse wave velocity. The developed model can be used to predict hypertension in these patients and determine indications for further examination.

Keywords: newly diagnosed hypertension, microcirculation, terminal arteries, arterioles, photoplethysmography, pulse wave analysis, arterial stiffness.

Relationships and Activities: none.

Korolev A. I.* ORCID: 0000-0001-9830-8959, Fedorovich A. A. ORCID: 0000-0001-5140-568X, Gorshkov A. Yu. ORCID: 0000-0002-1423-214X, Chashchin M. G. ORCID: 0000-0001-6292-3837, Dadaeva V. A. ORCID: 0000-0002-0348-4480, Mikhailova M. A. ORCID: 0000-0001-8089-8970, Omelyanenko K. V. ORCID: 0000-0002-7948-4866, Strelkova A. V. ORCID: 0000-0003-4789-1640, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
dr.korolev.andrei@gmail.com

Received: 23/06-2023

Revision Received: 05/07-2023

Accepted: 11/07-2023

For citation: Korolev A. I., Fedorovich A. A., Gorshkov A. Yu., Chashchin M. G., Dadaeva V. A., Mikhailova M. A., Omelyanenko K. V., Strelkova A. V., Drapkina O. M. Photoplethysmography factors associated with undiagnosed hypertension in men with low and moderate cardiovascular risk. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(7):3649. doi:10.15829/1728-8800-2023-3649. EDN JJRXGL

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БА — бедренные артерии, БЦА — брахиоцефальные артерии, ГК — группа контроля, ГМК — гладкомышечные клетки, ДАД — диастолическое АД, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МТ — масса тела, МЦР — микроциркуляторное русло, ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление, ОШ — отношение шансов, ПВ — пульсовая волна, ПОМ — поражение органов-мишеней, САД — систолическое АД, СМАД — суточное мониторирование АД, СРПВ — скорость распространения ПВ, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, УЗДС — ультразвуковое дуплексное сканирование, ФПГ — фотоплетизмография, ХС — холестерин, ЦВБ — цереброваскулярные болезни, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭхоКГ — эхокардиография, Alp75 (augmentation index) — расчетный индекс аугментации, скорректированный по ЧСС 75 уд./мин, VA (vascular aging) — возраст сосудистой системы, SpO₂ — сатурация крови, SI (stiffness index) — индекс жесткости, RI (reflection index) — индекс отражения, ED (ejection duration) — продолжительность систолы, Spa — центральное систолическое давление в проксимальном отделе аорты и БЦА.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Изменения микроциркуляторного русла при артериальной гипертензии могут быть выявлены до клинической манифестации заболевания методом фотоплетизмографии.

Что добавляют результаты исследования?

- Увеличение сосудистой жесткости, тонуса гладкомышечных клеток мелких артерий и терминальных артериол, скорости распространения пульсовой волны у мужчин с низким или умеренным сердечно-сосудистым риском позволяет предполагать значимый вклад подобных изменений в развитие патологии.
- Для прогнозирования наличия артериальной гипертензии у мужчин с низким или умеренным сердечно-сосудистым риском и определения показаний к проведению дополнительных исследований, например, суточного мониторирования артериального давления, может использоваться разработанная модель, включающая: возраст ≥ 35 лет, RI $\geq 30,6\%$ и SI $\geq 7,9$ м/с.

Key messages

What is already known about the subject?

- Microvascular changes in hypertension can be detected before the disease clinical manifestation by photoplethysmography.

What might this study add?

- An increase in vascular stiffness, tone of smooth muscle cells of small arteries and terminal arterioles, and pulse wave velocity in men with low or moderate cardiovascular risk suggests a significant contribution of such changes to the development of pathology.
- To predict hypertension in men with low or moderate cardiovascular risk and determine the indications for additional studies, such as ambulatory blood pressure monitoring, a developed model can be used that includes age ≥ 35 years, RI $\geq 30,6\%$ and SI $\geq 7,9$ m/s.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) — самое распространённое хроническое неинфекционное заболевание и один из ведущих факторов рис-

ка развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), цереброваскулярных болезней (ЦВБ) и поражения почек [1], которые являются одними из основных причин преждевременной потери

трудоспособности, инвалидизации и смерти лиц мужского пола.

Считается, что одним из патогенетических механизмов развития АГ является повышение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) [2], большая часть которого формируется на уровне резистивных сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) [3]. У пациентов с АГ отмечается нарушение вазодилаторной функции микрососудистого эндотелия [4]; нарушение нейрогенной регуляции сосудистого тонуса с гиперактивацией симпатической нервной системы [5]; пролиферация гладкомышечных клеток (ГМК) и эндотелиальных клеток; отложение коллагена и фибронектина в межклеточном матриксе; эуτροφическое ремоделирование микрососудов, что является причиной спазма артериол, уменьшения плотности капиллярной сети и расширения венул с развитием застойных явлений крови [6, 7]. Подобные изменения не только служат причиной повышения ОПСС, но и обуславливают нарушение адекватного трофического обеспечения тканей, что приводит к поражению органов-мишеней (ПОМ) [8, 9], которое ассоциировано с увеличением риска развития ССЗ, ЦВБ и поражения почек у пациентов с АГ [10]. Несомненно, ранняя диагностика и своевременное начало лечения с целью нормализации артериального давления (АД) и коррекции микроциркуляторных расстройств на стадии функциональных изменений, когда патология носит бессимптомный характер, а общепринятые методы (самоконтроль АД, офисное измерение АД) оказываются недостаточными для диагностики данного состояния, являются ключевыми факторами в предотвращении развития подобных осложнений и улучшении качества жизни пациентов.

Результаты проведенных исследований демонстрируют, что изменения структурно-функционального состояния МЦР могут быть выявлены до клинической манифестации заболевания [11], прогрессируют по мере развития патологии при неудовлетворительном контроле АД [12] и могут использоваться в качестве прогностических биомаркеров развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и критериев для ранней диагностики АГ [13-15], для определения показаний к проведению более сложных методов диагностики, таких как суточное мониторирование АД (СМАД).

В настоящее время в научной и клинической практике для изучения состояния периферического кровотока применяется фотоплетизмография (ФПГ) "на просвет" [16]. В основе данного метода лежит регистрация пульсовой волны (ПВ) объема с помощью оптического датчика, который устанавливается на ногтевой фаланге пальцев конечностей. Используемые для регистрации сигнала светодиоды, работающие в ближней инфракрасной

области спектра, позволяют фотонам проходить через всю толщу ногтевой фаланги, что дает возможность оценивать эластотонические свойства мелких мышечных артерий и артериол [17]. Результаты проведенных исследований демонстрируют увеличение скорости распространения ПВ (СРПВ) и показателей жесткости артериальной сосудистой стенки у пациентов с АГ [18-20] относительно лиц с нормальным уровнем АД. Более того, некоторые авторы продемонстрировали положительную корреляционную связь между уровнем АД и показателями сосудистой жесткости [21] и достоверную ассоциацию с ПОМ [22] и повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий [23]. При этом имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что оценка состояния сосудистой стенки у пациентов с АГ посредством контурного анализа ПВ позволяет диагностировать нарушения демпфирующей и проводящей способности артериальных сосудов на более раннем этапе, чем выявление структурных изменений при ультразвуковом дуплексном сканировании (УЗДС) брахиоцефальных артерий (БЦА) [24].

Однако взаимосвязь уровня АД с эластотоническими характеристиками терминальных мышечных артерий и распределительных артериол кожи и возможность их использования в прогнозировании наличия АГ и оценке влияния проводимого лечения на их состояние у мужчин с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском (ССР) остается малоизученной. В связи с этим целью работы было изучение функционального состояния сосудов кожи в покое методом ФПГ у мужчин с АГ низкого и умеренного ССР и выявление морфофункциональных диагностических показателей, ассоциированных с наличием АГ.

Материал и методы

Объект исследования. В исследование включены 189 мужчин в возрасте 30-60 лет (средний возраст $43 \pm 7,9$ лет), которые субъективно считали себя здоровыми и не принимали лекарственную терапию на постоянной основе.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. Все испытуемые дали письменное согласие на участие в исследовании. Работа выполнена в рамках гос. задания Минздрава России № 121021100129-2 "Дистанционный мониторинг микроциркуляторного кровотока в стационарных и амбулаторных условиях у лиц с артериальной гипертензией".

Дизайн исследования. За 1 сут. до исследования исключались интенсивная физическая нагрузка и прием алкоголя, работа в ночную смену. За 6 ч до начала исследования участники воздерживались от приема тонизирующих напитков (чай, кофе и др.), курения за 2 ч. Обследование начинали в 9:00 ч утра натощак и проводили в следующей последовательности: 1) осмотр, антропометрия (масса тела, МТ), рост, окружность талии, окружность бедер, расчет индекса МТ (ИМТ)

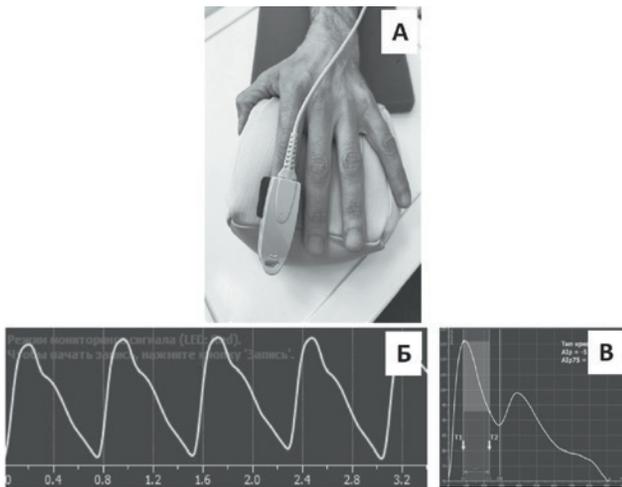


Рис. 1 Фотоплетизмография.

Примечание: А — расположение датчика на ногтевой фаланге указательного пальца левой кисти; Б — фотоплетизмограмма; В — контурный анализ ПВ.

по формуле Кетле), сбор анамнеза, 3-кратное измерение АД (офисные значения); 2) ФПГ на указательном пальце левой кисти; 3) забор венозной крови для лабораторных исследований; 4) эхокардиография (ЭхоКГ); 5) УЗДС БЦА и бедренных артерий (БА); 6) СМАД. Осмотр и все инструментальные исследования проводили в лаборатории с постоянно поддерживаемым микроклиматом (температура воздуха $+23 \pm 1^\circ \text{C}$; влажность воздуха 40-60%).

Критериями невключения в исследование являлись: наличие в анамнезе ССЗ, ЦВБ, сахарного диабета, реваскуляризации в любом сосудистом бассейне; хроническая болезнь почек 3-5 стадий (скорость клубочковой фильтрации $< 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$); повышение уровня печеночных трансаминаз > 3 значений верхней границы нормы; признаки семейной гиперхолестеринемии (в частности, уровень общего холестерина (ХС) $> 8 \text{ ммоль/л}$ и/или ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) $> 4,9 \text{ ммоль/л}$); наличие гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ) с индексом массы миокарда $> 115 \text{ г/м}^2$; патология клапанов сердца (стеноз, недостаточность умеренной и тяжелой ст.); нарушение систолической функции миокарда со снижением фракции выброса $< 50\%$; наличие атеросклеротического поражения БЦА или БА $> 25\%$.

Общий ССР испытуемых определялся в соответствии с рекомендациями Минздрава России по диагностике и лечению АГ у взрослого населения от 2020г. С целью дополнительной стратификации общего ССР участникам исследования > 40 лет была проведена оценка риска по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation).

ФПГ

В основу метода ФПГ "на просвет" заложена регистрация ПВ объема (рисунок 1 Б) с помощью оптического датчика, который устанавливается на ногтевой фаланге пальцев конечностей. Использовался программно-аппаратный комплекс "Ангиоскан-01", производства ООО "Ангиоскан" (Москва,

Россия). В приборе в качестве источников излучения применяются светодиоды с двумя длинами волн в ближней инфракрасной области спектра (680 и 870 нм), что позволяет фотонам проходить через все толщ ногтевой фаланги пальца и захватывать более крупные артериолы, в которых доминирует нейрогенный механизм регуляции вазомоторной активности. Оптический датчик устанавливался на концевую фалангу указательного пальца левой кисти (рисунок 1 А).

По результатам контурного анализа ПВ (рисунок 1 В) на протяжении 10 мин определялись следующие параметры: $Alp75$ (augmentation index) (%) — расчетный индекс аугментации, скорректированный по частоте сердечных сокращений (ЧСС) 75 уд./мин, который характеризует вклад давления отраженной ПВ в пульсовое АД; VA (vascular aging) (лет) — возраст сосудистой системы; SpO_2 (%) — сатурация (насыщение) крови кислородом; SI (stiffness index) — индекс жесткости (м/с) — расчетный показатель, отражающий среднюю СРПВ по крупным эластическим сосудам; RI (reflection index) — индекс отражения (%) — расчетный параметр, использующийся для оценки вклада отраженного компонента в ПВ и характеризующий тонус ГМК мелких мышечных артерий и артериол; ED (ejection duration) (мс) — продолжительность систолы; Spr_a (мм рт.ст.) — центральное систолическое давление, показатель, соответствующий уровню кровяного давления в проксимальном отделе аорты и БЦА.

Статистический анализ выполнялся с помощью программ Statistica 10.0 ("StatSoft Inc.", США) и SAS JMP 11 ("SAS", США). Проверка соответствия нормальности распределения осуществлялась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Значимость различий между двумя независимыми группами устанавливалась с помощью U-критерия Манна-Уитни для количественных показателей, с помощью критерия χ^2 для качественных показателей. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q25; Q75]), качественные — в виде n (%). Для изучения связи между показателями применялся коэффициент корреляции Спирмена. Оценка влияния изучаемых факторов на зависимую переменную проводилась в модели бинарной логистической регрессии с определением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ) с пошаговым включением предикторов. Для оценки прогностических характеристик и определения отрезных точек количественных признаков, применялся ROC-анализ. Псевдорандомизация выполнялась методом propensity score matching (PSM). Статистическая значимость определена на уровне ошибки первого рода, при $p < 0,05$.

Таблица 1

Клиническая характеристика групп

Параметр, Ме [Q25; Q75]	ГК (n=70)	АГ (n=119)	p
Возраст (годы)	43,5 [36; 48]	45 [38; 51]	0,0870
Рост (см)	178 [175; 182]	178 [174; 183]	0,6630
МТ (кг)	81 [74,05; 90,38]	87,5 [81,25; 100,75]	<0,0001
ИМТ (кг/м ²)	25,95 [22,85; 28,18]	27,8 [25,75; 31,09]	<0,0001
ОТ (см)	92,5 [86; 98]	101 [93; 108,5]	<0,0001
ОБ (см)	104 [99; 107]	106 [101; 110]	0,0036
Офисные АД и ЧСС			
САД (мм рт.ст.)	118 [110; 121,5]	130 [119; 134,5]	<0,0001
ДАД (мм рт.ст.)	79 [70; 80]	85 [80; 90]	<0,0001
ЧСС (уд./мин)	63 [56; 68]	65 [60; 73]	0,07

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГК — группа контроля, ДАД — диастолическое АД, ИМТ — индекс массы тела, МТ — масса тела, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, САД — систолическое АД, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 2

Результаты псевдорандомизации методом propensity score matching

Параметр, Ме [Q25; Q75]	ГК (n=59)	АГ (n=59)	p
Возраст (годы)	42 [35; 48]	44 [38,5; 51]	0,1406
Рост (см)	178 [175; 182]	178 [174; 184]	0,6179
МТ (кг)	85 [77; 91,9]	85 [76,15; 90]	0,9378
ИМТ (кг/м ²)	26,5 [24,6; 28,4]	26,46 [24,8; 28,37]	0,9699
ОТ (см)	94 [90; 100]	95 [89,5; 102]	0,4315
ОБ (см)	104 [100,5; 107]	103 [99; 108]	0,507
Офисные АД и ЧСС			
САД (мм рт.ст.)	120 [110; 123]	124 [115,5; 136,5]	0,0008
ДАД (мм рт.ст.)	77 [70; 80]	82 [80; 90]	<0,0001
ЧСС (уд./мин)	64 [58; 71,5]	64 [56; 70,5]	0,6961

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГК — группа контроля, ДАД — диастолическое АД, ИМТ — индекс массы тела, МТ — масса тела, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, САД — систолическое АД, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Результаты

В зависимости от уровня АД по данным СМАД и данных контроля АД на визите у врача все участники исследования были разделены на 2 группы. Первую группу (группа контроля — ГК) сформировали 70 мужчин с нормальным уровнем АД. Вторую группу (группа АГ) составили 119 (63%) мужчин, у которых в соответствии с рекомендациями Минздрава России по диагностике и лечению АГ у взрослого населения от 2020г была впервые выявлена АГ.

При проведении первичного статистического анализа выявлены достоверные межгрупповые различия по ИМТ и другим антропометрическим показателям, которые приведены в таблице 1.

Учитывая наличие данных о влиянии повышенной МТ и ожирения на состояние МЦР [25, 26], для исключения влияния на конечный результат исследования различий по ИМТ, был проведен propensity score matching анализ (PSM) между ГК и группой АГ с использованием метода поиска "ближайшего соседа" (nearest neighbor matching) в отно-

шении подбора пар 1:1. После проведения псевдорандомизации в дальнейший анализ было включено 118 мужчин: 59 пар, сопоставимых по возрасту, ИМТ и другим антропометрическим показателям. Основные клинические характеристики анализируемых групп приведены в таблице 2.

В группе АГ количество мужчин с нормальной МТ (18,5–24,99 кг/м²) составило 15 (25,4%) человек, с избыточной МТ (25–29,99 кг/м²) — 37 (62,7%), с ожирением 1 ст. (30–34,99 кг/м²) — 7 (11,9%) мужчин; в ГК — 20 (33,9%), 32 (54,2%) и 7 (11,9%) мужчин, соответственно. В группе АГ количество курящих составило 11 (18,6%), никогда не курили 24 (40,7%) человека, отказались от курения 24 (40,7%) участника; в ГК — 14 (23,7%), 26 (44,1%) и 19 (32,2%) мужчин, соответственно.

По данным УЗДС магистральных артерий достоверных различий по толщине комплекса интима-медиа между группами не выявлено. Наличие атеросклеротического поражения с максимальным стенозированием просвета сосуда не >25% в БЦА выявлено у 4 испытуемых в группе АГ и у 5 в ГК, в

Таблица 3

Результаты СМАД				
Параметр, Ме [Q25; Q75]	ГК (n=59)	Группа АГ (n=59)	p	
День	САД (мм рт.ст.)	119 [115; 125]	130 [125; 138]	<0,0001
	ДАД (мм рт.ст.)	77 [74,5; 80]	86 [83,5; 93]	<0,0001
	ЧСС (уд./мин)	75 [70; 80,5]	77 [71; 85]	0,1605
Ночь	САД (мм рт.ст.)	104 [99; 108,5]	113 [108; 121]	<0,0001
	ДАД (мм рт.ст.)	65 [61; 67]	72 [69; 77]	<0,0001
	ЧСС (уд./мин)	60 [56; 66]	64 [57; 69]	0,0724
Сутки	САД (мм рт.ст.)	116 [112; 119,5]	126 [121; 133,5]	<0,0001
	ДАД (мм рт.ст.)	74 [72; 76]	83 [80; 88]	<0,0001
	ЧСС (уд./мин)	71 [67; 77,5]	74 [69; 81]	0,1102
Утренний подъем АД (мм рт.ст.)	20,5 [15; 30,5]	20,5 [14; 29,75]	0,8618	
Ночное снижение САД (%)	13 [9,5; 17]	13 [7,5; 16,5]	0,3884	
Ночное снижение ДАД (%)	16 [13,5; 20,5]	17 [10; 20]	0,4048	

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГК — группа контроля, ДАД — диастолическое АД, САД — систолическое АД, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 4

Результаты ФПГ в исследуемых группах			
Параметр, Ме [Q25; Q75]	ГК (n=59)	АГ (n=59)	p
Alp75 (%)	-5,25 [-14,18; 4,08]	3,8 [-4,65; 12,8]	0,0011
VA (лет)	43 [39; 47,75]	49 [41,5; 54]	0,0110
SpO ₂ (%)	95,8 [94,6; 96,58]	95,8 [94,98; 96,58]	0,9559
SI (м/с)	7,35 [7; 7,8]	7,6 [7,25; 8,1]	0,0241
RI (%)	28,4 [25,3; 38,35]	36,5 [28,6; 44,3]	0,0045
ED (мс)	323,5 [311,25; 333,75]	305 [289,5; 318,5]	0,0002
Spa (мм рт.ст.)	116 [111; 124,5]	120 [116; 132]	0,0172

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ГК — группа контроля, Alp75 — индекс аугментации, VA — возраст сосудистой системы, SpO₂ — сатурация; SI — индекс жесткости, RI — индекс отражения, ED — продолжительность систолы, Spa — систолическое давление в аорте и БЦА.

БА — у 7 участников в группе АГ и у 4 в ГК, соответственно, что оказалось статистически незначимо.

Все показатели ЭхоКГ находились в пределах референсных значений в обеих группах, однако отмечалась достоверно бóльшая масса миокарда ЛЖ (170 vs 158 г; p=0,0498) и меньший конечно-диастолического размер ЛЖ (4,9 vs 5,0 см; p=0,0321) у мужчин с АГ относительно ГК.

Результаты СМАД приведены в таблице 3. Пациенты с АГ имели незначительное превышение нормативных значений уровня АД, что позволяет говорить о ранней стадии развития патологии. При

Таблица 5

Корреляционная связь показателей ФПГ с данными СМАД в группе АГ

Параметр	Alp75	SI	VA	RI	ED	
САД (мм рт.ст.)	сутки	0,4 [†]	0,32*	0,26*	-0,47 [†]	
	день	0,37 [†]	0,3*		-0,43 [†]	
	ночь	0,41 [†]		0,33*	-0,37 [†]	
ДАД (мм рт.ст.)	сутки	0,41 [†]	0,26*		0,33 [†]	-0,38 [†]
	день	0,37 [†]	0,27*		0,35 [†]	-0,38 [†]
	ночь	0,56 [†]		0,38 [†]	0,34 [†]	-0,38 [†]
ЧСС (уд./мин)	сутки				-0,3*	
	день				-0,29*	
	ночь				-0,28*	

Примечание: * — p<0,05; [†] — p<0,01. ДАД — диастолическое АД, САД — систолическое АД, ЧСС — частота сердечных сокращений, Alp75 (%) — индекс аугментации, VA (лет) — возраст сосудистой системы, SpO₂ (%) — сатурация, SI (м/с) — индекс жесткости, RI (%) — индекс отражения, ED (мс) — продолжительность систолы.

этом изолированное повышение диастолического АД (ДАД) наблюдалось у 32 (54,2%) мужчин, а остальные 27 (45,8%) имели незначительное повышение как систолического АД (САД), так и ДАД.

По данным общего клинического и биохимического анализов крови все показатели находились в пределах нормальных значений, за исключением незначительного повышения уровня ХС (5,5 и 5,3 ммоль/л в ГК) и ХС ЛНП (3,48 и 3,36 ммоль/л в ГК) в обеих группах, без достоверных различий между группами (p>0,05).

По данным ФПГ мужчины с АГ имели достоверно более высокие значения Alp75, VA, SI, RI, SPA и более низкие значения ED по сравнению с ГК (таблица 4).

В таблице 5 представлены результаты анализа корреляционных связей между показателями ФПГ и параметрами суточного профиля АД по данным СМАД в группе АГ. Показатель Alp75 был положительно связан со среднесуточными, дневными и ночными значениями САД и ДАД. Обнаружена достоверная положительная корреляционная связь параметра SI со среднесуточным и дневным уровнем ДАД, а также со среднесуточными значениями САД. Показатель VA продемонстрировал положительную связь со среднесуточным уровнем САД и с ночными значениями САД и ДАД. RI был положительно связан с уровнем ДАД независимо от времени суток. Показатель ED продемонстрировал достоверную отрицательную связь со среднесуточными, дневными и ночными значениями САД и ДАД. По показателям Spa, степени снижения САД и ДАД в ночные часы, величине утреннего подъема АД статистически значимых связей не установлено (p>0,05).

С целью оценки влияния данных ФПГ на вероятность наличия АГ, показатели, достоверно раз-

Таблица 6

Характеристики связи предикторов с вероятностью выявления АГ

Фактор	ОШ (95% ДИ)	p
Однофакторный анализ		
Alp75 (%)	1,04 (1,02-1,07)	0,0027
RI (%)	1,04 (1,01-1,08)	0,0182
SI (м/с)	1,74 (0,98-3,06)	0,0566
VA (лет)	1,05 (1,01-1,09)	0,0197
ED (мсек)	0,98 (0,96-0,99)	0,0064
SPa (мм рт.ст.)	1,04 (1,01-1,07)	0,0182
Многофакторный анализ		
RI (%)	1,05 (1,01-1,10)	0,014
SI (м/с)	1,94 (1,02-3,68)	0,043
Возраст (лет)	1,01 (1,00-1,01)	0,051

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, Alp75 — индекс аугментации, RI — индекс отражения, SI — индекс жесткости, VA — возраст сосудистой системы, SpO₂ — сатурация, ED — продолжительность систолы, Spa — систолическое АД в аорте и БЦА.

Таблица 7

Отрезные точки для количественных показателей, ассоциирующихся с наличием АГ

Фактор	AuROC	Точка отсечения	ОШ	95% ДИ	SE (%)	SP (%)	p
RI	0,65	30,6	3,50	(1,62-7,55)	71,19	58,62	0,0012
SI	0,63	7,9	2,73	(1,18-6,32)	38,98	81,03	0,0171
Возраст	0,59	35,0	6,36	(1,73-23,37)	94,92	25,42	0,0021

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, RI — индекс отражения, SI — индекс жесткости, SE (%) — чувствительность, SP (%) — специфичность.

личавшиеся между исследуемыми группами, были включены в однофакторный анализ (таблица 6). Затем показатели, продемонстрировавшие уровень значимости $p < 0,1$, пошагово включены в многофакторный анализ.

В результате многофакторного анализа выявлено, что при увеличении показателя "SI" на 1 шанс наличия АГ возрастал в 1,94 раза. При увеличении показателя "RI" на 1 шанс наличия АГ возрастал в 1,05 раза.

Далее для выделенных показателей были определены отрезные точки (таблица 7). На основании полученных данных разработана многофакторная регрессионная модель для расчета вероятности наличия АГ в зависимости от показателя "SI $\geq 7,9$ ", показателя "RI $\geq 30,6$ " с поправкой на возраст пациентов (таблица 8).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,0001$). Значение коэффициента детерминации Найджелкерка, равное 0,243, указывает на то, что 24,3% наблюдений объ-

Таблица 8

Структура логистической регрессионной модели для целевого показателя "АГ"

Фактор	ОШ (95% ДИ)	Коэффициент регрессии	p
Константа		-2,066	0,0031
Возраст ≥ 35	5,64 (1,43-22,35)	0,959	0,0232
RI $\geq 30,6$	4,60 (1,93-10,98)	1,378	0,0476
SI $\geq 7,9$	3,69 (1,40-9,67)	1,142	0,0196

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, RI — индекс отражения, SI — индекс жесткости.

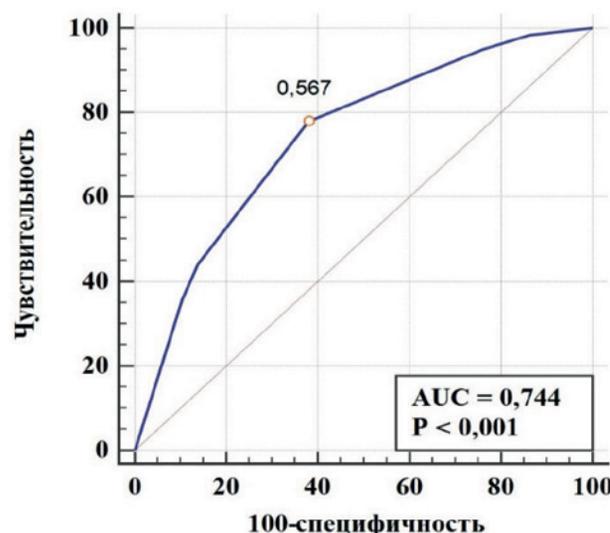


Рис. 2 ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности наличия АГ от значения логистической функции P.

ясняются переменными, включенными в математическую модель.

При оценке зависимости вероятности АГ от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рисунок 2).

Площадь под ROC-кривой составила $0,744 \pm 0,045$ с 95% ДИ: 0,655-0,833 ($p < 0,0001$).

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%,$$

$$z = -2,066 + 1,142X_{SI \geq 7,9} + 1,378X_{RI \geq 30,6} + 0,959X_{Age \geq 35},$$

где P — вероятность (в %) наличия АГ; X — переменные имеют бинарное значение (1 — наличие признака; 0 — отсутствие признака).

Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наибольшее значение индекса Юдена, составило 56,7%. Наличие АГ прогнозировалось при значении логистической функции P \geq данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 78,0 и 62,1%, соответственно.

Обсуждение

Для оценки функционального состояния терминальных мышечных артерий и распределительных артериол кожи (50-150 мкм в диаметре), в которых доминирует нейрогенный механизм регуляции сосудистого тонуса, применяли метод ФПГ на просвет.

Результаты ФПГ демонстрируют более высокий тонус данных сосудов (RI) у мужчин с АГ низкого и умеренного ССР по сравнению с мужчинами с нормальным уровнем АД. Повышение тонуса может являться следствием как функциональных изменений ГМК в виде повышенной чувствительности к местным тканевым и системным циркулирующим вазоконстрикторным агентам (ангиотензин II, норадреналин и др.), так и развитием эуτροφического ремоделирования ГМК мелких резистивных мышечных артерий и артериол, которое является специфическим для пациентов с АГ и может представлять собой наиболее раннее проявление повреждения микрососудов в условиях повышенного АД [27]. Увеличение тонуса ГМК обуславливает уменьшение сосудистого просвета, что, в соответствии с законом Пуазейля, приводит к увеличению ОПСС, и, как следствие, повышению уровня АД, преимущественно ДАД. Подтверждением этому служит наличие корреляционных связей с показателями суточного профиля АД по результатам настоящего исследования — чем выше тонус терминальных мышечных артерий и распределительных артериол, тем выше уровень ДАД независимо от времени суток у мужчин с АГ (таблица 6). Однако полученные в ходе настоящего исследования данные не согласуются с результатами ранее проведенных работ, в ходе которых, хотя и отмечалась тенденция к увеличению тонуса ГМК резистивных сосудов у пациентов с АГ относительно лиц с нормальным АД, статистической значимости данные различия не достигали [18, 20]. Это может быть обусловлено возможной обратимостью нарушений эластических свойств сосудов и снижением их тонуса на фоне регулярного приема антигипертензивной терапии.

Контурный анализ ПВ с помощью расчетных показателей позволяет производить оценку состояния крупных мышечно-эластических артерий, а также оценивать СРПВ. Результаты настоящего исследования демонстрируют более высокие значения $Alp75$ и SI у мужчин с АГ низкого и умеренного ССР, что согласуется с данными ранее проведенных исследований [18-20, 28].

Увеличение артериальной жесткости является характерным изменением крупных эластических сосудов в условиях АГ. Данные изменения могут являться следствием дегградации эластических компонентов (эластин) и увеличения синтеза коллагена ГМК сосудистой стенки, что влечет

за собой дезорганизацию внеклеточного матрикса и снижение эластических свойств артерий [29]. Уменьшение эластичности крупных артерий сопровождается снижением их демпфирующей способности, увеличением СРПВ с более ранним ее достижением периферии, в результате чего возрастает проведение ПВ в сосуды МЦР, что является основным фактором их повреждения, и, как следствие, нарушения тонких механизмов тканевого гомеостаза и адекватного кровоснабжения органов и тканей, что приводит к развитию ПОМ.

На фоне достоверно более высоких значений $Alp75$ и SI у мужчин с АГ по результатам корреляционного анализа выявлена ассоциация данных показателей с суточным профилем АД (таблица 6). Из данных связей следует — чем выше показатели сосудистой жесткости, тем выше уровни САД, ДАД и среднего АД у мужчин с АГ низкого и умеренного ССР, при этом наиболее значимые корреляционные связи наблюдаются для $Alp75$. Полученные в ходе настоящего исследования данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований, в ходе которых также установлена корреляционная связь $Alp75$ и SI с показателями суточного профиля АД у пациентов с АГ [21, 30].

Результаты многофакторного анализа продемонстрировали, что у мужчин с низким или умеренным ССР, по данным ФПГ, повышение $RI \geq 30,6\%$ (ОШ 4,6; $p=0,0476$) и $SI \geq 7,9$ м/с (ОШ 3,69; $p=0,019$) достоверно ассоциировано с наличием АГ. Разработанная на основании полученных данных многофакторная регрессионная модель, включающая в себя возраст ≥ 35 лет, $RI \geq 30,6\%$ и $SI \geq 7,9$ м/сек, может быть использована для определения вероятности наличия АГ у мужчин с низким или умеренным ССР и принятия решений о проведении дополнительных обследований, включая СМАД, с целью исключения или подтверждения наличия данной патологии, однако требуется дальнейшая апробация метода на независимой выборке больных.

Ограничения исследования. Выявление факторов ФПГ, ассоциированных с АГ, и построение модели, позволяющей определять вероятность наличия АГ у мужчин с низким и умеренным ССР, выполнялись у одних и тех же пациентов, что требует дальнейшей апробации метода на независимой выборке больных.

Заключение

По данным ФПГ мужчины с АГ низкого и умеренного ССР в состоянии покоя характеризуются более высокими показателями сосудистой жесткости и тонуса ГМК терминальных мышечных артерий и распределительных артериол, а также большей СРПВ по сравнению с мужчинами с нормальным уровнем АД.

У мужчин с низким или умеренным ССР, по данным ФПГ, повышение $RI \geq 30,6\%$ и $SI \geq 7,9$ м/с достоверно ассоциировано с наличием АГ.

Для определения вероятности наличия АГ у мужчин с низким или умеренным ССР и определения показаний к проведению дополнительных исследований, включая СМАД, может использо-

ваться полученная многофакторная регрессионная модель, включающая: возраст ≥ 35 лет, $RI \geq 30,6\%$ и $SI \geq 7,9$ м/с.

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

Литература/References

1. Cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes mortality burden of cardiometabolic risk factors from 1980 to 2010: a comparative risk assessment. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(8):634-47. doi:10.1016/S2213-8587(14)70102-0.
2. Frohlich ED, Ventura H. Pathophysiology: disease mechanisms. *Hypertension.* 2009;1-14.
3. Laurent S, Boutouyrie P. The Structural Factor of Hypertension: Large and Small Artery Alterations. *Circ Res.* 2015;116(6):1007-21. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.303596.
4. Manukhina EB, Malyshev IYu, Buvaltsev VI. Endothelial dysfunction and arterial hypertension: mechanisms and methods of correction. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2003;2(4):26-30. (In Russ.) Манухина Е.Б., Малышев И.Ю., Бувальцев В.И. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия: механизмы и пути коррекции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2003;2(4):26-30. EDN ISVUZR.
5. Shlyakhto EV, Conrady AO. Causes and consequences of sympathetic overactivity in hypertension. *Arterial Hypertension.* 2003;9(3):81-8. (In Russ.) Шляхто Е.В., Конради А.О. Причины и последствия активации симпатической нервной системы при артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия.* 2003;9(3):81-8. doi:10.18705/1607-419X-2003-9-3-81-88.
6. Makolkin VI, Podzolkov VI, Pablov VI, et al. Microcirculation in arterial hypertension. *Kardiologija.* 2003;43(5):60-7. (In Russ.) Маколкин В.И., Подзолков В.И., Павлов В.И. и др. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни. *Кардиология.* 2003;43(5):60-7.
7. Vasilyev AP, Streltsova NN, Sekisova MA, et al. Functional characteristics of microcirculation and their prognostic value in patients with arterial hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2011;10(5):14-9. (In Russ.) Васильев А.П., Стрельцова Н.Н., Секисова М.А. и др. Функциональные особенности микроциркуляции у больных артериальной гипертензией и их прогностическое значение. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2011;10(5):14-9. doi:10.15829/1728-8800-2011-5-14-19.
8. Makolkin VI. Microcirculation and target organ damage in arterial hypertension. *Kardiologija.* 2006;46(2):83-5. (In Russ.) Маколкин В.И. Микроциркуляция и поражение органов-мишеней при артериальной гипертонии. *Кардиология.* 2006;46(2):83-5.
9. Strain WD, Chaturvedi N, Hughes A, et al. Associations between cardiac target organ damage and microvascular dysfunction: the role of blood pressure. *J Hypertens.* 2010;28(5):952-8. doi:10.1097/HJH.0b013e328336ad6c.
10. Lockhart CJ, Hamilton PK, Quinn CE, et al. End-organ dysfunction and cardiovascular outcomes: the role of the microcirculation. *Clin Sci.* 2009;116(3):175-90. doi:10.1042/CS20080069.
11. Korolev AI, Fedorovich AA, Gorshkov AYU, et al. Structural and functional state of various parts of skin microcirculation at an early stage of hypertension in working-age men. *Microvascular Research.* 2023;145:104440. doi:10.1016/j.mvr.2022.104440.
12. Podzolkov VI, Bragina AE, Natkina DU, et al. The Vascular Wall State and Microcirculation Parameters in Patients with Controlled and Uncontrolled Arterial Hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2019;15(4):495-501. (In Russ.) Подзолков В.И., Брагина А.Е., Наткина Д.У. и др. Состояние сосудистой стенки и параметры микроциркуляции при контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2019;15(4):495-501. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-495-501.
13. Jung F, Pindur G, Ohlmann P, et al. Microcirculation in hypertensive patients. *Biorheol.* 2013;50(5-6):241-55. doi:10.3233/BIR-130645.
14. Junqueira CLC, Magalhães MEC, Brandão AA, et al. Microcirculation and biomarkers in patients with resistant or mild-to-moderate hypertension: a cross-sectional study. *Hypertens Res.* 2018;41(7):515-23. doi:10.1038/s41440-018-0043-3.
15. Glazkova PA, Kulikov DA, Glazkov AA, et al. Reactivity of skin microcirculation as a biomarker of cardiovascular events. Pilot study. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2021;78(3):247-57. doi:10.3233/CH-201016.
16. Simonyan MA, Posnenkova OM, Kiselev AR. Capabilities of photoplethysmography as a method for screening of cardiovascular system pathology. *Cardio-IT.* 2020;7(1):102. (In Russ.) Симонян М.А., Посненкова О.М., Киселев А.Р. Возможности фотоплетизмографии как метода скрининга патологии сердечно-сосудистой системы. *Кардио-ИТ.* 2020;7(1):102. doi:10.15275/cardioit.2020.0102.
17. Rentyuk V. Biological optical sensors in medicine: the present and future of photoplethysmography. *Components and Technologies.* 2017;12(197):66-72. (In Russ.) Рентюк В. Биологические оптические сенсоры в медицине: настоящее и будущее фотоплетизмографии. *Компоненты и технологии.* 2017;12(197):66-72.
18. Tuktarov AM, Kazanceva TS, Filippov AE, et al. The Relationship of Modifiable Risk Factors with Indicators of Arterial Stiffness and Vascular Age in Patients with Arterial Hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2021;17(1):42-8. (In Russ.) Туктаров А.М., Казанцева Т.С., Филиппов А.Е. Взаимосвязь модифицируемых факторов риска с показателями артериальной жесткости и сосудистым возрастом у пациентов с артериальной гипертензией. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2021;17(1):42-8. doi:10.20996/1819-6446-2021-02-12.
19. Kovalev DYU. Analysis of the photoplethysmographic curve in patients with arterial hypertension. *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy.* 2008;2:29-30. (In Russ.) Ковалев Д.Ю. Анализ фотоплетизмографической кривой у больных артериальной гипертензией. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* 2008;2:29-30.
20. Ivanov SV, Ryabikov AN, Malyutina SK. Arterial stiffness and pulse wave reflection in association with arterial hypertension. *Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical*

- Sciences. 2008;28(3):9-12. (In Russ.) Иванов С.В., Рябиков А.Н., Малютина С.К. Жесткость сосудистой стенки и отражение пульсовой волны в связи с артериальной гипертензией. Сибирский научный медицинский журнал. 2008;28(3):9-12.
21. Polupanov AG, Mamasaidov JA, Geleskhanova YuN, et al. Arterial stiffness and carotid arteries: correlation with daily blood pressure profile in essential hypertension. *Arterial Hypertension*. 2015;21(6):577-86. (In Russ.) Полупанов А.Г. Мамасаидов Ж.А., Гелесханова Ю.Н. и др. Артериальная жесткость и структурное состояние сонных артерий: взаимосвязь с суточным профилем артериального давления у больных эссенциальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2015;21(6):577-86. doi:10.18705/1607-419X-2015-21-6-577-586.
 22. Chen J-Y, Tsai W-C, Lin C-C, et al. Stiffness index derived from digital volume pulse as a marker of target organ damage in untreated hypertension. *Blood Press*. 2005;14(4):233-7. doi:10.1080/08037050510034301.
 23. Nürnberg J, Keflioglu-Scheiber A, Opazo Saez AM, et al. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2002;20(12):2407-14. doi:10.1097/00004872-200212000-00020.
 24. Mitchell GF, Hwang S-J, Vasan RS, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;121(4):505-11. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886655.
 25. Korolev AI, Fedorovich AA, Gorshkov Ayu, et al. Skin microvascular change in men with normal arterial pressure depending on body mass index. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2020;23(5):144-51. (In Russ.) Королев А.И., Федорович А.А., Горшков А.Ю. и др. Особенности микроциркуляции в коже в зависимости от индекса массы тела у мужчин с нормальным артериальным давлением. *Профилактическая медицина*. 2020;23(5):144-51. doi:10.17116/profmed202023051144.
 26. Andreieva IO, Riznyk OI, Myrnyi SP, et al. 2021 State of cutaneous microcirculation in patients with obesity. *Wiadomosci lekarskie*. 2021;74(9):2039-43. PMID: 34725273.
 27. Park JB, Schiffrin EL. Small artery remodeling is the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension. *J Hypertens*. 2001;19(5):921-30. doi:10.1097/00004872-200105000-00013.
 28. Milyagin VA, Filichkin DE, Shpynev KV, et al. Contour analysis of central and peripheral pulse wave in healthy people and in hypertensive patients. *Arterial Hypertension*. 2009;15(1):78-85. (In Russ.) Милягин В.А., Филичкин Д.Е., Шпынев К.В. и др. Контурный анализ центральной и периферической пульсовых волн у здоровых людей и больных артериальной гипертонией. *Артериальная гипертензия*. 2009;15(1):78-85. doi:10.18705/1607-419X-2009-15-1-78-85.
 29. Avolio A, Jones D, Tafazzoli-Shadpour M. Quantification of alterations in structure and function of elastin in the arterial media. *Hypertension* (Dallas, Tex.: 1979). 1998;32(1):170-5. doi:10.1161/01.hyp.32.1.170.
 30. Shinohata R, Nakatsu T, Yuki Y, et al. Association of augmentation index of radial pressure wave form with diurnal variation pattern of blood pressure in untreated patients with essential hypertension. *J Hypertens*. 2008;26(3):535-43. doi:10.1097/HJH.0b013e3282f2fdb6.

Использование элементов искусственного интеллекта в прогнозирующей модели персонализированного подхода к выбору фармакотерапии у больных хронической сердечной недостаточностью с умеренно низкой фракцией выброса ишемического генеза

Осипова О. А.^{1,4}, Концевая А. В.¹, Демко В. В.¹, Гостева Е. В.^{2,4}, Комисов А. А.³,
Кузуб А. А.¹, Сердюкова А. В.⁴, Брижанева А. С.⁴, Шепель Р. Н.¹, Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ФГБОУ ВО "Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко". Воронеж; ³АНО "Научный центр Икарион". Белгород; ⁴ФГАОУ ВО "Белгородский государственный национальный исследовательский университет". Белгород, Россия

Цель. Создание и обучение нейронной сети (НС) прогнозирующей модели персонализированного подхода к выбору фармакотерапии у больных с хронической сердечной недостаточностью с умеренно низкой фракцией выброса (ХСНунФВ) ишемического генеза.

Материал и методы. В исследование вошло 170 человек с ХСНунФВ ишемического генеза, которые в течение 12 мес. на фоне базовой фармакотерапии, получали β-адреноблокатор (β-АБ) или β-АБ+антагонист минералокортикоидных рецепторов эплеренон (ЭП): бисопролол (БИС); БИС+ЭП; небиволол (НЕБ); НЕБ+ЭП. Пациентам была проведена эхокардиография и в сыроворотке крови определены уровни альдостерона (АЛ), фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), матриксной металлопротеиназы 9 (ММП-9). Для создания НС модели использовалась аппроксимирующая прогнозирующая функция параметров: возраст, АЛ, ФНО-α, ММП-9, индекс сферичности (ИС), тип фармакотерапии. Результатом работы данной функции представляется вектор параметров: АЛ, ФНО-α, ММП-9, ИС и качество жизни (КЖ). Спроектированная НС модель реализована в программном пакете Matlab-инструментов для решения задач машинного обучения и Data Science. НС модель представлена в виде связанного графа и НС функции. Для попарного сравнения влияния типов терапии использовался дихотомический анализ. Для межгруппового сравнения терапии метод W критерий Уилкоксона. Уровнем критической значимости (p) считали значения <0,05.

Результаты. В результате инференса модели были получены предсказанные клинические параметры пациентов, в зависимости от степени влияния типа фармакотерапии на уровень содержания АЛ, ФНО-α, ММП-9 и ИС, построены функции аппроксимации распределения данных параметров. Коэффициент детерминации R² аппроксимирующих функций ≥0,92. Получены расчетные значения по группам терапии БИС средние значения АЛ, ММП-9, ФНО-α и КЖ составили 194,54, 101,59, 16,54 и 52,37; БИС+ЭП — 169,59, 82,30, 15,26 и 52,92; НЕБ — 186,42, 87,65, 16,10 и 57,22; НЕБ+ЭП — 171,17,

71,90, 14,22 и 58,68, соответственно. Средние значения параметров в векторе начальных состояний (до терапии): показатели АЛ, ММП-9, ФНО-α и КЖ составили 205,84, 174,16, 18,32 и 50,71, соответственно. Наибольшая отрицательная динамика содержания АЛ, ММП-9, ФНО-α (p<0,05) наблюдались в группе фармакотерапии НЕБ+ЭП.

Заключение. В ходе исследования с использованием искусственного интеллекта была разработана, сформирована и обучена прогнозирующая модель персонализированного подхода к выбору фармакотерапии у больных ХСНунФВ ишемического генеза. Установлено, что наибольшим влиянием обладает терапия НЕБ+ЭП.

Ключевые слова: искусственный интеллект, нейронная сеть, машинное обучение, фармакотерапия, хроническая сердечная недостаточность.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 08/06-2023

Рецензия получена 13/06-2023

Принята к публикации 03/07-2023



Для цитирования: Осипова О. А., Концевая А. В., Демко В. В., Гостева Е. В., Комисов А. А., Кузуб А. А., Сердюкова А. В., Брижанева А. С., Шепель Р. Н., Драпкина О. М. Использование элементов искусственного интеллекта в прогнозирующей модели персонализированного подхода к выбору фармакотерапии у больных хронической сердечной недостаточностью с умеренно низкой фракцией выброса ишемического генеза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(7):3619. doi:10.15829/1728-8800-2023-3619. EDN XL0MXX

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: oosipova@gnicpm.ru

[Осипова О. А.* — д.м.н., в.н.с. отдела стратегического развития первичной медико-санитарной помощи, профессор кафедры профилактической кардиологии института профессионального образования и аккредитации, профессор кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-7321-6529, Концевая А. В. — д.м.н., зам. директора, ORCID: 0000-0003-2062-1536, Демко В. В. — с.н.с., ORCID: 0000-0002-0282-1983, Гостева Е. В. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, профессор кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-8771-2558, Комисов А. А. — к.ф.-м.н., директор, ORCID: 0000-0002-3856-2477, Кузуб А. А. — м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-7727-3942, Сердюкова А. В. — аспирант кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0003-4068-880X, Брижанева А. С. — ассистент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0009-0007-3640-652X, Шепель Р. Н. — к.м.н., в.н.с., зам. директора по перспективному развитию медицинской деятельности, руководитель отдела научно-стратегического развития первичной медико-санитарной помощи, ORCID: 0000-0002-8984-9056, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, главный внештатный специалист по терапии и общей медицинской практике Минздрава России, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Elements of artificial intelligence in a predictive personalized model of pharmacotherapy choice in patients with heart failure with mildly reduced ejection fraction of ischemic origin

Osipova O. A.^{1,4}, Kontsevaya A. V.¹, Demko V. V.¹, Gosteva E. V.^{2,4}, Komisov A. A.³, Kuzub A. A.¹, Serdyukova A. V.⁴, Brizhaneva A. S.⁴, Shepel R. N.¹, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²N. N. Burdenko Voronezh State Medical University. Voronezh; ³Ikarion Scientific Center. Belgorod; ⁴Belgorod State National Research University. Belgorod, Russia

Aim. To create and train a neural network (NN) of a predictive personalized model of pharmacotherapy choice in patients with heart failure with mildly reduced ejection fraction (HFmrEF) of ischemic origin.

Material and methods. The study included 170 people with HFmrEF of ischemic origin, who on the background standard pharmacotherapy, received a beta-blocker (BB) or BB+mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone (EP): bisoprolol (BIS); BIS+EP; nebivolol (NEB); NEB+EP. Patients underwent echocardiography and were analyzed for serum aldosterone (AL), tumor necrosis factor- α (TNF- α), matrix metalloproteinase 9 (MMP-9). To create the NN model, the following approximate predictive function of parameters was used: age, AL, TNF- α , MMP-9, sphericity index (SI), type of pharmacotherapy. The result of this function is a parameter vector: AL, TNF- α , MMP-9, SI and quality of life (QOL). The designed NN model is implemented in the Matlab software package for solving machine learning and Data Science problems. The NN model is represented as a connected graph and NN function. Dichotomous analysis was used to compare the effect of treatment types in pairs. For intergroup comparison of therapy, the Wilcoxon W test method. The critical significance (p) was considered $<0,05$.

Results. As a result of model inference, the predicted clinical parameters of patients were obtained, depending on the influence of pharmacotherapy type on the levels of AL, TNF- α , MMP-9, and SI. Function approximation of the distribution was constructed. Determination coefficient R^2 of approximating functions was $\geq 0,92$. The calculated values for the BIS therapy groups were obtained; BIS+EP — 169,59, 82,30, 15,26 and 52,92; NEB — 186,42, 87,65, 16,10 and 57,22; NEB+EP — 171,17, 71,90, 14,22 and 58,68, respectively. There were following mean values in the vector of initial states (before therapy): AL, MMP-9, TNF- α , and QOL — 205,84, 174,16, 18,32, and 50,71, respectively. The greatest negative changes of AL, MMP-9, TNF- α ($p < 0,05$) was observed in the NEP+EP group.

Conclusion. In the course of the study, using artificial intelligence, a predictive model of a personalized approach to pharmacotherapy choice in patients with HFmrEF of ischemic origin was developed and trained. It has been established that NEP+EP therapy has the greatest effect.

Keywords: artificial intelligence, neural network, machine learning, pharmacotherapy, heart failure.

Relationships and Activities: none.

Osipova O. A.* ORCID: 0000-0002-7321-6529, Kontsevaya A. V. ORCID: 0000-0003-2062-1536, Demko V. V. ORCID: 0000-0002-0282-1983, Gosteva E. V. ORCID: 0000-0002-8771-2558, Komisov A. A. ORCID: 0000-0002-3856-2477, Kuzub A. A. ORCID: 0000-0002-7727-3942, Serdyukova A. V. ORCID: 0000-0003-4068-880X, Brizhaneva A. S. ORCID: 0009-0007-3640-652X, Shepel R. N. ORCID: 0000-0002-8984-9056, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
oosipova@gnicpm.ru

Received: 08/06-2023

Revision Received: 13/06-2023

Accepted: 13/07-2023

For citation: Osipova O. A., Kontsevaya A. V., Demko V. V., Gosteva E. V., Komisov A. A., Kuzub A. A., Serdyukova A. V., Brizhaneva A. S., Shepel R. N., Drapkina O. M. Elements of artificial intelligence in a predictive personalized model of pharmacotherapy choice in patients with heart failure with mildly reduced ejection fraction of ischemic origin. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(7):3619. doi:10.15829/1728-8800-2023-3619. EDN XL0MXO

АЛ — альдостерон, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БИС — бисопролол, ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИИ — искусственный интеллект, ИС — индекс сферичности, КЖ — качество жизни, ЛЖ — левый желудочек, ММП-9 — матриксная металлопротеиназа 9, НЕБ — небиволол, НС — нейронная сеть, ФВ — фракция выброса, ФНО- α — фактор некроза опухоли альфа, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ — ХСН с низкой ФВ, ХСНсФВ — ХСН с сохранной ФВ, ХСНнФВ — ХСН с умеренно низкой ФВ, ЭП — эплеренон, β -АБ — β -адреноблокаторы.

Введение

Термин "Искусственный интеллект" (ИИ) был впервые предложен в 1955г американским ученым-компьютерщиком Джоном Маккарти (1927-2011гг) в исследовательском проекте, который был осуществлен в следующем году в Дартмутском колледже в Ганновере, штат Нью-Гэмпшир, США [1]. ИИ, как отрасль информатики, целью которой является имитация мыслительных процессов, способностей к обучению и управлению знаниями, находит все больше применений в экспериментальной и клинической медицине. Возможности ИИ в области медицинской диагностики, прогнозирования рисков и поддержки терапевтических методик стремительно растут. В последние годы активное применение ИИ в кардиологической практике показало высокую результативность.

Представлены данные его активного использования для создания алгоритмов прогнозирования внезапной сердечной смерти [2], при остром коронарном синдроме [3, 4], смерти пациентов с острой сердечной недостаточностью [5], показателей сердечно-сосудистой визуализации для стратификации риска при ишемической болезни сердца (ИБС) [6], что открыло новое перспективное направление в кардиологии [7].

Развитие медицинского ИИ в большей степени связано с разработкой программ ИИ, предназначенных для оказания помощи клиницисту в постановке диагноза и прогнозировании исхода, однако на сегодня отсутствуют работы по применению ИИ в целях выбора схем персонализированного лечения больных. Данные системы включают искусственные нейронные сети (НС), нечеткие экс-

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Искусственный интеллект, отрасль информатики, целью которой является имитация мыслительных процессов, способностей к обучению и управлению знаниями, находит все больше применений в экспериментальной и клинической медицине.

Что добавляют результаты исследования?

- Модель нейронной сети с вычислением тензора весов и смещений для определения разницы между откликом системы и экспериментальными данными, совпадения с необходимой точностью с учетом наиболее эффективных предикторов-респонсеров необходимы для выбора и оценки влияния персонализированной фармакотерапии у больных с хронической сердечной недостаточностью с умеренно низкой фракцией выброса ишемического генеза.
- Представляется высокая значимость практического применения разработанной нейронной сетевой модели персонализированной фармакотерапии у больных хронической сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса левого желудочка ишемического генеза.

Key messages

What is already known about the subject?

- Artificial intelligence, a branch of computer science that aims to simulate thought processes, learning abilities and knowledge management, is finding more and more applications in experimental and clinical medicine.

What might this study add?

- A neural network model to determine the difference between the system response and experimental data, matching with the required accuracy, taking into account the most effective predictor-responders, is necessary to select and evaluate the impact of personalized pharmacotherapy in patients with heart failure with mildly reduced ejection fraction of ischemic origin.
- The practical application of the developed neural network model of personalized pharmacotherapy in patients with heart failure with mildly reduced ejection fraction of ischemic origin seems to be of high importance.

пертные системы, эволюционные вычисления и гибридные интеллектуальные системы [8].

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является финалом сердечно-сосудистого континуума со сложными патогенетическими механизмами [9-12] и характеризуется значительным увеличением рисков общей и сердечно-сосудистой смерти. Несмотря на большой охват пациентов лечением блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, β -адреноблокаторами (β -АБ) и антагонистами минералокортикоидных рецепторов (АМКР), распространенность ХСН в течение 20-летнего наблюдения в РФ увеличилась с 6,1 до 8,2% [9, 13-15].

В рекомендательных документах Европейского общества кардиологов с 2016г выделена отдельная категория больных ХСН со средним диапазоном фракции выброса (ФВ), как промежуточная ФВ, в последующем она определена как умеренно низкая ФВ (ХСНунФВ) левого желудочка (ЛЖ) сердца; ХСНунФВ диагностируется при ФВ 40-49%. Данная категория была введена для содействия исследованиям в этом диапазоне ФВ, который был менее изучен, чем ХСН с низкой ФВ (ХСНнФВ) (ФВ <40%) и ХСН с сохранной ФВ (ХСНсФВ) (ФВ \geq 50%) [16]. При этом на сегодня данные о ХСНунФВ крайне ограничены и представлены единичными публикациями. Установлено, что распространенность ХСНунФВ в общей популяции пациентов с ХСН составляет 10-25%. ХСНунФВ является промежуточным клиническим состоянием между ХСНнФВ и ХСНсФВ. Однако в некоторых отношениях эта

категория более похожа на ХСНнФВ, в частности, в отношении высокой распространенности ИБС у этих пациентов [17]. В связи с этим исследование, направленное на изучение данной категории пациентов, является крайне перспективным.

Цель — создание и обучение НС прогнозирующей модели персонализированного подхода к выбору фармакотерапии у больных с ХСНунФВ ишемического генеза.

Материал и методы

В исследование вошло 170 человек с ХСНунФВ на фоне хронической ИБС, средний возраст больных составил $63,5 \pm 11,3$ года.

Критериями включения больных в исследование считали: ХСНунФВ (ФВ ЛЖ 40-49%); I-II функциональный класс по классификации NYHA (New-York Heart Association); верифицированный диагноз ИБС, постинфарктный кардиосклероз, давность перенесенного инфаркта миокарда \geq 6 мес.

Сбор научных данных для статистической обработки проходил с соблюдением этических норм. Критерии невключения: отказ больного от динамического наблюдения, обследования и лечения; сахарный диабет 1 и 2 типов, стабильные нарушения внутрижелудочковой проводимости; острая и хроническая почечная недостаточность (креатинин плазмы крови $>2,5$ мг/дл); хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, бронхолегочной системы, мочевыделительной системы в стадии обострения, анемия, клапанные пороки сердца, патология перикарда, кардиомиопатии; злоупотребление алкоголем, участие больного в другом исследовании. Клиническая характеристика обследованных больных ХСНунФВ ишемического генеза представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных больных ХСНунФВ ишемического генеза

Показатели	Частота, n (%)				
	Всего	БИС	БИС+ЭП	НЕБ	НЕБ+ЭП
Всего обследовано	170 (100)	42 (24,7)	42 (24,7)	43 (25,3)	43 (25,3)
Мужчин	132 (77,6)	32	34	31	35
Женщин	38 (22,3)	9	10	10	9
Возраст, лет	45-79	47-79	46-77	48-76	45-78
Средний возраст, лет	63,5±11,3	62,8±10,1	62,2±9,4	63,9±9,7	64,2±11,5
НК по Стражеско Н. Д. — Василенко В. Х.	170 (100)	42	42	43	43
I стадии	51 (30)	13	13	12	13
IIA стадии	119 (70)	30	30	29	30
НК по НУНА	170 (100)	42	42	43	43
I ФК	40 (23,3)	9	10	10	11
II ФК	126 (74,1)	30	31	33	32
ФВ 40-49%	170 (100)	42	42	43	43
ГБ	137 (80,6)	35	34	33	35
ПИКС	115 (67,6)	27	29	30	29
ФП	60 (35,3)	15	17	14	14
ХОБЛ	61 (35,9)	15	16	13	17
Отягощенная наследственность по ССЗ	147 (86,5)	38	37	37	35
Курение	36 (21,2)	10	9	6	11
Употребление алкоголя	9 (5,3)	4	2	1	2
Гиперхолестеринемия	126 (74,1)	30	33	29	34
Гипертриглицеридемия	19 (11,2)	2	4	5	8

Примечание: БИС — бисопролол, ГБ — гипертоническая болезнь, НЕБ — небиволол, НК — недостаточность кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЭП — эплеренон.

У обследуемых выявлены следующие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям у 147 (86,5%); курение у 36 (21,2%), употребление алкоголя у 9 (5,3%); гиперхолестеринемия (уровень холестерина липопротеинов низкой плотности выше $>1,8$ ммоль/л) у 126 (74,1%), гипертриглицеридемия (уровень триглицеридов $>1,7$ ммоль/л) у 19 (11,2%). Все пациенты, вошедшие в исследование, находились на базовой фармакотерапии (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция дигидропиридинового ряда, антиагрегантная терапия, статины). При этом пациенты с помощью таблицы случайных чисел рандомизированы на четыре подгруппы по фармакотерапии β -АБ и β -АБ+АМКР: бисопролол (БИС) (n=42; 24,7%); БИС+эплеренон (ЭП) (n=42; 24,7%); небиволол (НЕБ) (n=43; 25,3%); НЕБ+ЭП (n=43; 25,3%).

Последующая оценка медикаментозной терапии проводилась 1 раз/мес., на визите больного — контроль частоты сердечных сокращений, артериального давления, клинического состояния пациента, наличия побочных эффектов. Оценивалась приверженность пациентов к терапии при помощи опросника Мориски-Грина, результат которой колебался от 3 до 4 баллов, что свидетельствовало о высокой приверженности к терапии.

Содержание альдостерона (АЛ), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), матриксной металлопротеиназы 9 (ММП-9) определяли в момент госпитализации пациента и через 12 мес. методом иммуноферментного ана-

лиза по методикам, рекомендованным производителями реактивов на анализаторе SANRIS (Австрия). Уровень АЛ определяли с использованием наборов Aldosterone ELISA ("БиохимМак, Россия), ФНО- α — набора реактивов ЗАО "Вектор-Бест" (Россия) на планшетном ридере "Униплан" ("Пикон", Россия), ММП-9 — коммерческой тест-системы "ММП-9 ELISA" ("Bender Medsystems", Австрия); эхокардиографию проводили на сканере Vivid-7 (GE, США) по стандартному протоколу, индекс сферичности (ИС) определяли, как соотношение длины ЛЖ к его ширине, измеренной в диастолу.

Для оценки толерантности к физической нагрузке и объективизации функционального статуса больных применяли тест ходьбы в течение 6 мин. Для оценки качества жизни (КЖ) использовали русифицированную версию общего опросника SF-36 (The MOS 36-item Short-Form Health Survey). Оценку тревоги и депрессии осуществляли по шкале Цунга.

Для создания нейросетевой модели использовалась аппроксимирующая прогнозирующая функция параметров: возраст, содержание альдостерона, ФНО- α , ММП-9, ИС, тип фармакотерапии и КЖ. Результатом работы данной функции представляется вектор параметров: АЛ, ФНО- α , ММП-9, ИС и КЖ (рисунок 1). Размерность вектора входных параметров и выходных параметров равняется количеству нейронов на входных и выходных слоях, соответственно. В настоящей работе применялась сигмоида в качестве функции активации нейронов скрытых слоев (рисунок 2).

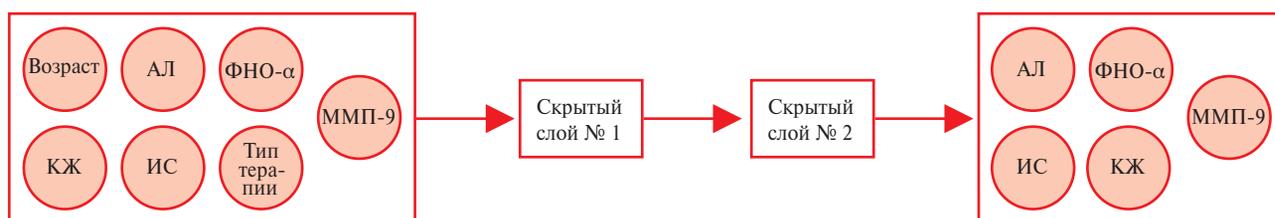


Рис. 1 Структура нейросетевой модели.

Таблица 2

Изменения содержания уровней АЛ, ММП-9, ФНО-α, ИС и КЖ в зависимости от вида получаемой терапии у больных ХСНунФВ до лечения и через 12 мес.

Фармакотерапия	Терапия	ИС	АЛ, пг/мл	ММП-9, нг/мл	ФНО-α, пг/мл	КЖ
БИС	До терапии	0,71 [0,53-0,86]	208,03 [134,8-250,5]	174,04 [109,13-262,41]	20,11 [9,9-28,44]	45,62 [32,41-61,44]
	После терапии	0,70 [0,51-0,81]	190,74 [121,04-252,45]	91,03 [53,92-152,87]	16,42 [7,93-25,47]	50,78 [37,76-69,61]
	Δ%	1,4	8,3	47,7	18,4	12,1
	p	>0,05	<0,05	<0,01	<0,01	<0,05
БИС+ЭП	До терапии	0,71 [0,53-0,86]	208,03 [134,8-250,5]	174,04 [109,13-262,41]	20,11 [9,9-28,44]	45,62 [32,41-61,44]
	После терапии	0,67 [0,49-0,85]	155,4 [112,86-244,65]	79,63 [32,11-140,32]	14,63 [6,00-23,71]	51,46 [13,38-85,39]
	Δ%	5,6	25,5	54,6	25	12,81
	p	>0,05	<0,01	<0,0001	<0,01	<0,05
НЕБ	До терапии	0,71 [0,53-0,86]	208,03 [134,8-250,5]	174,04 [109,13-262,41]	20,11 [9,9-28,44]	45,62 [32,41-61,44]
	После терапии	0,65 [0,47-0,75]	185,12 [123,50-247,69]	81,01 [36,31-155,02]	16,1 [8,13-25,40]	57,02 [40,32-75,59]
	Δ%	8,5	11,1	53,4	20	23
	p	<0,05	<0,05	<0,0001	<0,01	<0,05
НЕБ+ЭП	До терапии	0,71 [0,53-0,86]	208,03 [134,8-250,5]	174,04 [109,13-262,41]	20,11 [9,9-28,44]	45,62 [32,41-61,44]
	После терапии	0,61 [0,47-0,82]	162,27 [90,31-244,10]	71,71 [33,49-135,04]	13,24 [7,19-23,82]	58,52 [44,01-79,39]
	Δ%	14,1	22	58,8	35	28,3
	p	<0,01	<0,01	<0,0001	<0,01	<0,01

Примечание: АЛ — альдостерон, БИС — бисопролол, ИС — индекс сферичности, КЖ — качество жизни, ММП-9 — матриксная металлопротеиназа 9, НЕБ — небиволол, ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа, ЭП — эплеренон.

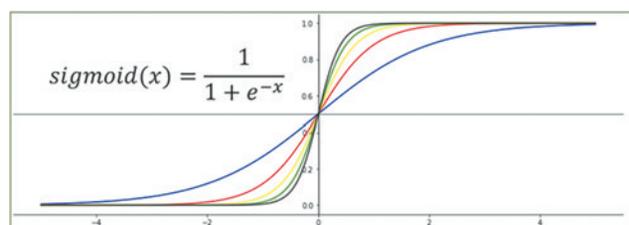


Рис. 2 График и формула функции активации нейрона.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Работа выполнена в три этапа. Первый этап исследования представлен анализом задачи и выбором архитектуры НС. Для задач предсказания клинических параметров пациентов на основе их клинических показателей, не подразумевающих распознавание и семантическую/инстанцированную сегментацию, наиболее применима модель с прямыми связями (Feed Forward Network). В качестве функции активации использовалась сигмоида.

На втором этапе сформирована обучающая выборка на основе клинических данных пациентов. Данные в обучающей выборке были разделены на предикторы и респонсеры. В качестве предикторов выступили: возраст, содержание АЛ, ФНО-α, ММП-9, ИС, показатель

КЖ и тип терапии. В качестве респонсеров выступили показатель КЖ и содержание ФНО-α, ММП-9, ИС во второй точке.

На третьем этапе проведено обучение модели на имеющихся данных. Исходя из объема статистики принято решение ограничить количество эпох (циклов) обучения модели во избежание ситуации запоминания моделью обучающей выборки. Количество эпох обучения данной модели равняется 1000. Обучение проводилось методом обратного распространения ошибки — метода вычисления градиента ошибки, необходимого для обновления (пересчета) весов многослойного перцептрона. В результате обучения нейросетевая модель научилась предсказывать клинические параметры с точностью 99,3%. В качестве аргумента функция принимает массив с текущими клиническими параметрами пациентов. Время инференса модели (время от получения данных до выдачи модели клинического прогноза) составляет 0,018 сек. на 10 пациентов, что позволяет за 1 сек. спрогнозировать клинические параметры 65 исследуемых пациентов.

Спроектированная нейросетевая модель реализована в программном пакете Matlab-инструментов для решения задач машинного обучения и Data Science. При необходимости данная модель может быть конвертирована на языки C++ или Python 3.8 стандартным инструментом matlab — code generator. Нейросетевая

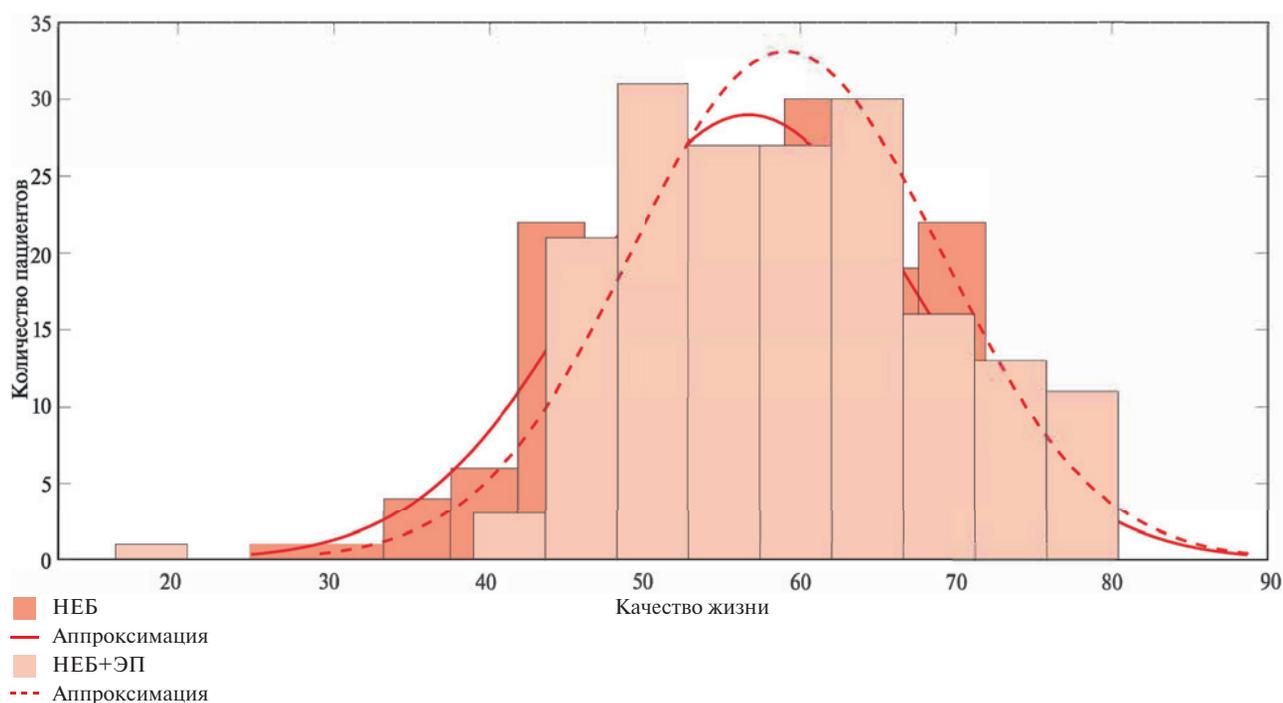


Рис. 3 Дихотомическое сравнение фармакотерапии НЕБ и НЕБ+ЭП.

прогностическая модель представлена в виде связанного графа и нейросетевой функции. Для попарного сравнения влияния типов терапии использовался дихотомический анализ. Объектом анализа выступал параметр "положительное влияние терапии", в качестве взаимоисключающих свойств — "тип терапии", в качестве критерия оценки — пик распределения пациентов по параметру "КЖ".

Результаты

В качестве критерия оценки выбран показатель КЖ пациента. В ходе постановки вычислительного эксперимента принято решение об анализе положительного влияния терапии методом оценки отклика параметра КЖ на варьирование входного параметра "тип терапии" с учетом неизменных остальных входных параметров (возраст, содержание АЛ, ФНО- α , ММП-9 и ИС). Расчетные значения по группам терапии представлены в таблице 2. Определено, что добавление к фармакотерапии больных с ХСНунФВ ишемического генеза препарата ЭП улучшает КЖ данной категории больных ($p < 0,05$). Пик распределения пациентов по показателю КЖ в обоих случаях смещался в сторону повышения значения параметра (рисунки 3, 4).

Вторым этапом дихотомически проводился сравнительный анализ влияния различных схем терапии на пик распределения пациентов по показателю КЖ, таких как БИС/НЕБ (рисунок 5) и БИС+ЭП/НЕБ+ЭП (рисунок 6). Установлено, что по критерию оценки "положительное влияние терапии", НЕБ оказывал более значимое влияние на КЖ по сравнению с БИС ($p < 0,05$), а комбинация НЕБ+ЭП достоверно в

большей степени влияла на КЖ по сравнению с комбинацией БИС+ЭП ($p < 0,05$).

На основе разработанной математической модели клинического прогноза состояния пациентов была проанализирована зависимость подавления экспрессии АЛ, ММП-9, ФНО- α от типа терапии; а по степени влияния терапии на их содержание были построены функции аппроксимации распределения данных параметров. Коэффициент детерминации R^2 аппроксимирующих функций $\geq 0,92$. В каждой группе оценивалась динамика степени понижения предикторного содержания ММП-9, ФНО- α и АЛ относительно их контрольных показателей у пациентов до терапии. Установлено, что наибольшая отрицательная динамика ($p < 0,05$) показателей содержания АЛ, ММП-9 и ФНО- α наблюдалась в группе фармакотерапии НЕБ+ЭП, что позволяет сделать заключение о высокой степени терапевтического влияния данной терапии как на маркеры фиброза, так и в последующем на замедление формирования ремоделирования сердца и улучшение КЖ больных с ХСНунФВ.

Обсуждение

Сердечная недостаточность является сложным клиническим синдромом, и представляет собой окончательный путь многочисленных сердечных заболеваний. ИБС признана основным фактором риска развития сердечной недостаточности у более чем 50% пациентов в Северной Америке, Европе и России. Количество методов лечения ХСН со сниженной ФВ за последнее десятилетие практически удвоилось. ФВ ЛЖ, которая обычно определяется

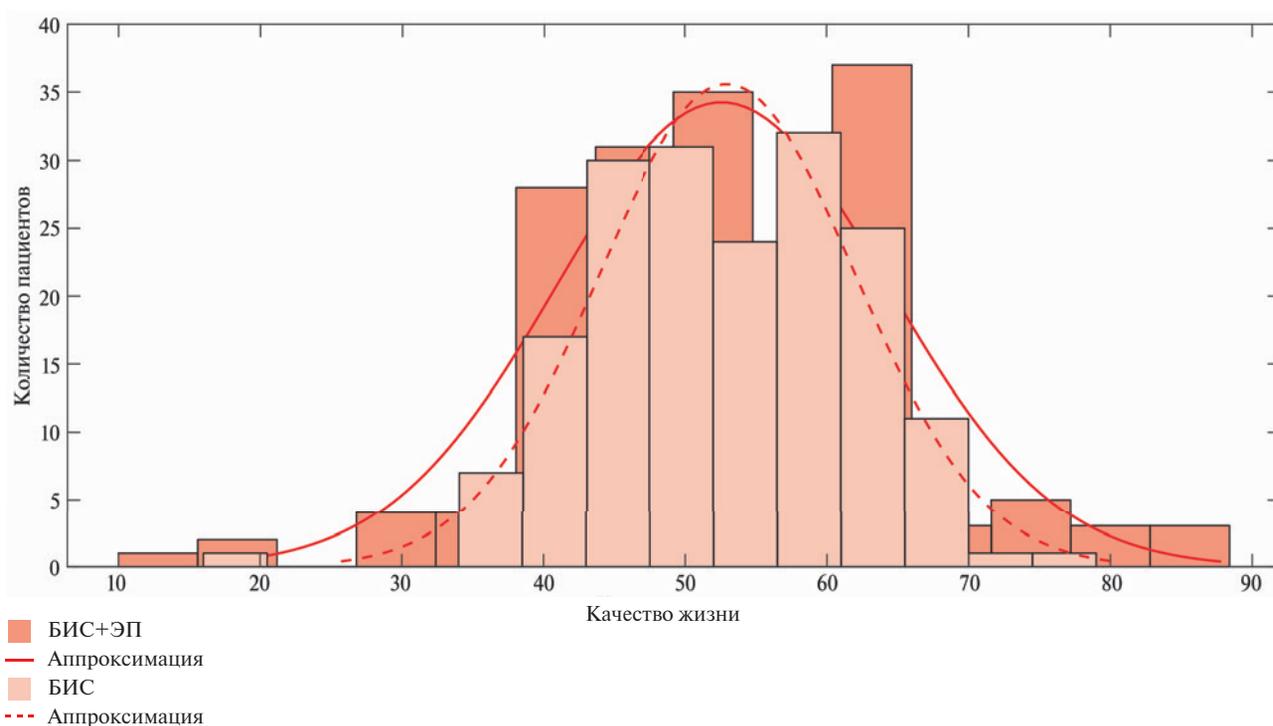


Рис. 4 Дихотомическое сравнение терапий БИС и БИС+ЭП.

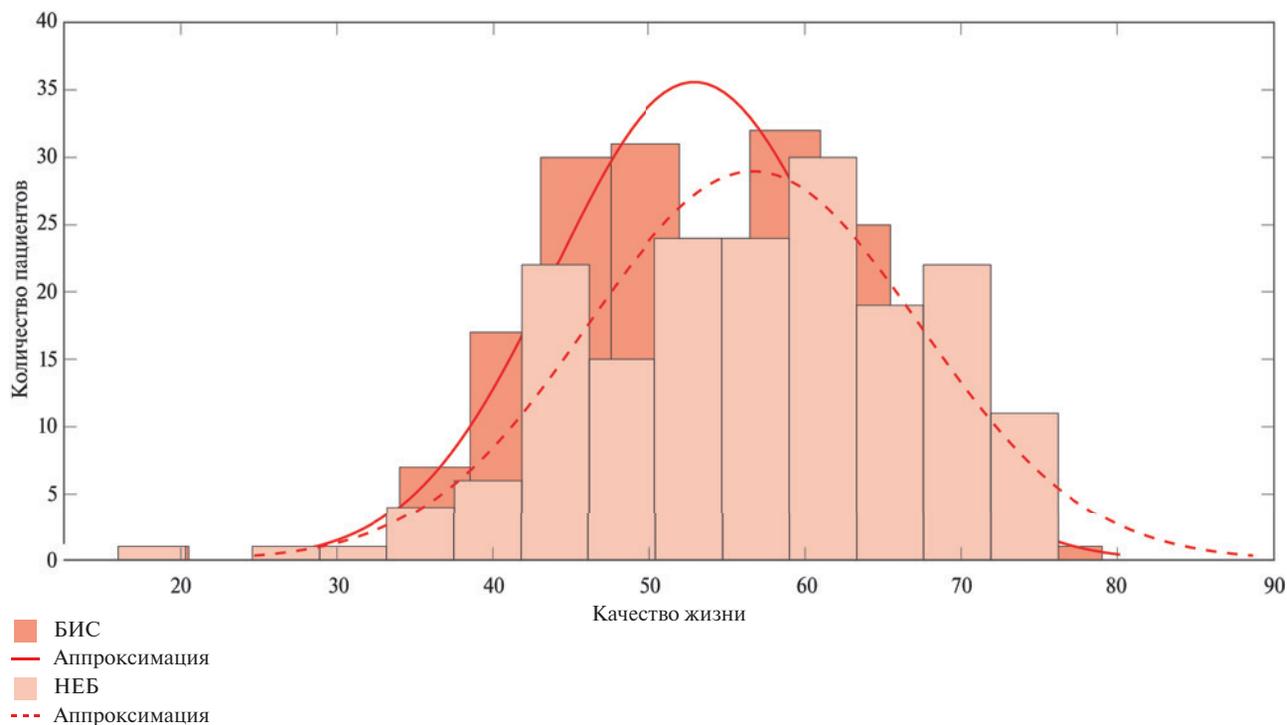


Рис. 5 Дихотомическое сравнение фармакотерапии БИС и НЕБ.

методом эхокардиографии, остается краеугольным камнем диагностики, характеристики, прогноза, сортировки пациентов и выбора лечения. При этом появление в обновленных клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов в 2021г ряда ключевых изменений, таких как термин "сердечная недостаточность с промежуточной

ФВ ЛЖ" (ФВ ЛЖ 41-49%) изменен на "сердечная недостаточность с умеренно сниженной ФВ ЛЖ" [9]. Эволюция сердечно-сосудистых заболеваний требует прогресса в новых и современных подходах к лечению и диагностическим методам, поэтому ИИ в настоящее время активно внедряется в эту область медицины. Необходимо отметить, что

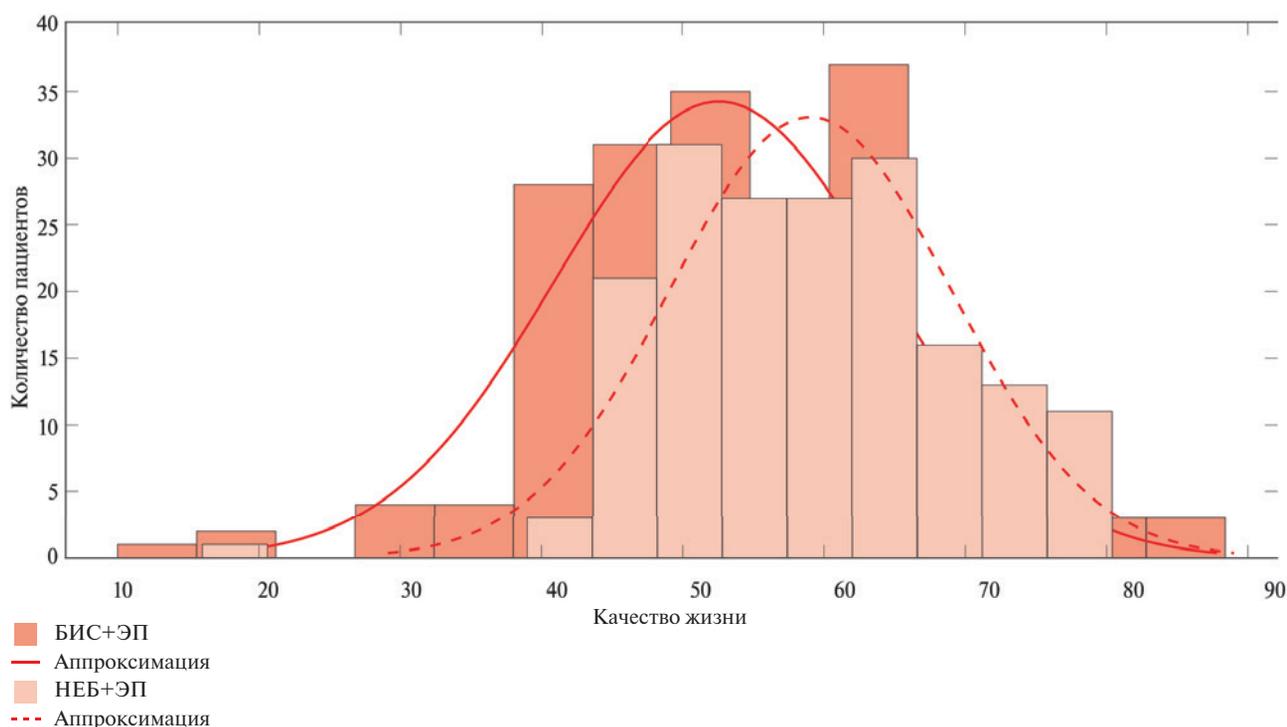


Рис. 6 Дихотомическое сравнение фармакотерапии БИС+ЭП и НЕБ+ЭП.

прогнозирование ухудшения течения ХСН в последние годы опирается на несколько факторов. Было показано, что циркулирующие уровни натрийуретических пептидов связаны с заболеваемостью и смертностью как при ХСНнФВ, так и при ХСНунФВ [18]. Доказано, что сама ХСН и/или ее прогрессирование обусловлены, по крайней мере частично, воспалительными путями, которые включаются инфекционными или неинфекционными стрессовыми реакциями. Установлено, что повышенные уровни цитокинов, АЛ и ММП-9, также способствуют прогрессированию ХСН или рецидиву острой сердечной недостаточности [19-21]. Однако, как и в случае с ХСНсФВ ЛЖ, в настоящее время не существует эффективных, ориентированных на рекомендации медицинских методов лечения больных ХСНунФВ, которые улучшали бы основные исходы у этой уязвимой группы пациентов. В связи с этим новое направление в медицине, такое как персонализированная медицина, которая определена алгоритмами ИИ, представляется весьма важным. В данном случае можно говорить о совокупности методов профилактики патологического состояния, диагностики и лечения в случае его

возникновения, основанных на индивидуальных особенностях пациента.

Ограничения исследования. Ограничения исследования связаны с небольшим количеством больных в подгруппах.

Заключение

Разработана, сформирована и обучена модель НС с вычислением тензора весов и смещений для определения разницы между откликом системы и экспериментальными данными, а также совпадения с необходимой точностью с учетом наиболее эффективных предикторов-респонсеров для выбора и оценки положительного влияния персонализированной фармакотерапии у больных ХСНунФВ ишемического генеза. Продемонстрирована высокая значимость практического применения разработанной нейронной сетевой модели персонализированной фармакотерапии у больных ХСНунФВ ЛЖ ишемического генеза.

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

Литература/References

1. McCarthy J, Minsky M, Rochester N, et al. A Proposal for the dartmouth summer research project on artificial intelligence. *AI Magazine*. 1955;27(4):12. doi:10.1609/aimag.v27i4.1904.
2. Joon-Myoung K, Kyung-Hee K, Ki-Hyun J, et al. Artificial intelligence algorithm for predicting cardiac arrest using electrocardiography. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2020;28(1):98. doi:10.1186/s13049-020-00791-0.
3. Osipova OA, Shekhovtsova LV, Shepel RN, et al. Prediction of electrophysiological myocardial instability in the most acute period of acute coronary syndrome with ST segment elevation as an indicator

- of the effectiveness of prevention of sudden cardiac death. Preventive medicine. 2021;24(5):81-6. (In Russ.) Осипова О.А., Шеховцова Л.В., Шепель Р.Н. и др. Прогнозирование электрофизиологической нестабильности миокарда в острейшем периоде острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST как индикатор эффективности профилактики внезапной сердечной смерти. Профилактическая медицина. 2021;24(5):81-6. doi:10.17116/profmed20212405181.
4. Shvets DA, Karasev AY, Smolyakov MV, et al. Neural network analysis of lethal risk predictors in patients after acute coronary syndrome. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3645. (In Russ.) Швец Д.А., Карасев А.Ю., Смоляков М.В. и др. Нейросетевой анализ предикторов летального риска у больных после перенесенного острого коронарного синдрома. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3645. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3645.
 5. Joon-Myoung K, Kyung-Hee K, Ki-Hyun J, et al. Artificial intelligence algorithm for predicting mortality of patients with acute heart failure. PLoS One. 2019;14(7):e0219302. doi:10.1371/journal.pone.0219302.
 6. Andrew L, Márton K, Manish MI, et al. Artificial Intelligence in Cardiovascular Imaging for Risk Stratification in Coronary Artery Disease. Radiol Cardiothorac Imaging. 2021;3(1):e200512. doi:10.1148/rct.2021200512.
 7. Johnson KW, Torres SJ, Glicksberg BS, et al. Artificial intelligence in cardiology. J Am Coll Cardiol. 2018;1(23):2668-79. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.521.
 8. Geltser BI, Rublev VYu, Tsvianyuk MM, Shakhgeldyan KI. Machine learning in predicting immediate and long-term outcomes of myocardial revascularization: systematic. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(8):4505. (In Russ.) Гельцер Б.И., Рублев В.Ю., Циванюк М.М., Шахгельдян К.И. Машинное обучение в прогнозировании ближайших и отдаленных результатов реваскуляризации миокарда: систематический. Российский кардиологический журнал. 2021;26(8):4505. doi:10.15829/1560-4071-2021-4505.
 9. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(1):5168. (In Russ.) 2021 Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал. 2023;28(1):5168. doi:10.15829/1560-4071-2023-5168. EDN SJMIKK.
 10. Kamilova UK, Rasulova ZD, Zakirova GA, Toshev BB. Features of cardiovascular remodeling, the level of neurohumoral factors depending on the degree of chronic heart failure and kidney dysfunction. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(3):35-40. (In Russ.) Камилова У.К., Расулова З.Д., Закирова Г.А., Тошев Б.Б. Особенности сердечно-сосудистого ремоделирования, уровня нейрогуморальных факторов в зависимости от степени хронической сердечной недостаточности и дисфункции почек. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(3):35-40. doi:10.15829/1728-8800-2019-3-35-40. EDN GAMAWB.
 11. Davydov VV, Arekhina EL. Causes of development and progression of cardiorenal syndrome in chronic heart failure. Prevention methods. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(1):4160. (In Russ.) Давыдов В.В., Арехина Е.Л. Причины развития и прогрессирования кардиоренального синдрома при хронической сердечной недостаточности. Методы профилактики. Российский кардиологический журнал. 2021;26(1):4160. doi:10.15829/1560-4071-2021-4160.
 12. Korotaeva AA, Samoilova EV, Mindzaev DR, et al. Pro-inflammatory cytokines in chronic cardiac failure: state of problem. Terapevticheskiy arkhiv. 2021;93(11):1389-94. (In Russ.) Коротаева А.А., Самойлова Е.В., Миндзаев Д.Р. и др. Провоспалительные цитокины при хронической сердечной недостаточности: состояние проблемы. Терапевтический архив. 2021;93(11):1389-94. doi:10.26442/00403660.2021.11.201170. EDN YPYLZE.
 13. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF. Kardiologiya. 2021;61(4):4-14. (In Russ.) Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. Кардиология. 2021;61(4):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
 14. Drapkina OM, Boytsov SA, Omelyanovskiy VV, et al. Socio-economic impact of heart failure in Russia. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(6):4490. (In Russ.) Дракпина О.М., Бойцов С.А., Омеляновский В.В. и др. Социально-экономический ущерб, обусловленный хронической сердечной недостаточностью, в Российской Федерации. Российский кардиологический журнал. 2021;26(6):4490. doi:10.15829/1560-4071-2021-4490. EDN PUERON.
 15. Osipova OA, Gosteva EV, Chefranova ZhYu, et al. The effect of pharmacotherapy on the dynamics of collagen metabolism markers in patients with chronic heart failure with an intermediate ejection fraction against the background of coronary heart disease in older age groups. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(5):2651. (In Russ.) Осипова О.А., Гостева Е.В., Чефранова Ж.Ю. и др. Влияние фармакотерапии на динамику маркеров обмена коллагена у больных хронической сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса на фоне ишемической болезни сердца в старших возрастных группах. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(5):2651. doi:10.15829/1728-8800-2020-2651.
 16. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. 2016;18(8):891-975. doi:10.1002/ehfj.592.
 17. Savarese G, Stolfo D, Sinagra G, et al. Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction. Nat Rev Cardiol. 2022;19(2):100-16. doi:10.1038/s41569-021-00605-5.
 18. Savarese G, Orsini N, Hage C, et al. Associations with and prognostic and discriminatory role of N-terminal pro-b-type natriuretic peptide in heart failure with preserved versus mid-range versus reduced ejection fraction. J Card Fail. 2018;24:365-74. doi:10.1016/j.cardfail.2018.03.010.
 19. Osipova OA, Vlasenko MA, Godlevskaya OM, et al. Cytokines in the development and progression of chronic heart failure. Bulletin of new medical technologies. 2012;19(2):322-7. (In Russ.) Осипова О.А., Власенко М.А., Годлевская О.М. и др. Цитокины в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности. Вестник новых медицинских технологий. 2012;19(2):322-7.
 20. Nandi SS, Katsurada K, Sharma NM, et al. MMP9 inhibition increases autophagic flux in chronic heart failure. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2020;319(6):H1414-37. doi:10.1152/ajpheart.00032.2020.
 21. Ames MK, Atkins CE, Pitt B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. J Vet Intern Med. 2019;33(2):363-82. doi:10.1111/JVIM.15454.

Фибрилляция предсердий у лиц старческого возраста и долгожителей: ретроспективный анализ клинического портрета пациентов с применением технологий искусственного интеллекта

Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю.

ФГБОУ ВО "Петрозаводский государственный университет". Петрозаводск, Россия

Цель. Ретроспективный анализ клинических характеристик пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) старческого возраста и долгожителей в отдельных субъектах РФ с применением технологий искусственного интеллекта.

Материал и методы. Информация получена из платформы прогнозной аналитики "Webiomed", основная база данных включала 144431 пациента с ФП, получавших медицинскую помощь в медицинских организациях 6 субъектов РФ в период 2016-2019гг. Из них 56830 (39,3%) лиц были в возрасте ≥ 75 лет: 47595 в возрасте 75-89 лет, 9235 в возрасте ≥ 90 лет.

Результаты. Пациенты с ФП в возрасте ≥ 75 лет по сравнению с лицами в возрасте 18-74 лет характеризовались статистически значимо более высокой частотой наличия артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа, расчетной скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м², хронической сердечной недостаточности и периферического атеросклероза, чаще переносили тромбоемболические (ТЭО), атеротромботические и геморрагические осложнения. Частота назначения им антикоагулянтной терапии (АКТ) составила 29,6% и была ниже ($p < 0,001$) по сравнению с подгруппой лиц с ФП в возрасте 18-74 лет и высоким риском ТЭО (41,2%). Среди пациентов с ФП в возрасте ≥ 75 лет в 9,4% случаев не было выявлено дополнительных (по отношению к возрасту и полу) баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc, а у 1/3 лиц отмечался только один дополнительный балл. С ростом количества баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc у данных пациентов частота назначения АКТ увеличивалась с 13 до 55,5%. Факт назначения этим пациентам ацетилсалициловой кислоты выявлен в 12,8% случаев. Только 33% лиц с ФП в возрасте ≥ 75 лет, перенесших ишемический инсульт, была назначена АКТ.

Заключение. Результаты ретроспективного анализа свидетельствуют о высокой доле лиц в возрасте ≥ 75 лет в структуре всех пациентов с ФП. Данная группа характеризуется значительной

коморбидностью, высоким риском ТЭО, геморрагических и атеротромботических событий. При этом частота назначения АКТ по состоянию на 2016-2019гг в отдельных субъектах РФ не соответствовала требованиям действующих в тот период времени клинических рекомендаций.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, старческий возраст, долгожители, клинические характеристики, антикоагулянтная терапия.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено на уникальной научной установке "Многокомпонентный программно-аппаратный комплекс для автоматизированного сбора, хранения, разметки научно-исследовательских и клинических биомедицинских данных, их унификации и анализа на базе Центра обработки данных с использованием технологий искусственного интеллекта" (регистрационный номер 2075518) при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках Соглашения № 075-15-2021-665.

Поступила 23/05-2023

Рецензия получена 29/05-2023

Принята к публикации 28/06-2023



Для цитирования: Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю. Фибрилляция предсердий у лиц старческого возраста и долгожителей: ретроспективный анализ клинического портрета пациентов с применением технологий искусственного интеллекта. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(7):3606. doi:10.15829/1728-8800-2023-3606. EDN DCYTQX

Atrial fibrillation in the elderly and long-livers: a retrospective analysis of the clinical profile of patients using artificial intelligence

Druzhilov M. A., Kuznetsova T. Yu.

Petrozavodsk State University. Petrozavodsk, Russia

Aim. Retrospective analysis of the clinical characteristics of elderly patients with atrial fibrillation (AF) and long-livers in individual subjects of the Russian Federation using artificial intelligence.

Material and methods. The information was obtained from the Webiomed predictive analytics platform. The main database included 144431 patients with AF who received care in medical organizations in 6

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: drmark1982@mail.ru

[Дружилов М. А.* — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0002-3147-9056, Кузнецова Т. Ю. — д.м.н., зав. кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0002-6654-1382].

constituent entities of the Russian Federation in the period 2016-2019. Of these, 56830 (39,3%) persons were aged ≥ 75 years: 47595 aged 75-89 years, 9235 aged ≥ 90 years.

Results. Patients with AF aged ≥ 75 years compared with persons aged 18-74 years were characterized by a significantly higher incidence of hypertension, type 2 diabetes, estimated glomerular filtration rate < 60 ml/min/1,73 m², heart failure and peripheral atherosclerosis, thromboembolic (TEE), atherothrombotic and hemorrhagic events. The prescription rate of anticoagulant therapy (ACT) was 29,6% and was lower ($p < 0,001$) compared with a subgroup of people with AF aged 18-74 years with a high risk of TEE (41,2%). Among patients with AF aged ≥ 75 years, in 9,4% of cases, no additional (in relation to age and sex) CHA₂DS₂-VASc points were found, and in 1/3 of individuals there was only one additional point. With an increase CHA₂DS₂-VASc score in these patients, the ACT prescription rate increased from 13 to 55,5%. The prescription rate of acetylsalicylic acid was 12,8%. Only 33% of people with AF aged ≥ 75 years who had an ischemic stroke were prescribed ACT.

Conclusion. The retrospective analysis indicates a high proportion of people aged ≥ 75 years in the structure of all patients with AF. This group is characterized by a significant comorbidity, a high TEE risk, hemorrhagic and atherothrombotic events. At the same time, the ACT prescription rate as of 2016-2019 in individual subjects of the Russian Federation did not meet the requirements of the clinical guidelines.

Keywords: atrial fibrillation, old age, long-livers, clinical characteristics, anticoagulant therapy.

Relationships and Activities. The study was carried out on a unique scientific system "Multicomponent hardware and software complex for automated collection, storage, labeling, unification and analysis of biomedical data based on the Data Processing Center using artificial intelligence technologies" (registration number 2075518) with financial support by Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement № 075-15-2021-665).

Druzhilov M. A.* ORCID: 0000-0002-3147-9056, Kuznetsova T. Yu. ORCID: 0000-0002-6654-1382.

*Corresponding author: drmark1982@mail.ru

Received: 23/05-2023

Revision Received: 29/05-2023

Accepted: 28/06-2023

For citation: Druzhilov M. A., Kuznetsova T. Yu. Atrial fibrillation in the elderly and long-livers: a retrospective analysis of the clinical profile of patients using artificial intelligence. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(7):3606. doi:10.15829/1728-8800-2023-3606. EDN DCYTQX

ААНК — атеросклероз артерий нижних конечностей, АГ — артериальная гипертензия, АКТ — антикоагулянтная терапия, АСК — ацетилсалициловая кислота, ВЧК — внутрисерпное кровоизлияние, ИИ — ишемический инсульт, ИМ — инфаркт миокарда, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, РФ — Российская Федерация, СД — сахарный диабет, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, CHA₂DS₂-VASc — Congestive Heart failure, Hypertension, Age ≥ 75 (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age 65-74, Sex category (шкала для оценки риска тромбозомболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Самая высокая распространенность фибрилляции предсердий характерна для лиц старческого возраста и долгожителей и продолжает увеличиваться с течением времени.
- Значительная коморбидность и различные гериатрические синдромы, определяющие высокий риск кровотечений, являются факторами более низкой частоты назначения антикоагулянтной терапии таким пациентам.

Что добавляют результаты исследования?

- Показана высокая доля пациентов с фибрилляцией предсердий в возрасте ≥ 75 лет в структуре российских пациентов с данной аритмией, их значительная коморбидность и более низкая частота назначения антикоагулянтной терапии по сравнению с пациентами в возрасте 18-74 лет.

Key messages

What is already known about the subject?

- The highest prevalence of atrial fibrillation occurs in the elderly and long-livers and continues to increase over time.
- Significant comorbidity and various geriatric syndromes determining a high bleeding risk are factors in the lower anticoagulant therapy prescription rate in such patients.

What might this study add?

- A high proportion of patients aged ≥ 75 years in the structure of Russian patients with atrial fibrillation, their significant comorbidity and a lower anticoagulation prescription rate compared with patients aged 18-74 years were shown.

Введение

В настоящее время одной из наиболее актуальных проблем, ограничивающих социально-экономическое развитие большинства развитых и части развивающихся стран мира, в т.ч. Российской Федерации (РФ), является демографическое старение населения, заключающееся в увеличении продолжительности жизни при сокращении уровня рождаемости, вследствие чего в возрастной структуре

населения преобладающей становится доля лиц пожилого и старческого возраста [1].

Данный тренд сопровождается также изменением структуры заболеваемости населения с неуклонным увеличением доли пациентов с возраст-ассоциированными хроническими неинфекционными заболеваниями, в первую очередь, с кардиоваскулярной патологией, что сопровождается существенным увеличением нагрузки на на-

циональную систему здравоохранения в контексте решения глобальной задачи по снижению сердечно-сосудистой смертности [2, 3].

Одним из наиболее ярких примеров обозначенной закономерности является эпидемиологическая картина фибрилляции предсердий (ФП), первичная заболеваемость при которой в старших возрастных группах от десятилетия к десятилетию приобретает характер геометрической прогрессии [4]. Патологической основой данной эпидемиологии служат как многочисленные механизмы самого процесса старения организма [5], так и целый спектр взаимосвязанных с возрастом и иными факторами риска коморбидных заболеваний, в т.ч. артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД) 2 типа, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), хроническая обструктивная болезнь легких и др., приводящих к формированию и прогрессированию структурно-функционального и электрического ремоделирования предсердий [6, 7]. В то же время, высокая распространенность ФП в старших возрастных группах обусловлена улучшением выживаемости пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями на фоне оптимальной медикаментозной терапии и интервенционных вмешательств, отдельное значение имеет также факт повышения выявляемости данной аритмии [3].

По результатам анализа базы данных the Global Health Data Exchange, средний возраст пациентов в мире, в котором впервые устанавливался диагноз ФП по состоянию на 2017г, составил 75 лет, а ее распространенность среди лиц в возрасте >80 лет достигла 10% [8]. В РФ, по данным исследования Мареева Ю. В. и др. (2022), максимальные значения распространенности ФП также характерны для возрастного диапазона 80-89 лет (9,6%) [9], что определяет актуальность проведения как срезовых, в т.ч. ретроспективного характера, так и наблюдательных проспективных исследований в когорте пациентов старческого возраста и долгожителей с целью решения вопросов по оптимизации оказания медицинской помощи и улучшению долгосрочного прогноза [10].

И, в первую очередь, это связано с вопросами назначения, эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии (АКТ), определяющими сложность принятия решения о ее начале и неоднозначность выбора конкретного лекарственного препарата [11]. Пациенты в возрасте ≥ 75 лет характеризуются высоким риском тромбоэмболических осложнений (ТЭО) даже в отсутствие других предикторов, вместе с тем они отличаются, как правило, высоким риском атеротромботических событий и значительной коморбидностью, в т.ч. частым наличием почечной дисфункции [12]. Такие пациенты в большинстве случаев исходно получают различные комбинации лекарственных препаратов, что повышает риски межлекарственных взаимодействий

при инициации АКТ [13]. Старческий возраст, а также многочисленные присущие ему коморбидные состояния/заболевания определяют и более высокий риск кровотечений на фоне назначения антикоагулянтов [4].

Особую группу, в которой вопросы АКТ являются наиболее проблематичными, представляют пациенты с ФП и различными гериатрическими синдромами, составляющими основу так называемой старческой "хрупкости" или астении, в т.ч. лица с выраженными когнитивными нарушениями и деменцией [14, 15]. Так, по данным регистра ORBIT-AF (the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation) пациенты с ФП в возрасте ≥ 75 лет практически в 2 раза реже получали АКТ при наличии симптомов старческой астении — 3,5 vs 6,0% ($p < 0,001$) [16]. При этом, основываясь на положительных результатах отдельных исследований [17], эксперты Европейской ассоциации ритма сердца в 2021г подчеркнули необходимость рассмотрения вопроса о назначении АКТ данной категории пациентов, принимая во внимание потенциально модифицируемый характер этого фактора риска кровотечений [18].

Совокупность вышеуказанных фактов обуславливает необходимость выработки комплексного подхода к ведению пациентов с ФП старших возрастных групп, который должен базироваться на тщательном анализе результатов клинических рандомизированных и регистровых исследований [12]. Вместе с тем, в настоящее время принципы ведения данных пациентов основываются в большей части на выводах подгрупповых анализов рандомизированных исследований, а доля лиц с ФП в возрасте ≥ 75 лет в регистровых ретроспективных и наблюдательных исследованиях, в т.ч. отечественных, крайне невелика [7, 13]. В связи с этим оценка "больших данных" реальной клинической практики, извлекаемых с помощью технологий искусственного интеллекта, позволяет в кратчайшие сроки получать и анализировать информацию, касающуюся проблемных вопросов ведения той или иной категории пациентов, что может способствовать своевременной адаптации лечебно-диагностических алгоритмов и схем маршрутизации.

Целью настоящего исследования стал ретроспективный анализ клинических характеристик пациентов с ФП старческого возраста и долгожителей в отдельных субъектах РФ с применением технологий искусственного интеллекта.

Материал и методы

Для выполнения ретроспективного анализа была извлечена информация из платформы прогнозной аналитики "Webiomed". Сведения о пациентах представляли собой деперсонифицированные формализованные данные из электронных медицинских карт, полученные методом сплошной выборки. Использовались техноло-

гии извлечения информации, в частности NLP (natural language processing) для анализа неструктурированных текстов и система управления базами данных PostgreSQL. Скрипты были написаны на языке программирования PL/pgSQL (Procedural Language/Postgres Structured Query Language). Для отдельных операций, в т.ч. предобработки, извлечения машиночитаемых данных из неструктурированных медицинских текстов и постобработки результатов извлечения, использовался язык программирования Python и библиотеки Pandas, scikit-learn, NumPy, rummy2 и Gensim [19, 20].

Исходно была собрана информация о 4,9 млн уникальных пациентов в возрасте ≥ 18 лет, прикрепленных на медицинское обеспечение к организациям различной ведомственной принадлежности в 6 субъектах РФ (Республика Башкортостан, Республика Бурятия, Республика Карелия, Республика Саха (Якутия), Пермский край, Ямало-Ненецкий автономный округ), которые получили амбулаторное и/или стационарное лечение в период 2016-2019гг. С учетом данного методологического подхода к формированию выборки получение информированного добровольного согласия не предусматривалось.

База данных с пациентами с ФП, которая фигурировала в электронных медицинских картах в разделе "лист окончательных диагнозов" в качестве основного, или осложнения основного диагноза, или сопутствующего диагноза, и/или была вынесена в заключение электрокардиографического исследования, включила 144431 чел., из которых 56830 (39,3%) лиц были в возрасте ≥ 75 лет — средний возраст $83,7 \pm 5,5$ лет, мужчины 30,3%, средний риск ТЭО по шкале 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 фибрилляцией предсердий) $4,6 \pm 1,3$ балла. К пациентам старческого возраста отнесены лица в возрасте 75-89 лет (n=47595), к долгожителям — лица в возрасте ≥ 90 лет (n=9235).

Анализировали индекс массы тела и расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Информация в отношении первого показателя была доступна для 36524 (64,3%) лиц в возрасте ≥ 75 лет и 51947 (59,3%) лиц в возрасте 18-74 лет, в отношении второго — для 31372 (55,2%) и 49403 (56,4%) лиц, соответственно. Частоты ожирения и сниженной рСКФ оценивали среди данных пациентов, в последующем условно экстраполируя их величины на всю подгруппу.

Изучали наличие/отсутствие в разделе "лист окончательных диагнозов" электронной медицинской карты пациента диагнозов АГ, СД 2 типа, ХСН, симптомный атеросклероз артерий нижних конечностей (ААНК), сведений о перенесенном ишемическом инсульте (ИИ), транзиторной ишемической атаке (ТИА), внутрисердечном кровоизлиянии (ВЧК), инфаркте миокарда (ИМ) левого желудочка, тромбоемболии легочной артерии (ТЭЛА), а также назначении ацетилсалициловой кислоты (АСК) с целью профилактики ТЭО вместо АКТ и АКТ, в т.ч. прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК). Отсутствовала возможность уточнения этиопатогенетического механизма ИИ и ВЧК. Анализировали риск ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc, наличие ≥ 2 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc за исключением балла, начисляемого за женский пол, принималось за высокий риск ТЭО.

Таблица 1

Основные клинические характеристики пациентов с ФП в возрасте ≥ 75 лет в сопоставлении с аналогичными показателями у лиц в возрасте 18-74 лет (M \pm SD, %)

Параметр	Пациенты ≥ 75 лет (n=56830)	Пациенты <75 лет (n=87601)
Возраст, лет	83,7 \pm 5,5**	59,3 \pm 12,3
Мужчины, %	30,3**	49,5
АГ, %	80,4**	67,6
СД 2 типа, %	19,7**	16,0
Индекс массы тела ≥ 30 кг/м ² , %	39,7**	46,7
рСКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , %	77,1**	42,4
ХСН, %	37,5**	25,7
ААНК, %	11,7**	7,8
ИИ, %	11,9**	5,6
ТИА, %	1,9**	1,1
ВЧК, %	0,9*	0,7
ТЭЛА, %	1,5**	0,9
ИМ, %	9,7**	7,1
Риск ТЭО по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы	4,6 \pm 1,3**	2,3 \pm 1,5
Высокий риск ТЭО, %	100**	53,5
АКТ при высоком риске ТЭО, %	29,6**	41,2
АКТ ПОАК при высоком риске ТЭО, %	16,1**	20,5

Примечание: * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$. ААНК — атеросклероз артерий нижних конечностей, АГ — артериальная гипертензия, АКТ — антикоагулянтная терапия, ВЧК — внутрисердечное кровоизлияние, ИИ — ишемический инсульт, ИМ — инфаркт миокарда, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, СД — сахарный диабет, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТЭЛА — тромбоемболия легочной артерии, ТЭО — тромбоемболические осложнения, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, CHA₂DS₂-VASc — Congestive Heart failure, Hypertension, Age ≥ 75 (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age 65-74, Sex category (шкала для оценки риска тромбоемболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий).

Статистическая обработка результатов проведена в программе Statistica 10. Нормальность распределения количественных показателей анализировалась критериями Шапиро-Уилка и Шапиро-Франчия. Сравнительный анализ подгрупп выполнен с помощью двустороннего t-критерия Стьюдента и критерия χ^2 Пирсона. Величина порогового уровня статистической значимости (p) принята как 0,05.

Исследование выполнено на уникальной научной установке "Многокомпонентный программно-аппаратный комплекс для автоматизированного сбора, хранения, разметки научно-исследовательских и клинических биомедицинских данных, их унификации и анализа на базе Центра обработки данных с использованием технологий искусственного интеллекта" (регистрационный номер 2075518), при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках Соглашения № 075-15-2021-665.

Таблица 2

Сравнительный анализ клинических характеристик подгрупп пациентов с ФП в возрасте ≥ 75 лет в зависимости от возрастной категории (M \pm SD, %)

Параметр	Пациенты 75-89 лет (n=47595)	Пациенты ≥ 90 лет (n=9235)
Возраст, лет	81,9 \pm 4,0***	92,8 \pm 2,7
Мужчины, %	31,7***	23,4
АГ, %	80,8***	78,5
СД 2 типа, %	21,2***	12,1
Индекс массы тела ≥ 30 кг/м ² , %	40,9***	28,8
рСКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , %	75,7***	85,9
ХСН, %	37,5	37,2
ААНК, %	11,9**	10,9
ИИ, %	12,2***	10,3
ТИА, %	1,9	1,8
ВЧК, %	1,0***	0,5
ТЭЛА, %	1,4*	1,7
Риск ТЭО по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы	4,6 \pm 1,3	4,5 \pm 1,2
ИМ, %	9,9***	8,6
АКТ, %	31,5***	19,9
АКТ ПОАК, %	16,9***	11,7
АСК, %	12,9*	12,1

Примечание: * — p<0,05; ** — p<0,01; *** — p<0,001. ААНК — атеросклероз артерий нижних конечностей, АГ — артериальная гипертензия, АКТ — антикоагулянтная терапия, АСК — ацетилсалициловая кислота, ВЧК — внутричерепное кровоизлияние, ИИ — ишемический инсульт, ИМ — инфаркт миокарда, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД — сахарный диабет, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, CHA₂DS₂-VASc — Congestive Heart failure, Hypertension, Age ≥ 75 (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age 65-74, Sex category (шкала для оценки риска тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий).

Результаты

Среди всех пациентов в возрасте ≥ 75 лет (n=661798) распространенность ФП составила 8,6% (n=56830) и статистически значимо (p<0,001) была выше по сравнению с аналогичным показателем среди лиц в возрасте 65-74 лет (n=531073) и 18-64 лет (n=3669077): 6,8% (n=36332) и 1,4% (n=51269), соответственно. У женщин в возрасте ≥ 75 лет (n=457221) распространенность ФП статистически значимо была выше по сравнению с мужчинами данного возрастного диапазона (n=204577): 8,7% (n=39590) vs 8,4% (n=17240) (p<0,01).

В таблице 1 приведены основные клинические характеристики пациентов с ФП в возрасте ≥ 75 лет в сопоставлении с аналогичными показателями

Таблица 3

Сравнительный анализ отдельных клинических характеристик пациентов с ФП в возрасте ≥ 75 лет в зависимости от наличия в анамнезе ИИ (M \pm SD, %)

Параметр	ИИ + (n=6782)	ИИ - (n=50048)
Возраст, лет	83,6 \pm 5,2	83,7 \pm 5,6
Мужчины, %	27,3***	30,7
АГ, %	81,4*	80,3
СД 2 типа, %	23,4***	19,2
Индекс массы тела ≥ 30 кг/м ² , %	38,8	38,2
рСКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , %	77,2	77,1
ХСН, %	28,8***	38,6
ААНК, %	13,3***	11,5
ВЧК, %	1,3***	0,8
ТЭЛА, %	1,1*	1,5
ИМ, %	8,7**	9,8
АКТ, %	33,0***	29,2
АКТ ПОАК, %	17,9***	15,8

Примечание: * — p<0,05; ** — p<0,01; *** — p<0,001. ААНК — атеросклероз артерий нижних конечностей, АГ — артериальная гипертензия, АКТ — антикоагулянтная терапия, АСК — ацетилсалициловая кислота, ВЧК — внутричерепное кровоизлияние, ИИ — ишемический инсульт, ИМ — инфаркт миокарда, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД — сахарный диабет, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, CHA₂DS₂-VASc — Congestive Heart failure, Hypertension, Age ≥ 75 (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age 65-74, Sex category (шкала для оценки риска тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий).

подгруппы пациентов с ФП в возрасте 18-74 лет. Анализируемая когорта пациентов характеризовалась статистически значимо более высокой частотой наличия АГ, СД 2 типа, рСКФ <60 мл/мин/1,73 м², ХСН и симптомного ААНК, и, наоборот, более низкой частотой ожирения. Данные лица чаще переносили ИИ, ТИА, ВЧК, ТЭЛА и ИМ.

Частота назначения АКТ среди всех пациентов с ФП в возрасте ≥ 18 лет составила 29,7%. Как показано в таблице 1, при наличии высокого риска ТЭО антикоагулянты, в т.ч. ПОАК, назначались пациентам с ФП в возрасте ≥ 75 лет статистически значимо реже по сравнению с лицами в возрасте 18-74 лет.

Пациенты с ФП в возрасте ≥ 75 лет по количеству баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc (без учета одного балла за женский пол) распределились следующим образом: 2 балла — 5364 (9,4%) чел., 3 балла — 19266 (33,9%) чел., 4 балла — 16776 (29,5%) чел., 5 баллов — 9823 (17,3%) чел., 6 баллов — 4144 (7,3%) чел., 7 баллов — 1203 (2,1%) чел., 8 баллов —

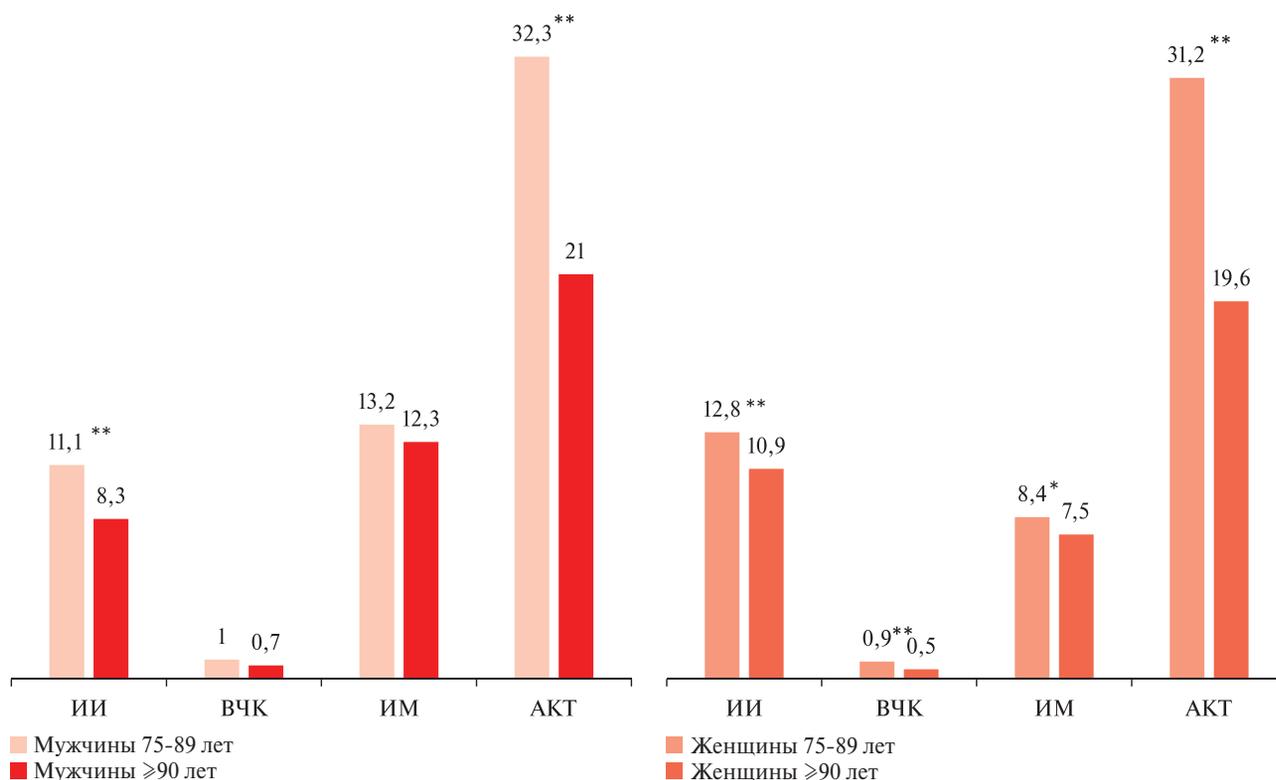


Рис. 1 Сравнительный анализ частоты основных неблагоприятных событий и назначения АКТ в подгруппах мужчин и женщин с ФП ≥75 лет в зависимости от возрастной категории.

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

254 (0,5%) чел. При этом частота назначения АКТ статистически значимо возрастала с увеличением количества баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc: 2 балла — 13%, 3 балла — 23,2% ($p < 0,001$), 4 балла — 32,5% ($p < 0,001$), 5 баллов — 38,2% ($p < 0,001$), 6 баллов — 43% ($p < 0,001$), 7 баллов — 46,6% ($p < 0,05$), 8 баллов — 55,5% ($p < 0,05$). АСК была назначена 7254 (12,8%) пациентам с ФП в возрасте ≥75 лет.

В таблице 2 представлен сравнительный анализ клинических характеристик подгрупп пациентов с ФП старческого возраста и долгожителей. Среди лиц в возрасте 75-89 лет было статистически значимо больше мужчин, пациентов с АГ, СД 2 типа, ожирением, симптомным ААНК. Лица старческого возраста по сравнению с долгожителями чаще переносили ИМ, ИИ и ВЧК, им чаще назначалась АКТ, в т.ч. ПОАК, а также АСК. В свою очередь, долгожители с ФП отличались более высокой частотой сниженной рСКФ (<60 мл/мин/1,73 м²) и перенесенной ТЭЛА.

На рисунке 1 отражены аналогичные вышеуказанным различия частот основных неблагоприятных событий и назначения АКТ в подгруппах мужчин и женщин старческого возраста и долгожителей. Исключение составили частоты ВЧК и ИМ у мужчин, не носящие статистически значимых отличий.

Частота перенесенного ИИ среди пациентов с ФП в возрасте ≥75 лет составила 11,9% (n=6782).

В таблице 3 приведен сравнительный анализ отдельных клинических характеристик пациентов в зависимости от наличия в анамнезе данного сердечно-сосудистого осложнения. Лица, перенесшие ИИ, характеризовались более высокой частотой АГ, СД 2 типа и симптомного ААНК, они также чаще переносили ВЧК. Вместе с тем, частота ТЭЛА, ИМ и ХСН была выше среди пациентов без ИИ. Частота назначения АКТ, в т.ч. ПОАК, в подгруппе пациентов с ИИ статистически значимо превышала аналогичные показатели в подгруппе лиц без данного осложнения.

На рисунке 2 представлена структура пациентов с ФП в возрасте ≥75 лет, перенесших ИИ, по числу дополнительных факторов риска повторного ТЭО, кроме возраста и пола. На первом и втором местах лица с одним и двумя факторами риска, соответственно, третье место делят лица с тремя факторами риска и без таковых. При этом частота назначения АКТ данным пациентам статистически значимо возрастала с увеличением числа факторов риска, достигая 54,6% у лиц с максимальным их количеством.

Частота ВЧК в анамнезе у пациентов с ФП в возрасте ≥75 лет в подгруппах, получавших варфарин (n=7703) и ПОАК (n=9136), составила 1,3% (n=98) и 0,6% (n=54), соответственно (отношение рисков 2,17; 95% доверительный интервал 1,55-3,03).

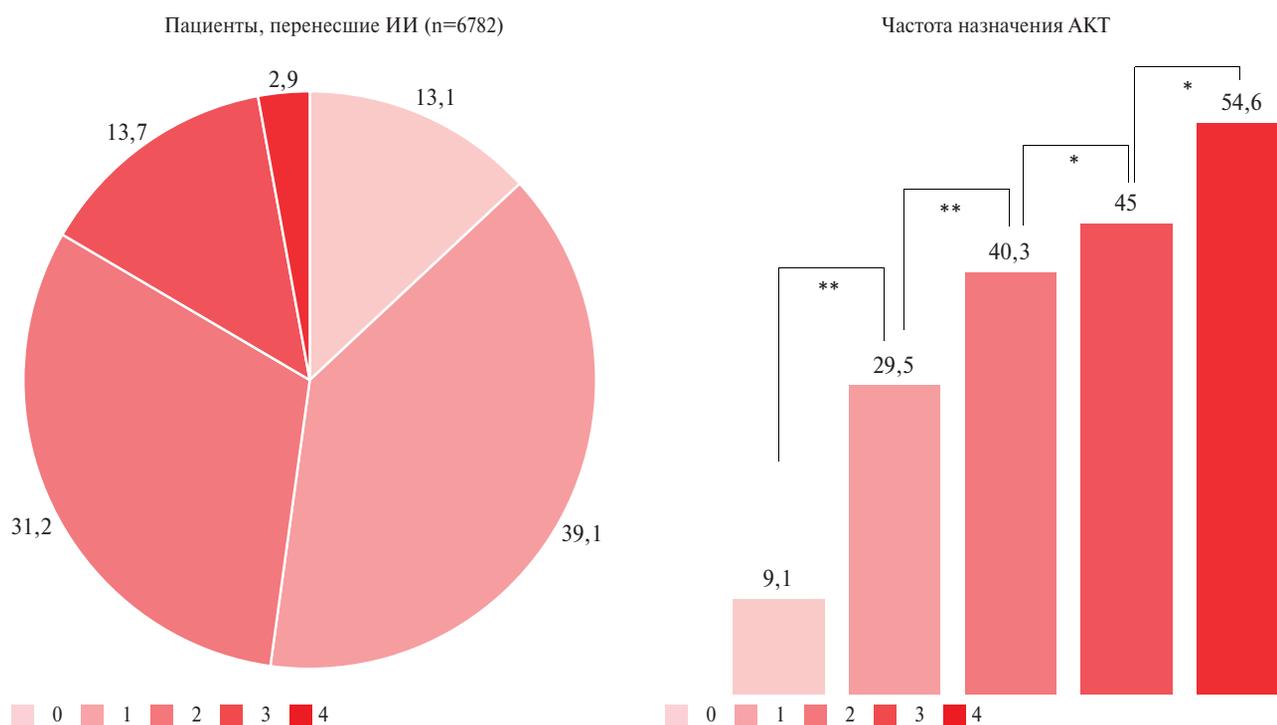


Рис. 2 Структура пациентов с ФП в возрасте ≥ 75 лет, перенесших ИИ, по количеству дополнительных факторов риска повторных ТЭО (за исключением возраста и пола) и частота назначения им АКТ.
Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$. АКТ — антикоагулянтная терапия, ИИ — ишемический инсульт.

Обсуждение

В анализируемой выборке пациентов в возрасте ≥ 75 лет распространенность ФП составила 8,6%, значительно превышая таковую в возрастных группах 18-64 лет и 65-74 лет, что согласуется с данными зарубежных и отечественных эпидемиологических исследований [8, 9]. Незначительная, но статистически значимая разница показателя, свидетельствующая о более высокой распространенности ФП среди женщин в возрасте ≥ 75 лет, также соответствует результатам ранее проведенного российского исследования [9]; вместе с тем в ее основе может лежать фактор большей обращаемости за медицинской помощью лиц женского пола по поводу различных симптомов. При этом истинная величина распространенности аритмии в популяции, вероятно, является более высокой с учетом ее асимптомного течения у части пациентов, которое в различных клинических исследованиях составляло от 1,4 до 34,8% в зависимости от метода диагностики [21].

Факт более высокой частоты коморбидной патологии у пациентов с ФП в возрасте ≥ 75 лет, в т.ч. АГ, СД 2 типа, ХСН, хронической болезни почек и периферического атеросклероза, определяющей наравне с возрастом более высокие значения риска ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc, а также чаще переносимых в анамнезе ТЭО (ИИ, ТИА и ТЭЛА), атеротромботических (ИМ) и геморрагических осложнений (ВЧК) по сравнению с пациентами с ФП моложе 75 лет, соответствует

результатам многочисленных рандомизированных и регистровых исследований [6, 13]. В частности, данные регистра EORP-AF Pilot Registry (The EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase) (n=3119), включившего 33,7% пациентов с ФП > 75 лет, демонстрируют более высокую частоту сопутствующих заболеваний, ТЭО и геморрагических осложнений в этой когорте лиц [22]. В исследовании Кучиной А. Ю. и др. (2019) (n=234) в подгруппе пациентов с ФП старческого возраста и долгожителей (n=103) также чаще отмечалась АГ (96,1%), ХСН (51,5%), хроническая болезнь почек IV стадии (10,7%) и перенесенный ИИ (16,5%) [23].

В то же время, в анализируемой нами когорте пациентов с ФП в возрасте ≥ 75 лет в 9,4% случаев не было выявлено дополнительных (по отношению к возрасту и полу) баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc, а у 1/3 лиц отмечался только один дополнительный балл.

Особый интерес представляют данные сравнительного анализа частоты коморбидных заболеваний и перенесенных сердечно-сосудистых осложнений в подгруппах пациентов с ФП старческого возраста и долгожителей. Последние статистически значимо отличались их меньшими частотами, в т.ч. при сравнении ряда показателей отдельно среди мужчин и женщин, за исключением снижения рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и ТЭЛА. На наш взгляд, одним из объяснений данному феномену может являться более высокая доля сре-

ди долгожителей лиц с фенотипом "нормального" или "супернормального" сосудистого старения, определяющегося совокупностью действующих на протяжении жизни пациента генетических, эпигенетических и приобретенных факторов, препятствующих развитию метаболических нарушений и органного ремоделирования [24].

Частота назначения АКТ пациентам с ФП в возрасте ≥ 75 лет оказалась статистически значимо меньшей в сравнении с аналогичным показателем среди лиц 18-74 лет, имеющих высокий риск ТЭО — 29,6 vs 41,2% ($p < 0,001$). В 54,3% ($n=9136$) случаев в анализируемой когорте пациентов с ФП она была представлена ПОАК. Несмотря на увеличение частоты назначения АКТ с ростом количества баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc (с 13 до 55,5%), в целом ее можно охарактеризовать как несоответствующую требованиям действующих клинических рекомендаций [12]. Это в полной мере относится и к факту назначения пациентам с ФП в возрасте ≥ 75 лет АСК, который отмечался в 12,8% случаев. Вместе с тем в качестве одного из ограничений данного исследования следует отметить отсутствие возможности оценки факторов, которые могли стать основанием для неназначения АКТ, в т.ч. наличие в анамнезе массивных кровотечений, цирроза печени, тромбоцитопении и др.

Безусловно, интерпретация частоты назначения АКТ должна проводиться с учетом временного интервала, в течение которого осуществлялся сбор информации о пациентах с ФП, поскольку в результате действия различных образовательных программ и внедрения в практическое здравоохранение универсальных лечебно-диагностических алгоритмов этот показатель, несомненно, будет увеличиваться [3, 10]. Также следует принимать во внимание несомненные региональные различия по частоте назначения АКТ, а также различия между отдельными лечебно-профилактическими учреждениями в рамках одного субъекта РФ. По данным ретроспективного анализа медицинской документации многопрофильной университетской клиники г. Санкт-Петербурга, АКТ при наличии показаний не была назначена только 25,7% пациентов с ФП в период 2014-2018гг [25].

Сравнивая полученные нами данные в отношении частоты назначения АКТ во всей выборке пациентов с ФП (29,7%) с имеющимися результатами ранее проведенных исследований за аналогичный период времени, можно сделать вывод о сопоставимых значениях показателей. В работе Мареева Ю. В. и др. (2022) ($n=11453$, возраст ≥ 10 лет, 8 субъектов РФ — Нижегородская, Кировская, Рязанская, Саратовская области, Республики Татарстан и Чувашия, Пермский и Ставропольский края) в 2017г при наличии показаний только в 23,9% случаев были назначены антикоагулянты [9]. По дан-

ным регистровых исследований РЕКВАЗА (Регистр КардиоВАСкулярных ЗАболеваний) ФП ($n=3169$, средний возраст $69,1 \pm 10,4$ лет, 5 городов РФ — Рязань, Тула, Ярославль, Курск и Москва) в 2012-2014гг амбулаторные пациенты с ФП получали АКТ в 13,5% случаев, в рамках госпитального звена — в 54,1% случаев, при этом в течение последующих 4-6 лет наблюдения в отдельных городах частота назначения АКТ в амбулаторных условиях выросла до 18,7-22,7% случаев [26].

При этом частота назначения АКТ пациентам с ФП в возрасте ≥ 75 лет, несмотря на доказанную пользу, перевешивающую потенциальные риски развития кровотечений в данном возрастном диапазоне, оказывается, как правило, статистически значимо меньшей в сравнении с лицами среднего и пожилого возраста по результатам различных регистров [10, 13]. Меньшей оказывается и частота назначения ПОАК, вместе с тем данные субанализов рандомизированных, а также результаты проспективных исследований свидетельствуют об их большей безопасности при сопоставимой или большей эффективности по сравнению с варфарином [11, 27-29]. Так, в проспективном когортном исследовании ($n=1903$, возраст ≥ 80 лет, высокий индекс коморбидности), риск ВЧК на фоне терапии ривароксабаном был на 62% ниже по сравнению с подгруппой лиц, получавших варфарин (отношение рисков 0,38 при 95% доверительном интервале 0,18-0,82), при тенденции к снижению риска ИИ и смерти от всех причин [29]. Таким образом, меньшая частота ВЧК в анамнезе у пациентов с ФП в возрасте ≥ 75 лет на фоне терапии ПОАК, отмеченная в нашем исследовании, согласуется с вышеуказанными данными.

Показанная в исследовании статистически значимо более высокая частота АГ, СД 2 типа и периферического атеросклероза среди пациентов с ФП в возрасте ≥ 75 лет, перенесших ИИ, подтверждает наличие более высокого риска ТЭО, определившего развитие данного события. В то же время, причина меньшей частоты ХСН, ИМ и ТЭЛА в этой подгруппе, по всей видимости, является многофакторной, отчасти связанной с различиями в доле лиц мужского пола и проводимой терапии. Стоит отметить, что в силу ограничений методологии сбора информации другие факторы не могли быть нами выявлены.

Особый интерес вызывает факт отсутствия у 13,1% данных пациентов дополнительных факторов риска повторного ТЭО (кроме возраста и пола), что, безусловно, не может быть обоснованием крайне низкой частоты назначения им АКТ (9,1%). Несмотря на статистически значимое увеличение данного показателя с ростом числа дополнительных факторов риска (до 54,6%), частота назначения АКТ в этой подгруппе пациентов с ФП в возрасте ≥ 75 лет

в целом составила 33,0%, что сопоставимо с результатами амбулаторного и госпитального регистров РЕГИОН (РЕГИстр больных, перенесших Острое Нарушение мозгового кровообращения) [30].

Заключение

Результаты ретроспективного анализа свидетельствуют о высокой доле лиц в возрасте ≥ 75 лет в структуре всех пациентов с ФП. Данная группа характеризуется значительной коморбидностью, высоким риском ТЭО, геморрагических и атеротромботических событий. ИИ в анамнезе наблюдался у 11,9% лиц.

При этом частота назначения им АКТ, в т.ч. ПОАК, по состоянию на 2016-2019гг в отдельных субъектах РФ не соответствовала требованиям действующих в указанный период времени клинических рекомендаций. Процент назначения антикоагулянтов пациентам с ФП в возрасте ≥ 75 лет и ИИ в анамнезе увеличивался с ростом числа дополнительных факторов риска ТЭО, однако его максимальная величина составляла только 54,6%.

Литература/References

- Vorobyova OD, Topilin AV, Nioradze GV, et al. The demographic aging of population: regional trends in Russia. Problemi socialnoi gigieni, zdravookhraneniya i istorii meditsini. 2022;30(6):1230-5. (In Russ.) Воробьева О.Д., Топилин А.В., Ниорадзе Г.В. и др. Демографическое старение населения региональные российские тренды. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2022;30(6):1230-5. doi:10.32687/0869-866X-2022-30-6-1230-1235.
- 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.
- Shlyakhto EV, Baranova EI. Central directions for reducing cardiovascular mortality: what can be changed today? Russian Journal of Cardiology. 2020;25(7):3983. (In Russ.) Шляхто Е.В., Баранова Е.И. Основные направления снижения сердечно-сосудистой смертности: что можно изменить уже сегодня? Российский кардиологический журнал. 2020;25(7):3983. doi:10.15829/1560-4071-2020-3983.
- Morillo C, Banerjee A, Perel P, et al. Atrial fibrillation: the current epidemic. J Geriatr Cardiol. 2017;14(3):195-203. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2017.03.011.
- Komisarenko IA. Atrial fibrillation in elderly and senile patients. Clin Gerontol. 2020;26(1-2):51-8. (In Russ.) Комиссаренко И.А. Фибрилляция предсердий у пациентов пожилого и старческого возраста. Клиническая геронтология. 2020;26(1-2):51-8. doi:10.26347/1607-2499202001-02051-058.
- Doschitsin VL, Fedorova MH. Treatment of atrial fibrillation in comorbid patients of the senior age. Consilium Medicum. 2018;20(12):47-54. (In Russ.) Дошечин В.Л., Федорова М.Х. Лечение фибрилляции предсердий у коморбидных пациентов пожилого и старческого возраста. Consilium Medicum. 2018;20(12):47-54. doi:10.26442/20751753.2018.12.180156.
- Kanorskii SG. Atrial fibrillation in old age: current treatment options. South Russian Journal of Therapeutic Practice. 2022;3(1):7-14. (In Russ.) Канорский С.Г. Фибрилляция предсердий в старческом возрасте: современные возможности лечения. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2022;3(1):7-14. doi:10.21886/2712-8156-2022-3-1-7-14.
- Wang L, Ze F, Li J, et al. Trends of global burden of atrial fibrillation/flutter from Global Burden of Disease Study 2017. Heart. 2021;107(11):881-7. doi:10.1136/heartjnl-2020-317656.
- Mareev YuV, Polyakov DS, Vinogradova NG, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in a representative sample of the European part of the Russian Federation. Analysis of EPOCH-CHF study. Kardiologiya. 2022;62(4):12-9. (In Russ.) Мареев Ю.В., Поляков Д.С., Виноградова Н.Г. и др. ЭПОХА: Эпидемиология фибрилляции предсердий в репрезентативной выборке Европейской части Российской Федерации. Кардиология. 2022;62(4):12-9. doi:10.18087/cardio.2022.4.n1997.
- Skirdenko YuP, Nikolaev NA, Livzan MA, et al. Anticoagulant Therapy for Atrial Fibrillation in Real Practice: Problems and Prospects. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2019;74(2):98-107. (In Russ.) Скирденко Ю.П., Николаев Н.А., Ливзан М.А. и др. Антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий в реальной практике: проблемы и перспективы. Вестник РАМН. 2019;74(2):98-107. doi:10.15690/vramn1116.
- Erlikh AD. Atrial fibrillation in elderly patients. Features of using rivaroxaban. Aterotromboz = Atherothrombosis. 2020;(1):9-16. (In Russ.) Эрлих А.Д. Фибрилляция предсердий у пожилых пациентов. Особенности использования ривароксабана. Атеротромбоз. 2020;(1):9-16. doi:10.21518/2307-1109-2020-1-9-16.
- 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 тре-

- петание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594.
13. Kanorski SG. Atrial fibrillation in old age: risk management and features of the use of direct oral anticoagulants. *Kardiologia*. 2021;61(6):79-87. (In Russ.) Канорский С.Г. Фибрилляция предсердий в старческом возрасте: управление рисками и особенности применения прямых пероральных антикоагулянтов. *Кардиология*. 2021;61(6):79-87. doi:10.18087/cardio.2021.6.n1627.
 14. Zathar Z, Karunatilleke A, Fawzy A, Lip G. Atrial Fibrillation in Older People: Concepts and Controversies. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:175. doi:10.3389/fmed.2019.00175.
 15. Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, et al. Clinical guidelines frailty. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;1:11-46. (In Russ.) Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Клинические рекомендации "Старческая астения". *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020;1:11-46. doi:10.37586/2686-8636-1-2020-11-46.
 16. Steinberg B, Holmes D, Piccini J, et al. Early Adoption of Dabigatran and Its Dosing in US Patients with Atrial Fibrillation: Results From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(6):e000535. doi:10.1161/JAHA.113.000535.
 17. Martinez B, Sood N, Bunz T, et al. Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Versus Warfarin in Frail Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(8):e008643. doi:10.1161/JAHA.118.008643.
 18. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021;23(10):1612-76. doi:10.1093/europace/eaab065.
 19. Gusev AV, Zingerman BV, Tyufilin DS, et al. Electronic medical records as a source of real-world clinical data. *Real-World Data & Evidence*. 2022;2(2):8-20. (In Russ.) Гусев А.В., Зингерман Б.В., Тюфилин Д.С. и др. Электронные медицинские карты как источник данных реальной клинической практики. Реальная клиническая практика: данные и доказательства. 2022;2(2):8-20. doi:10.37489/2782-3784-myrwd-13.
 20. Druzhilov MA, Kuznetsova TYu, Gavrilov DV, et al. Clinical characteristics and frequency of anticoagulation in patients with atrial fibrillation and heart failure: results of a retrospective big data analysis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(2):3477. (In Russ.) Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю., Гаврилов Д.В. и др. Клинические характеристики и частота назначения антикоагулянтов пациентам с фибрилляцией предсердий и сердечной недостаточностью в Российской Федерации: результаты анализа "больших данных". *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(2):3477. doi:10.15829/1728-8800-2023-3477.
 21. Jones N, Taylor C, Hobbs F, et al. Screening for atrial fibrillation: a call for evidence. *Eur Heart J*. 2020;41:1075-85. doi:10.1093/eurheartj/ehz834.
 22. Lip G, Laroche C, Popescu M, et al. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: One Year Follow-up of the EURO observational Research Programme Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot Registry). *Eur Heart J*. 2014;35(47):3365-76. doi:10.1093/eurheartj/ehu374.
 23. Kuchina AYu, Novikova NA, Suvorov AYu, et al. Characteristics of advanced age patients with atrial fibrillation in clinical practice. *Russ Jour Card and Cardiovasc Surg*. 2019;12(3):213-21. (In Russ.) Кучина А.Ю., Новикова Н.А., Суворов А.Ю. и др. Характеристика пациентов с фибрилляцией предсердий пожилого и старческого возраста в клинической практике. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2019;12(3):213-21. doi:10.17116/kardio201912031213.
 24. Rotar OP, Boiarinova MA, Tolkunova KM, et al. Vascular aging phenotypes in Russian population — biological, social, and behavioral determinants. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2970. (In Russ.) Ротарь О.П., Бояринова М.А., Толкунова К.М. и др. Фенотипы сосудистого старения в российской популяции — биологические и социально-поведенческие детерминанты. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2970. doi:10.15829/1728-8800-2021-2970.
 25. Ionin VA, Barashkova EI, Filatova AG, et al. Atrial fibrillation in St Petersburg cohort: frequency, risk factors, antiarrhythmic therapy and thromboembolism prevention. *Arterialnaya 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 тромбоемболических осложнений. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(2):192-201. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-2-192-201.
 26. Loukianov MM, Martsevich SYu, Drapkina OM, et al. The Therapy with Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation in Outpatient and Hospital Settings (Data from RECVASA Registries). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):538-45. (In Russ.) Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М. и др. Терапия оральными антикоагулянтами у больных с фибрилляцией предсердий в амбулаторной и госпитальной медицинской практике (данные регистров РЕКВАЗА). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(4):538-45. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-538-545.
 27. Malik A, Yandrapalli S, Aronow W, et al. Meta-Analysis of Direct-Acting Oral Anticoagulants Compared with Warfarin in Patients >75 Years of Age. *Am J Cardiol*. 2019;123(12):2051-7. doi:10.1016/j.amjcard.2019.02.060.
 28. Patti G, Lucerna M, Pecan L, et al. Thromboembolic Risk, Bleeding Outcomes and Effect of Different Antithrombotic Strategies in Very Elderly Patients with Atrial Fibrillation: A Sub-Analysis From the PREFER in AF (PREvention of Thromboembolic Events — European Registry in Atrial Fibrillation). *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(7):e005657. doi:10.1161/JAHA.117.005657.
 29. Hanon O, Vidal J, Pisica-Donose G, et al. Bleeding risk with rivaroxaban compared with vitamin K antagonists in patients aged 80 years or older with atrial fibrillation. *Heart*. 2021;107(17):1376-82. doi:10.1136/heartjnl-2020-317923.
 30. Okshina Eyu, Loukianov MM, Martsevich Syu, et al. Comparative characteristics of multimorbidity, drug treatment and outcomes in poststroke patients with atrial fibrillation and with or without history of myocardial infarction (registry REGION data). *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2019;(2):56-67. (In Russ.) Окшина Е.Ю., Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю. и др. Сравнительная характеристика мультиморбидности, медикаментозного лечения и исходов у больных с сочетанием перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения и фибрилляции предсердий при наличии или отсутствии анамнеза инфаркта миокарда (данные регистров РЕГИОН). *Атеротромбоз*. 2019;(2):56-67. doi:10.21518/2307-1109-2019-2-56-67.

C-реактивный белок: периоперационная динамика и прогностическая значимость в оценке риска развития фибрилляции предсердий у пациентов после коронарного шунтирования

Мингалимова А. Р.¹, Чащин М. Г.¹, Арутюнян А. Г.², Литинская О. А.¹, Сагиров М. А.², Джиоева О. Н.^{1,3}, Драпкина О. М.^{1,3}

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ГБУЗ "НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ". Москва; ³ФГБУ ВО "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Изучить уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) перед операцией коронарного шунтирования (КШ) и на 7-10 сут. наблюдения, оценить ассоциацию периоперационной динамики вЧСРБ с риском развития послеоперационной фибрилляции предсердий (ПОФП).

Материал и методы. В исследование включено 80 пациентов (71 (88,75%) мужчина), которым в плановом порядке была проведена операция КШ в условиях кардиохирургического отделения № 1 НИИ СП им. Н. В. Склифосовского. Впервые возникшим пароксизмом ПОФП считался эпизод аритмии, зарегистрированный на участке записи электрокардиограммы (ЭКГ), холтеровского мониторирования (ХМ) ЭКГ либо на прикроватном кардиомониторе в условиях палаты реанимации. В зависимости от развития фибрилляции предсердий в послеоперационном периоде пациенты разделены на 2 группы: в группу с ПОФП вошли 20 пациентов, а в группу без ПОФП — 60. Сывороточный уровень вЧСРБ был исследован дважды: до операции и на 7-10 сут. после КШ у пациентов обеих групп.

Результаты. По исходной концентрации вЧСРБ обе группы достоверно не различались ($p=0,802$). В послеоперационном периоде у пациентов обеих групп отмечалось значимое повышение вЧСРБ по сравнению с исходной концентрацией — до 39,1 [19,6; 64,0] мг/л в группе ПОФП ($p<0,001$) и до 29,3 [19,7; 45,6] мг/л в группе без ПОФП ($p=0,001$), однако различие между группами оказалось статистически незначимым ($p=0,338$). Сывороточная концентрация вЧСРБ на 7-10 сут. после КШ у пациентов обеих групп была достоверно выше исходной ($p<0,001$), однако ассоциации между риском развития ПОФП и концентрацией вЧСРБ не выявлено ($p>0,05$).

Заключение. У пациентов, перенесших КШ, на 7-10 сут. отмечается достоверно более высокий уровень вЧСРБ по сравнению с исходной концентрацией. Значимых различий по уровню вЧСРБ между пациентами с ПОФП и без ПОФП не установлено. Риск ПОФП не ассоциирован с исходно повышенным уровнем вЧСРБ и уровнем вЧСРБ на 7-10 сут. после операции КШ.

Ключевые слова: послеоперационная фибрилляция предсердий, аортокоронарное шунтирование, высокочувствительный С-реактивный белок, системная воспалительная реакция.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 12/05-2023

Рецензия получена 08/06-2023

Принята к публикации 26/06-2023



Для цитирования: Мингалимова А. Р., Чащин М. Г., Арутюнян А. Г., Литинская О. А., Сагиров М. А., Джиоева О. Н., Драпкина О. М. С-реактивный белок: периоперационная динамика и прогностическая значимость в оценке риска развития фибрилляции предсердий у пациентов после коронарного шунтирования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(7):3594. doi:10.15829/1728-8800-2023-3594. EDN LUSZMT

C-reactive protein: perioperative changes and prognostic significance in assessing the risk of atrial fibrillation in patients after coronary bypass surgery

Mingalimova A. R.¹, Chashchin M. G.¹, Arutyunyan A. G.², Litinskaya O. A.¹, Sagirov M. A.², Dzhioeva O. N.^{1,3}, Drapkina O. M.^{1,3}

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. Moscow; ³A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Moscow, Russia

Aim. To study the level of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) before coronary artery bypass surgery (CABG) and on days 7-10, as well as

to assess the association of perioperative changes in hsCRP with the risk of postoperative atrial fibrillation (POAF).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: alfia.ravisovna@mail.ru

[Мингалимова А. Р.* — врач-кардиолог, н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-2379-9631, Чащин М. Г. — врач-кардиолог, врач-анестезиолог, н.с. лаборатории микроциркуляции и регионарного кровообращения отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-6292-3837, Арутюнян А. Г. — врач сердечно-сосудистой хирург, м.н.с. отдела неотложной коронарной хирургии, ORCID: 0000-0002-2953-9179, Литинская О. А. — к.м.н., зав. клинко-диагностической лабораторией, врач лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0002-0003-2681, Сагиров М. А. — к.м.н., зав. кардиохирургическим отделением № 1, ORCID: 0000-0002-2971-9188, Джиоева О. Н. — д.м.н., в.н.с. отдела фундаментальных и прикладных отделов ожирения, руководитель лаборатории кардиовизуализации, вегетативной регуляции и сомнологии, профессор кафедры терапии и профилактической медицины ФДПО, ORCID: 0000-0002-5384-3795, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, директор, зав. кафедрой терапии и профилактической медицины ФДПО, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Material and methods. The study included 80 patients (71 (88,75%) men) who underwent an elective CABG in Cardiac Surgery Department of Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. The first episode of POAF was considered an episode of arrhythmia, registered by electrocardiography (ECG), Holter monitoring (HM) or bedside cardiac monitor in the intensive care unit. Depending on the development of atrial fibrillation in the postoperative period, patients were divided into 2 following groups: patients with POAF (n=20), patients without POAF (n=60). The serum level of hsCRP was studied twice: before surgery and 7-10 after CABG in patients of both groups.

Results. Both groups did not differ significantly in the initial concentration of hsCRP ($p=0,802$). In the postoperative period, patients in both groups showed a significant increase in hsCRP compared with the initial concentration — up to 39,1 [19,6; 64,0] mg/l in the POAF group ($p<0,001$) and up to 29,3 [19,7; 45,6] mg/l in the group without POAF ($p=0,001$), but the difference between the groups was not significant ($p=0,338$). Serum hsCRP concentration at 7-10 days after CABG in patients of both groups was significantly higher than the baseline ($p<0,001$). However, no association between POAF risk and hsCRP concentration was found ($p>0,05$).

Conclusion. In patients after CABG, on days 7-10, there is a significantly higher level of hsCRP compared with the initial concentration. There were no significant differences in the level of hsCRP between patients with and without POAF. The POAF of is not associated with an initially elevated level of hsCRP and hsCRP level on days 7-10 after CABG.

Keywords: postoperative atrial fibrillation, coronary artery bypass grafting, high-sensitivity C-reactive protein, systemic inflammatory response.

Relationships and Activities: none.

Mingalimova A. R.* ORCID: 0000-0002-2379-9631, Chashchin M. G. ORCID: 0000-0001-6292-3837, Arutyunyan A. G. ORCID: 0000-0002-2953-9179, Litinskaya O. A. ORCID: 0000-0002-0003-2681, Sagirov M. A. ORCID: 0000-0002-2971-9188, Dzhiyeva O. N. ORCID: 0000-0002-5384-3795, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
alfia.ravisovna@mail.ru

Received: 12/05-2023

Revision Received: 08/06-2023

Accepted: 26/06-2023

For citation: Mingalimova A. R., Chashchin M. G., Arutyunyan A. G., Litinskaya O. A., Sagirov M. A., Dzhiyeva O. N., Drapkina O. M. C-reactive protein: perioperative changes and prognostic significance in assessing the risk of atrial fibrillation in patients after coronary bypass surgery. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(7):3594. doi:10.15829/1728-8800-2023-3594. EDN LUSZMT

вЧСРБ — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, ДИ — доверительный интервал, ИК — искусственное кровообращение, ИМТ — индекс массы тела, КДО — конечно-диастолический объем, КШ — коронарное шунтирование, ЛП — левое предсердие, ЛКА — левая коронарная артерия, ОШ — отношение шансов, ПОФП — послеоперационная фибрилляция предсердий, ППТ — площадь поверхности тела, СВР — системная воспалительная реакция, СРБ — С-реактивный белок, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХМ — холтеровское мониторирование, ЭКГ — электрокардиограмма(-фия).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Операция коронарного шунтирования (КШ) может провоцировать инициацию патологического каскада, сопровождающегося синтезом провоспалительных цитокинов и развитием системной воспалительной реакции.
- Системная воспалительная реакция способствует структурному и электрическому ремоделированию миокарда предсердий, что может привести к манифестации послеоперационной фибрилляции предсердий.
- Одним из биохимических маркеров воспаления, доступных для широкого исследования в условиях клинической практики, является С-реактивный белок (СРБ).

Что добавляют результаты исследования?

- Исследование динамики уровня СРБ до и после операции КШ может позволить оценить степень выраженности системной воспалительной реакции и определить риски развития осложнений.
- Риск послеоперационной фибрилляции предсердий не ассоциирован с исходно повышенным уровнем СРБ и уровнем СРБ на 7-10 сут. после операции КШ.

Key messages

What is already known about the subject?

- Coronary artery bypass grafting (CABG) can initiate a pathological cascade, accompanied by the synthesis of pro-inflammatory cytokines and systemic inflammatory response.
- The systemic inflammatory response promotes structural and electrical atrial remodeling, which may lead to the manifestation of postoperative atrial fibrillation.
- C-reactive protein (CRP) is one of the biochemical markers of inflammation available for extensive clinical research.

What might this study add?

- The study of CRP changes before and after CABG can make it possible to assess the severity of the systemic inflammatory response and determine the complication risk.
- The risk of postoperative atrial fibrillation is not associated with initially elevated levels of CRP and CRP levels on days 7-10 after CABG.

Введение

Коронарное шунтирование (КШ) является одним из наиболее распространенных и эффективных методов реваскуляризации миокарда у пациентов с многососудистым атеросклеротическим поражением коронарных артерий [1]. Несмотря на совершенствование хирургических стратегий и внедрение новых методов, частота послеоперационных осложнений остается неизменной на протяжении многих лет [2].

Одним из наиболее частых осложнений у пациентов, перенесших КШ, является развитие послеоперационной фибрилляции предсердий (ПОФП), на долю которой, по данным различных источников, приходится 30-50% всех осложнений в раннем периоде. Пароксизмы ПОФП сопряжены с повышенным риском тромботических событий и прогрессированием сердечной недостаточности, что, в свою очередь, может существенно ухудшить как ближайший, так и отдаленный прогноз пациентов [3, 4].

Патогенез развития ПОФП до конца не изучен, однако ключевая роль отводится воспалению. В условиях кардиохирургической практики совокупность всех факторов, непрерывно повреждающих кардиомиоциты и активирующих воспалительный каскад в миокарде, условно можно разделить на 3 группы: дооперационные, интраоперационные и послеоперационные [5].

Данные экспериментальных исследований продемонстрировали, что воздействие механических интраоперационных факторов, являющихся нефизиологичными, может провоцировать инициацию патологического каскада, сопровождающегося синтезом провоспалительных цитокинов и развитием системной воспалительной реакции (СВР) [6]. В свою очередь, СВР способствует структурному и электрическому ремоделированию миокарда предсердий [7]. Одним из биохимических маркеров воспаления, доступных для широкого исследования в условиях клинической практики, является С-реактивный белок (СРБ) [1].

Петрова О. В. и др. (2015) установили диагностически и патогенетически значимые сроки изменения уровня СРБ у кардиохирургических больных, согласно которым, при наличии неосложненного течения послеоперационного периода, уровень СРБ достигает своего пика к 3 сут., а затем, начиная с 6 сут., происходит его снижение, коррелирующее с улучшением состояния больного (отсутствием признаков сердечной и дыхательной недостаточности, стенокардии и повторных эпизодов острого коронарного синдрома, отсутствием признаков воспаления в области послеоперационной раны) [8].

Исследование динамики СРБ в послеоперационном периоде позволяет оценить степень выраженности СВР и определить риски развития ослож-

нений [9]. Повышение концентрации СРБ сопровождается увеличением активности макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, повышенной экспрессией молекул адгезии и активацией системы комплемента, что, в свою очередь, в сочетании с послеоперационным отеком миокарда предсердий, создает не только благоприятный субстрат для развития ПОФП, но и существенно увеличивает риски тромботических осложнений [10]. Между тем, представленные в литературе данные об ассоциации повышения уровня СРБ с риском развития ПОФП после операции КШ, остаются противоречивыми [11, 12].

Цель исследования — изучить уровень СРБ, определенного высокочувствительным методом (вчСРБ), перед операцией КШ и на 7-10 сут. наблюдения, оценить ассоциацию периоперационной динамики вчСРБ с риском развитием ПОФП.

Материал и методы

В проспективное исследование включено 80 пациентов с верифицированной ишемической болезнью сердца и многососудистым поражением коронарного русла, которым в плановом порядке выполнялась операция КШ на базе кардиохирургического отделения № 1 НИИ СП им. Н. В. Склифосовского в период с декабря 2020 по май 2022гг.

Критерии включения в исследование: клиническая картина стенокардии напряжения 2-3 функционального класса, возраст >18 лет, выполнение операции КШ в плановом порядке.

Критерии невключения в исследование: заболевания щитовидной железы, сахарный диабет 2 типа, любая форма фибрилляции предсердий (ФП) в анамнезе, клиническая или инструментально-лабораторная картина острого коронарного синдрома и хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка по данным эхокардиографии <40%, наличие острых воспалительных заболеваний или обострения хронических заболеваний в течение 2 нед. до госпитализации в стационар по данным опроса.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами Надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России.

При поступлении в стационар все пациенты подписывали информированное согласие на лечение и участие в исследовании. Для дальнейшего анализа все данные пациентов маркировались и деперсонализировались.

В рамках предоперационной подготовки всем пациентам выполнялся стандартный объем предоперационных инструментальных и лабораторных обследований.

Забор венозной крови из периферической вены с целью биобанкирования и последующего биохимического анализа проводился непосредственно перед операцией КШ в ходе предоперационной подготовки и на 7-10 сут. после хирургического лечения. Далее сывороточный уровень вчСРБ был исследован в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России методом иммуноферментного анализа с использованием биохимического анализатора Abbott ARCHITECT c8000 (США) и набором реактивов

Таблица 1

Основные клинико-anamnestические характеристики, результаты эхокардиографии и ХМ ЭКГ пациентов в изучаемых группах

Показатель	Пациенты с ПОФП (n=20)	Пациенты без ПОФП (n=60)	p
Возраст, лет	67,00 [61,00; 72,75]	62,50 [57,25; 67,00]	0,038
Мужчины, n (%)	18 (90,0)	53 (88,3)	0,838
ИМТ, кг/м ²	27,40±2,80	29,30±4,00	0,043
Степень АГ, n (%)	0-1	0 (0)	0,339
	2	5 (25,0)	
	3	15 (75,0)	
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	ПМЖВ ЛКА	1 (5,00)	0,696
	ОВ ЛКА	1 (5,0)	1,0
	ВТК ОВ	0 (0)	1,0
	ПКА	3 (15,0)	0,430
Класс ХСН по NYHA, n (%)	0-II	17 (85,0)	1,0
	III-IV	3 (15,0)	
ХОБЛ, n (%)	4 (20,0)	3 (5,0)	0,039
Лекарственные препараты, n (%)	БАБ	12 (60,0)	0,199
	Пропафенон	1 (5,0)	0,081
	Амиодарон	1 (5,0)	0,081
	Статины	12 (60,0)	43 (71,7)
Количество ЖЭС, n	10,00 [1,25; 545,50]	42,00 [3,00; 569,80]	0,53
Количество НЖЭС, n	200,50 [33,00; 1336,00]	33,50 [7,50; 178,80]	0,004
ФВ ЛЖ, %	60,00 [48,00; 62,00]	58,50 [51,00; 61,00]	0,704
КДО, мл	107,50 [100,0; 115,50]	105,5 [97,25; 117,00]	0,516
КСО, мл	42,50 [38,00; 59,75]	44,50 [38,00; 52,00]	0,849
КДО ЛП/ППТ, мл/м ²	34,90 [30,56; 40,48]	29,63 [26,73; 34,40]	0,010

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, БАБ — β-адреноблокаторы, ВТК — ветвь тупого края, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, ИМТ — индекс массы тела, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛКА — левая коронарная артерия, ЛП — левое предсердие, НЖЭС — наджелудочковая экстрасистолия, ОВ — огибающая ветвь, ПКА — правая коронарная артерия, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь, ПОФП — послеоперационная фибрилляция предсердий, ППТ — площадь поверхности тела, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NYHA — New-York Heart Association.

вЧСРБ ("Abbott", США) с диапазоном измерений от 0,1 до 160 мг/л. Референсные значения составили от 0 до 5 мг/л.

Операция КШ во всех случаях выполнялась по общепринятой методике: маммарокоронарное шунтирование передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (ЛКА), аортокоронарное шунтирование бассейнов огибающей ветви ЛКА и правой коронарной артерии, иногда диагональной ветви. В 88,8% (n=71) случаев операция выполнялась в условиях искусственного кровообращения (ИК), 9 операций — на работающем сердце (off-pump). У всех пациентов фиксировались время пережатия аорты (мин), длительность ИК (мин), объем интраоперационной кровопотери (мл) и внутривенной инфузии (мл).

Эпизоды ПОФП регистрировались во время проведения непрерывного кардиомониторирования в палате реанимации (1-2 сут.), с помощью регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях при появлении жалоб на перебои в работе сердца, а также по результатам холтеровского мониторирования (ХМ) ЭКГ, выполненного в условиях кардиохирургического отделения на 7-10 сут. послеоперационного периода. Впервые возникшим пароксизмом ПОФП считался впервые зарегистрированный эпизод ФП, продолжительностью ≥30 сек.

Статистический анализ проводили с помощью программы GraphPad Prism 8.3.0. Количественные данные с нормальным распределением представлены в виде средней и стандартного отклонения ($M \pm SD$), а при распределении, отличном от нормального, — в виде медианы и интерквартильного размаха ($Me [Q25\%; Q75\%]$). Для проверки характера распределения использовался критерий Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Значимость различий между по количественным признакам определялась с помощью U-критерия Манна-Уитни. Качественные переменные описаны в виде частоты встречаемости признака и абсолютного числа наблюдений. Значимость различий между качественными переменными оценивалась при помощи критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Анализ зависимости исхода от концентрации вЧСРБ выполнялся методом бинарной логистической регрессии с расчетом отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительного интервала (ДИ). Нулевая гипотеза об отсутствии различий отклонялась, если вероятность ошибочно ее отвергнуть не превышала 5% ($p < 0,05$).

Результаты

Подавляющее большинство включенных пациентов составляли лица мужского пола 88,75% (n=71). Пароксизм ФП в послеоперационном пе-

Таблица 2

Операционные показатели КШ пациентов в изучаемых группах

Показатель	Пациенты с ПОФП (n=20)	Пациенты без ПОФП (n=60)	p
Время зажима, мин	49,50 [36,00; 73,00]	49,00 [35,50; 65,00]	0,780
Время ИК, мин	89,50 [45,00; 119,80]	91,00 [72,00; 123,80]	0,923
Операция без использования ИК, n (%)	2 (10,00)	7 (11,67)	0,838
Длительность операции, мин	282,50 [225,50; 321,00]	244,00 [222,00; 301,00]	0,250
Количество шунтов, n	3,00 [3,00; 4,00]	3,00 [3,00; 4,00]	0,331

Примечание: ИК — искусственное кровообращение, ПОФП — послеоперационная фибрилляция предсердий.

Таблица 3

Сывороточная концентрация вчСРБ у пациентов с ПОФП и без ПОФП перед КШ и на 7-10 сут. после оперативного лечения

вчСРБ, мг/л	Пациенты с ПОФП (n=20)	Пациенты без ПОФП (n=60)	p
До операции КШ	2,72 [1,46; 6,39]	2,50 [1,30; 5,56]	0,802
После операции КШ	39,12 [19,63; 63,98]	29,33 [19,71; 45,59]	0,338

Примечание: КШ — коронарное шунтирование, ПОФП — послеоперационная фибрилляция предсердий.

Таблица 4

Данные однофакторного и многофакторного регрессионного анализа связи предоперационных показателей с ПОФП

Показатель	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ*		
	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
Возраст, лет	1,07	1,00-1,14	0,02	—	—	—
ИМТ, кг/м ²	0,86	0,73-0,99	0,04	—	—	—
ХОБЛ, n	4,75	0,96-23,44	0,06	—	—	—
КДО ЛП/ППТ, мл/м ²	1,10	1,01-1,19	0,01	1,08	1,01-1,22	0,03
Количество НЖЭС, n	1,00	0,99-1,00	0,07	—	—	—

Примечание: * — с поправкой на пол, возраст, операционные показатели. ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, КДО — конечно-диастолический объем, ЛП — левое предсердие, НЖЭС — наджелудочковая экстрасистолия, ОШ — отношение шансов, ППТ — площадь поверхности тела, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

риде развился у 25% (n=20) пациентов, средний срок до манифестации составил 2,0 [2,0; 3,6] сут. Для дальнейшего анализа пациенты в зависимости от развития ПОФП были разделены на две группы. В группу пациентов с ПОФП вошло 20 человек (основная группа), а в группу без ПОФП — 60 человек (группа контроля). В таблице 1 представлены характеристики пациентов обеих групп.

Пациенты с ПОФП были достоверно старше по сравнению с пациентами без ПОФП (p=0,038),

у них отмечался более низкий индекс массы тела (ИМТ) (p=0,043), чаще в анамнезе диагностировалась хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (p=0,039). По данным эхокардиографии, у пациентов группы ПОФП регистрировалось более высокое отношение конечно-диастолического объема (КДО) левого предсердия (ЛП) к площади поверхности тела (ППТ) (p<0,05). Согласно результатам оценки предоперационной медикаментозной терапии, пациенты между собой не различались, двум пациентам основной группы на амбулаторном этапе были назначены Амиодарон и Пропафенон в связи с частой наджелудочковой экстрасистолией — 200,50 [33,00; 1336,00] в основной группе vs 33,50 [7,50; 178,80] группы контроля (p=0,004).

По остальным клинико-анамнестическим показателям и данным инструментальных исследований различия между пациентами обеих групп оказались статистически незначимыми (p>0,05).

По основным операционным показателям пациенты также достоверно не различались (таблица 2).

В таблице 3 представлены результаты исследования уровня вчСРБ у пациентов в группе с ПОФП и без ПОФП. Сравнительный анализ не продемонстрировал различий в уровне вчСРБ между исследуемыми группами ни до, ни после операции КШ.

В результате регрессионного анализа с поправкой на пол, возраст, длительность операции, использование ИК и объем интраоперационной инфузии, не выявлено статистически значимой ассоциации между риском развития ПОФП и исходной концентраций вчСРБ — ОШ 1,02 (95% ДИ: 0,99-1,06; p=0,201) и риском развития ПОФП и уровнем вчСРБ на 7-10 сут. — ОШ 1,01 (95% ДИ: 0,99-1,02; p=0,419).

После выполнения многофакторного анализа с поправкой на пол, возраст и операционные показатели, предсказательная ценность сохранилась только для отношения КДО ЛП к ППТ (p=0,03) (таблица 4). Для остальных данных значение p стало недостоверным.

По результатам ROC-анализа отрезной точкой для отношения КДО ЛП к ППТ стало значение $\geq 34,4$ мл/м² — ОШ 5,25 (95% ДИ: 1,01-27,09; p=0,05).

Обсуждение

Несмотря на многочисленные проведенные исследования и разработку разнообразных лечебных мер, проблема ПОФП после кардиохирургических вмешательств до сих пор остается актуальной. Многочисленные исследования указывают на то, что СВР играет одну из ключевых ролей в патогенезе ПОФП у пациентов после КШ, однако информация об уровне маркеров воспаления и их ассоциации с ПОФП носит ограниченный характер.

В настоящем исследовании продемонстрировано, что дооперационный уровень вЧСРБ, в подавляющем большинстве случаев, находился в рамках референсных значений, и не был ассоциирован с развитием пароксизма ФП в послеоперационном периоде.

Полученные данные сопоставимы с результатами исследования, проведенного Limite LR, et al. (2016), в котором медиана предоперационного уровня вЧСРБ составила 2,5 мг/л, и также не продемонстрировала связи с первичным пароксизмом ФП после операции КШ ($p=0,890$) [13]. Противоположные данные продемонстрированы в работе Turkolu ST, et al. (2021), в которой, по данным многофакторного анализа, предоперационный уровень вЧСРБ >5 мг/л значимо увеличивал шансы развития ПОФП в 2 раза — ОШ 2,0; 95% ДИ: 1,2-3,2; $p=0,004$) [14].

Также не было выявлено существенной вариабельности послеоперационного уровня вЧСРБ между пациентами, у которых сохранялся синусовый ритм по сравнению с группой ПОФП. В ходе исследования подтверждений гипотезы об ассоциации величины вЧСРБ и частоты развития ПОФП не получено. Gasparovic H, et al. (2010) в работе, включающей 215 пациентов, которым была выполнена операция КШ с использованием ИК, при измерении СРБ в трех разных временных точках, также продемонстрировали, что величина воспалительной реакции не повлияла на частоту ПОФП [11].

Anselmi A, et al. (2009) предположили, что связь между СРБ и ПОФП может носить не прямой харак-

тер, а являться следствием окислительного стресса, ишемии и некроза, связанных с ИК, что, в свою очередь, может стать триггером к ПОФП у пациентов высокого риска [15].

Одним из известных факторов, ассоциированных с высоким риском развития пароксизмов ФП, как в предоперационном, так и в послеоперационном периоде является дилатация полости ЛП [16, 17], что также было подтверждено в ходе настоящего исследования.

Основными ограничениями выполненного исследования явились: небольшой объем выборки и одноцентровой характер исследования. Кроме того, оценка динамики уровня вЧСРБ выполнялась до операции и на 7-10 сут. послеоперационного периода и, как правило, не включала день развития пароксизма ПОФП.

Стоит отметить, что имеющиеся данные о механизмах ПОФП у пациентов, перенесших операцию КШ, противоречивы. Определение алгоритмов, направленных на верификацию пациентов с повышенным риском развития ФП, могут помочь в выявлении лиц, требующих проведения более тщательной пред- и интраоперационной профилактики ФП. Результаты настоящего исследования не дают оснований полагать, что сывороточный уровень вЧСРБ может быть включен в такие алгоритмы.

Заключение

У пациентов, перенесших КШ, на 7-10 сут. отмечается достоверно более высокий уровень вЧСРБ по сравнению с исходной концентрацией. В то же время, значимых различий по уровню вЧСРБ между пациентами с ПОФП и без ПОФП не установлено. Риск ПОФП не был ассоциирован с исходным уровнем вЧСРБ и уровнем вЧСРБ на 7-10 сут. после операции КШ.

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

Литература/References

- 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. Russian Journal of Cardiology. 2019;(8):151-226. (In Russ.) Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018. Российский кардиологический журнал. 2019;(8):151-226. doi:10.15829/1560-4071-2019-8-151-226.
- Petrakova ES, Savina NM, Molochkov AV. Risk factors and prediction of the development of early postoperative atrial fibrillation after coronary bypass grafting. Kremlin medicine. 2020;3:107-14. (In Russ.) Петракова Е.С., Савина Н.М., Молочков А.В. Факторы риска и прогнозирование развития ранней послеоперационной фибрилляции предсердий после коронарного шунтирования. Кремлевская медицина. 2020;3:107-14. doi:10.26269/s4qw-fd59.
- Rubanenko OA, Rubanenko AO. The Influence of Multivessel Bypass Surgery on the Onset of Atrial Fibrillation in Elderly Patients. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2022;18(2):160-4. (In Russ.) Рубаненко О.А., Рубаненко А.О. Влияние коронарного шунтирования на возникновение послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов пожилого возраста. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2022;18(2):160-4. doi:10.20996/1819-6446-2022-04-06.
- Shakhgeldyan KI, Rublev VY, Geltser BI, et al. Predictive potential assessment of preoperative risk factors for atrial fibrillation in patients with coronary artery disease after coronary artery bypass grafting. The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2020;35(4):128-36. (In Russ.) Шахгельдян К.И., Рублев В.Ю., Гельцер Б.И. и др. Оценка предиктивного потенциала дооперационных факторов риска фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца по-

- сле коронарного шунтирования. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2020;35(4):128-36. doi:10.29001/2073-8552-2020-35-4-128-136.
5. Mingalimova AR, Drapkina OM, Sagirov MA, et al. Inflammatory continuum in the pathogenesis of atrial fibrillation after coronary bypass surgery. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(3):3094. (In Russ.) Мингалимова А.Р., Драпкина О.М., Сагиров М.А. и др. Воспалительный континуум в патогенезе фибрилляции предсердий после операции коронарного шунтирования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(3):3094. doi:10.15829/1728-8800-2022-3094.
 6. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology*. 2002;97(1):215-52. doi:10.1097/0000542-200207000-00030.
 7. ZuoS Li L-l, Ruan Y-f, Jiang L, et al. Acute administration of tumor necrosis factor- α induces spontaneous calcium release via the reactive oxygen species pathway in atrial myocytes. *Europace*. 2018;20(8):1367-74. doi:10.1093/europace/eux271.
 8. Petrova OV, Gordeeva OB, Shashin SA, et al. The value of C-reactive protein in cardiosurgical patients. *Astrakhan medical journal*. 2015;2:63-71. (In Russ.) Петрова О.В., Гордеева О.Б., Шашин С.А. и др. Значение С-реактивного белка у кардиохирургических больных. *Астраханский медицинский журнал*. 2015;2:63-71.
 9. Akhmineyeva AKh. Level of C-reactive protein in patients with respiratory-cardiac comorbidity. *Astrakhan medical journal*. 2014;9(1):44-9. (In Russ.) Ахминеева А.Х. Уровень С-реактивного протеина у пациентов с респираторно-кардиальной коморбидностью. *Астраханский медицинский журнал*. 2014;9(1):44-9.
 10. Dati F. Proteins. Laboratory tests and clinical significance. *M. Labora*. 2007:485-550. (In Russ.) Дати Ф. Белки. Лабораторные тесты и клиническое применение. М. Лабора. 2007:485-550. ISBN: 978-5-9900478-8-4.
 11. Gasparovic H, Burcar I, Kopjar T, et al. NT-pro-BNP, but not C-reactive protein, is predictive of atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;37(1):100-5. doi:10.1016/j.ejcts.2009.07.003.
 12. Ucar HI, Tok M, Enver Atalar, et al. Predictive significance of plasma levels of interleukin-6 and highsensitivity C-reactive protein in atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Heart Surg Forum*. 2007;10(2):131-5. doi:10.1532/HSF98.20061175.
 13. Limite LR, Magnoni M, Berteotti M, et al. The predictive role of renal function and systemic inflammation on the onset of de novo atrial fibrillation after cardiac surgery. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(2):206-13. doi:10.1177/2047487314564896.
 14. Turkolu ST, Selçuk E, Köksal C. Biochemical predictors of postoperative atrial fibrillation following cardiac surgery. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):167. doi:10.1186/s12872-021-01981-z.
 15. Anselmi A, Possati G, Gaudino M. Postoperative inflammatory reaction and atrial fibrillation: simple correlation or causation? *Ann Thorac Surg*. 2009;88(1):326-33. doi:10.1016/j.athoracsur.2009.01.031.
 16. Revishvili AS, Popov VA, Korostelev AN, et al. Predictors of new onset of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting surgery. *Journal of Arrhythmology*. 2018;(94):11-6. (In Russ.) Ревিশвили А.Ш., Попов В.А., Коростелев А.Н. и др. Предикторы развития фибрилляции предсердий после операции аортокоронарного шунтирования. *Вестник аритмологии*. 2018;(94):11-6. doi:10.25760/VA-2018-94-11-16.
 17. Lomivorotov VV, Efremov SM, Pokushalov EA, et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery: pathophysiology and prevention techniques. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2017;14(1):58-66. (In Russ.) Ломиворотов В.В., Ефремов С.М., Покушалов Е.А. и др. Фибрилляция предсердий после кардиохирургических операций: патофизиология и методы профилактики. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2017;14(1):58-66. doi:10.21292/2078-5658-2017-14-1-58-66.

Отдаленная выживаемость больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, в регистре РЕГИОН-М, в зависимости от пола и возраста

Толпыгина С. Н.¹, Загребельный А. В.¹, Чернышева М. И.², Кутишенко Н. П.¹, Воронина В. П.¹, Дмитриева Н. А.¹, Лерман О. В.¹, Лукина Ю. 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 ДЗМ". Москва, Россия

Цель. Изучить отдаленную выживаемость больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), в зависимости от пола и возраста.

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, прикрепленные к Городской поликлинике № 64 г. Москвы, выписанные из Городской клинической больницы им. Ф. И. Иноземцева г. Москвы в период 01.01.2012г — 30.04.2017г с диагнозом ОНМК, которые были распределены на 5 возрастных групп (гр.): гр. 1 ≤50 лет, n=72 (10,5%), гр. 2 — 51-60 лет, n=122 (17,8%), гр. 3 — 61-70 лет, n=156 (22,8%), гр. 4 — 71-80 лет, n=185 (27,0%) и гр. 5 — ≥81 года лет, n=149 (21,8%). Оценивалась выживаемость больных на 2 и 3 этапах наблюдения через 4,2 (2,4-5,6) и 5,5 (2,4-7,0) лет.

Результаты. Смертность пациентов в отдаленном периоде наблюдения достоверно увеличивалась с возрастом, и в итоге составила на 2 и 3 этапах: в гр. 18-50 лет — 8,3 и 22,2%, 51-60 лет — 18 и 36,9%, 61-70 лет — 41 и 56,4%, 71-80 лет — 54,1 и 73%, >81 года — 76,5 и 87,9% (p<0,0001 для всех гр.). На 2 и 3 этапах наблюдения смертность среди мужчин была выше, чем среди женщин в гр. 2-4, ниже в гр. 1 и не различалась в самой старшей возрастной гр. В многофакторном анализе прогностическую значимость сохраняли: возраст — отношение рисков (ОР) смерти 1,035 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,029-1,041, p=0,001), пол — ОР 0,720 (95% ДИ: 0,43-0,123, p=0,001) и наличие инвалидности до ОНМК — ОР 0,999 (95% ДИ: 0,998-1,000, p=0,002).

Заключение. При долгосрочном наблюдении смертность пациентов, перенесших ОНМК, была достоверно выше в старших возрастных гр., а также среди мужчин.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, мозговой инсульт, транзиторная ишемическая атака, регистр, отдаленная выживаемость, смертность, возрастные группы, пол.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 14/05-2023

Рецензия получена 19/05-2023

Принята к публикации 25/06-2023



Для цитирования: Толпыгина С. Н., Загребельный А. В., Чернышева М. И., Кутишенко Н. П., Воронина В. П., Дмитриева Н. А., Лерман О. В., Лукина Ю. В., Лукьянов М. М., Окшина Е. Ю., Парсаданян Н. Э., Марцевич С. Ю., Драпкина О. М. Отдаленная выживаемость больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, в регистре РЕГИОН-М, в зависимости от пола и возраста. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(7):3596. doi:10.15829/1728-8800-2023-3596. EDN EVMQFD

Long-term survival of patients with cerebrovascular accident, depending on sex and age: data from the REGION-M registry

Tolpygina S. N.¹, Zagrebely A. V.¹, Chernysheva M. I.², Kutishenko N. P.¹, Voronina V. P.¹, Dmitrieva N. A.¹, Lerman O. V.¹, Lukina Yu. 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 the long-term survival of patients with cerebrovascular accident, depending on sex and age.

Material and methods. The outpatient part of the REGION-M registry (patients with cerebrovascular accident, hospitalized in a Moscow hospital)

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: stolpygina@gnicpm.ru

[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, Кутишенко Н. П. — д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-6395-2584, Воронина В. П. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-5603-7038, 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, 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].

included 684 patients assigned to the City Polyclinic № 64 (Moscow), discharged from the F. I. Inozemtsev City Clinical Hospital (Moscow) in the period from January 1, 2012 to April 30, 2017 with a diagnosis of stroke, which were divided into 5 age groups: group 1 — <50 years, n=72 (10,5%), group 2 — 51-60 years old, n=122 (17,8%), group 3 — 61-70 years old, n=156 (22,8%), group 4 — 71-80 years old, n=185 (27,0%) and group 5 — >81 years old, n=149 (21,8%). The survival of patients was assessed at the 2nd and 3rd stages after 4,2 (2,4-5,6) and 5,5 (2,4-7,0) years.

Results. The mortality of patients in the long-term follow-up period significantly increased with age. There were following mortality rate for stages 2 and 3 stages: 18-50 years old — 8,3 and 22,2%, 51-60 years old — 18 and 36,9%, 61-70 years old — 41 and 56,4%, 71-80 years old — 54,1 and 73%, >81 years — 76,5 and 87,9% (p<0,0001 for all groups). At stages 2 and 3, mortality among men was higher than among women in groups 2-4, below in group 1 and did not differ in the oldest age group. In multivariate analysis, the following factors had prognostic significance: age — hazard ratio (HR) of death, 1,035 (95% confidence interval (CI): 1,029-1,041, p=0,001), sex — HR, 0,720 (95% CI: 0,43-0,123, p=0,001) and disability before stroke — HR, 0,999 (95% CI: 0,998-1,000, p=0,002).

Conclusion. In long-term follow-up, the mortality of patients with cerebrovascular accident was significantly higher in older age groups, as well as among men.

Keywords: cerebrovascular accident, cerebral stroke, transient ischemic attack, registry, long-term survival, mortality, age groups, sex.

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, Kutishenko N. P. ORCID: 0000-0001-6395-2584, Voronina V. P. ORCID: 0000-0001-5603-7038, Dmitrieva N. A. ORCID: 0000-0001-8119-9645, Lerman O. V. ORCID: 0000-0002-3299-1078, Lukina Yu. V. ORCID: 0000-0001-8252-3099, 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@gnicpm.ru

Received: 14/05-2023

Revision Received: 19/05-2023

Accepted: 25/06-2023

For citation: Tolpygina S. N., Zagrebelny A. V., Chernysheva M. I., Kutishenko N. P., Voronina V. P., Dmitrieva N. A., Lerman O. V., Lukina Yu. V., Lukyanov M. M., Okshina E. Yu., Parsadanyan N. E., Martsevich S. Yu., Drapkina O. M. Long-term survival of patients with cerebrovascular accident, depending on sex and age: data from the REGION-M registry. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(7):3596. doi:10.15829/1728-8800-2023-3596. EDN EVMQFD

ДИ — доверительный интервал, гр. — группа(-ы), ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, РЕГИОН-М — РЕГИстр больных, перенесших Острое Нарушение мозгового кровообращения и госпитализированных в московский стационар, ОР — отношение рисков, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Пациенты, перенесшие острое нарушение мозгового кровообращения, имеют высокий риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений, но точно неизвестно, различается ли риск смерти в различных возрастных группах и пациентов мужского и женского пола в различные сроки после данного события.

Что добавляют результаты исследования?

- Пациенты, перенесшие острое нарушение мозгового кровообращения, имеют более низкую отдаленную выживаемость в старших возрастных группах на всех этапах наблюдения. При увеличении срока до 4 и 6 лет наблюдения выживаемость у мужчин становилась хуже, чем у женщин.

Key messages

What is already known about the subject?

- Patients after cerebrovascular accident have a high death risk due to cardiovascular events, but data on death risk differences in various age and sex groups at different times after the event is not clear.

What might this study add?

- Patients after cerebrovascular accident have lower long-term survival in older age groups at all follow-up stages. With an increase in the period to 4 and 6 years of follow-up, survival in men became worse than in women.

Введение

Представленная статья продолжает публикацию данных исследования влияния пола и возраста на прогноз жизни больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), проведенного на базе регистра РЕГИОН-М (РЕГИстр больных, перенесших Острое Нарушение мозгового кровообращения и госпитализированных в московский стационар) [1]. ОНМК является одной из частых причин смерти [2, 3] в остром и отдаленном периодах [3, 4]. Согласно данным

Global Burden of Disease, инсульт является причиной смерти у >5,5 млн человек в мире ежегодно [2, 3]. Несмотря на то, что опубликовано много исследований выживания после инсульта, только в нескольких из них предоставлена информация о долгосрочном выживании в различных возрастных группах [5, 6] при различных сроках наблюдения [5-7]. Так, в Дижонском регистре больных, перенесших ОНМК с 1987 по 2016гг, была установлена достоверная связь отдаленной выживаемости пациентов с возрастом, но не с полом и типом инсульта

Таблица 1

Демографическая характеристика больных различных возрастных гр., перенесших ОНМК, в амбулаторно-поликлинической части регистра РЕГИОН-М (n=684)

Группы	Возраст, годы	Количество больных, n	Женщины, n, %	Средний возраст, годы, M±SD		
				Все	Мужчины	Женщины
1	≤50	72	34 (47,2)	41,8±1,0	43,7±1,0	39,7±1,6
2	51-60	122	55 (45,1)	55,9±0,4	55,8±0,4	55,9±0,4
3	61-70	156	80 (51,3)***	65,9±0,2	65,5±0,3	66,2±0,3
4	71-80	185	113 (61,1)***	76,2±0,2	75,9±0,3	76,3±0,2
5	≥81	149	116 (77,9)***	85,4±0,3	83,8±0,6	85,9±0,4
Все	18-100	684	398 (58,2)	68,6±0,5	65,1±12,8	71,1±14,5

Примечание: *** — $p < 0,001$ для доли мужчин и женщин.

[5, 6]. В российском исследовании отдаленной выживаемости пациентов трудоспособного возраста после ОНМК была установлена ее зависимость от возраста, пола, типа инсульта, трудового статуса и времени, прошедшего после инсульта [7]. Учитывая глобальную тенденцию к постарению населения в мире, изучение прогноза жизни пациентов в различных возрастных группах на разных этапах наблюдения в рамках амбулаторно-поликлинической части регистра РЕГИОН-М представляется актуальной задачей.

Цель — изучить отдаленную выживаемость больных, перенесших ОНМК, в различных возрастных группах с учетом пола.

Материал и методы

Подробно протокол госпитально-поликлинического регистра РЕГИОН-М был опубликован ранее [1, 4, 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 01.01.2012 — 30.04.2017гг. с подтвержденным диагнозом ОНМК: мозговой инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА). Протокол регистра был одобрен независимым этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Поскольку исследование было наблюдательным, информированное согласие пациентов на участие не требовалось. 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 сопутствующих заболеваний фиксировалось на основании любого упоминания в диагнозе до референсного ОНМК. В качестве конечной точки была выбрана "смерть от всех причин". Лиц с неустановленным жизненным статусом на момент завершения периода наблюдения не было. Статус жизни

пациентов устанавливался на основании данных электронных информационных систем или в телефонном разговоре с пациентом или родственниками. Все больные были распределены на 5 возрастных групп (гр.): гр. 1 — 18-50 лет, $n=72$ (10,5%), гр. 2 — 51-60 лет, $n=122$ (17,8%), гр. 3 — 61-70 лет, $n=156$ (22,8%), гр. 4 — 71-80 лет, $n=185$ (27,0%) и гр. 5 ≥81 год, $n=149$ (21,8%). Оценивалась выживаемость больных на 2 этапе и на 3 этапе наблюдения (медиана длительности наблюдения составила 4,2 (2,4-5,6) и 5,5 (2,4-7,0) лет, соответственно.) За 4-летний период наблюдения умерло 306 (44,7%), а за 6-летний — 415 (60,7%) пациентов.

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 размаха [Q_{25} ; Q_{75}]. 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 использовался регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса с определением отношения рисков (ОР) и 95% доверительных интервалов (ДИ). Парные сравнения были выполнены методом Log-Rank. Для сравнения выживаемости в разных возрастных группах использовали метод построения кривых Каплана-Меера. Уровень статистической значимости был установлен при $p < 0,05$.

Результаты

Среди 684 больных, включенных в амбулаторную часть регистра РЕГИОН-М, мужчин было 286 (41,8%) и женщин — 398 (58,2%). Средний возраст мужчин на момент включения в регистр составил $65,1 \pm 12,8$ лет, женщин — $71,1 \pm 14,5$ лет ($p < 0,01$). В таблице 1 представлена сравнительная демографическая характеристика пациентов 5 возрастных гр. Среди пациентов более старших возрастных гр. было больше женщин, они имели значительную коморбидную отягощенность как сердечно-сосудис-

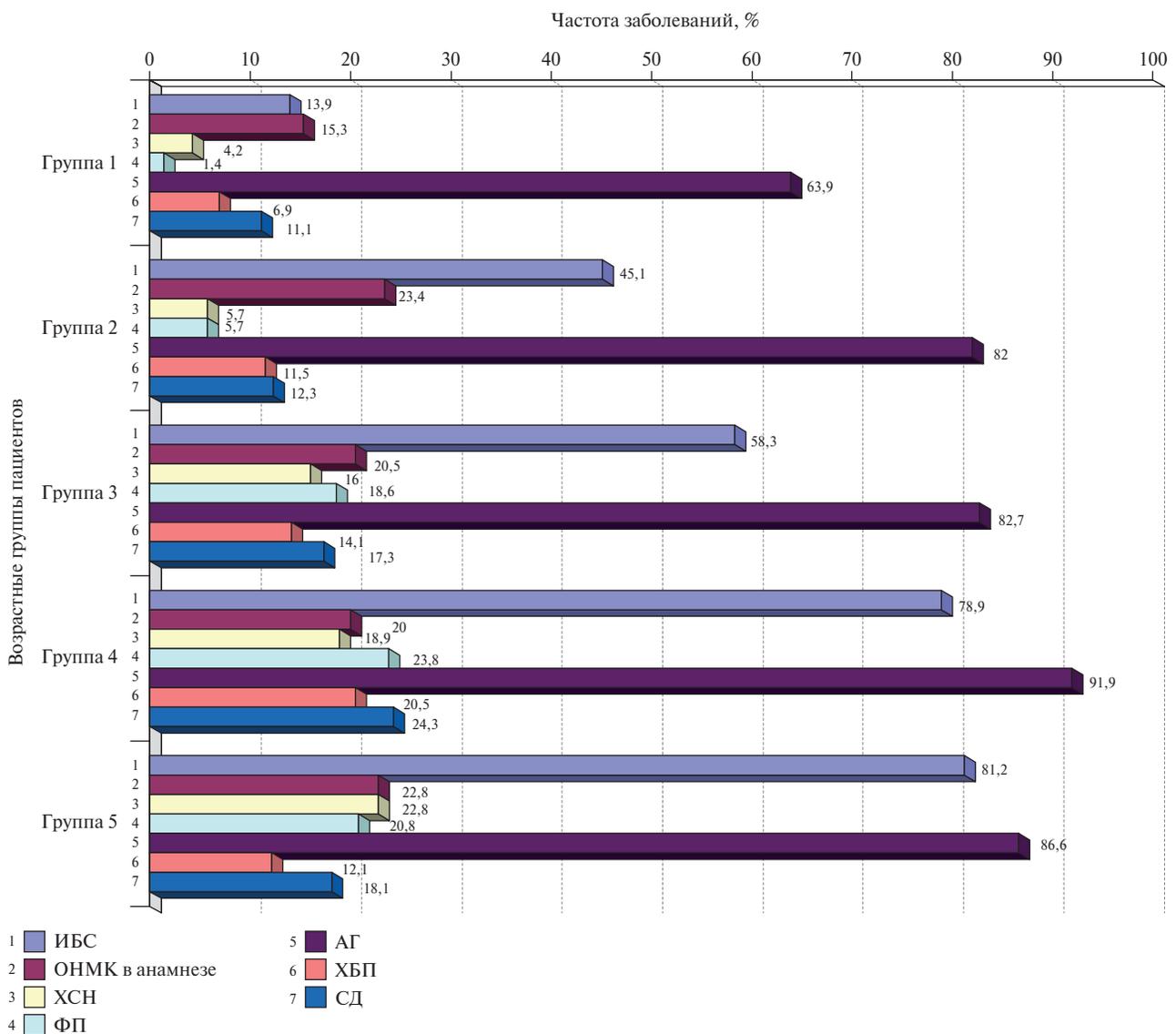


Рис. 1 Клинико-anamнестическая характеристика больных различных возрастных гр., перенесших ОНМК, в амбулаторно-поликлинической части регистра РЕГИОН-М (n=684).

Примечание: межгрупповые различия для АГ, ИБС, ФП, ХСН — $p < 0,01$. АГ — артериальная гипертония, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий.

тыми — артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, перенесенный ОНМК/ТИА), так и иными соматическими заболеваниями — сахарный диабет, хроническая болезнь почек (рисунок 1). Между пациентами различных возрастных групп имелись достоверные различия по типу перенесенного ОНМК ($p < 0,05$): с увеличением возраста повышалась частота развития ишемического инсульта и снижалась частота развития ТИА (рисунок 2). Различий по частоте развития геморрагического инсульта между группами не было. В предыдущей статье, посвященной результатам 1 этапа наблюдения [10], были представлены данные,

демонстрирующие, что пациенты старших возрастных групп чаще имели инвалидность до развития референсного ОНМК, что коррелировало с наличием коморбидных заболеваний.

На 2 этапе наблюдения умерло 306 (44,7%) пациентов. Смертность достоверно увеличивалась с возрастом: с 8,3% в гр. 1, 18% в гр. 2, 41% в гр. 3, 54,1% в гр. 4 и до 76,5% в гр. 5 ($p < 0,0001$). На 3 этапе наблюдения она достигла 415 (60,7%) и также значительно повышалась с возрастом: от 22,2% в гр. 1, до 36,9% в гр. 2, 56,4% в гр. 3, 73% в гр. 4 и 87,9% в гр. 5 ($p < 0,0001$).

В таблице 2 представлено ОР смерти в пяти возрастных группах на 2 и 3 этапах наблюдения, показывающие статистически значимое его увели-

Таблица 2

Риск смерти больных в различных возрастных гр. в разные сроки наблюдения в амбулаторно-поликлинической части регистра РЕГИОН-М (n=684)

2 этап (4 лет наблюдения)		
Гр.	ОР (95% ДИ)	p по сравнению с гр. 1
2	2,190 (0,888-5,401)	0,089
3	6,346 (2,748-14,659)	0,0001
4	9,086 (3,985-20,717)	0,0001
5	16,640 (7,314-37,857)	0,0001
3 этап (6 лет наблюдения)		
Гр.	ОР (95% ДИ)	p по сравнению с гр. 1
2	1,734 (0,980-3,068)	0,059
3	3,635 (2,132-6,196)	0,0001
4	5,448 (3,241-9,161)	0,0001
5	9,181 (5,450-15,467)	0,0001

Примечание: ДИ — доверительный интервал, гр. — группа(-ы), ОР — отношение рисков.

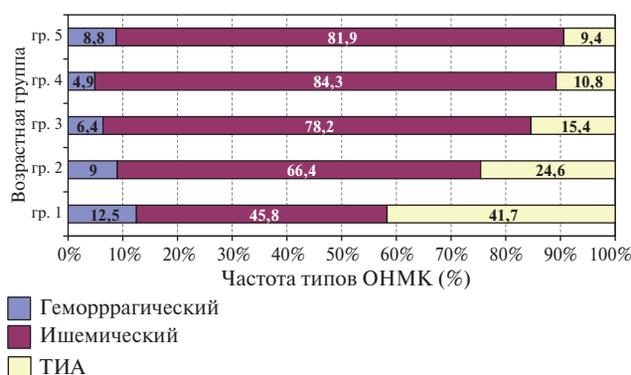


Рис. 2 Частота различных типов ОНМК в возрастных гр.

Примечание: различия между ТИА и ишемическим инсультом $p < 0,001$ гр. 1-2, гр. 1-3, гр. 1-4, гр. 1-5, гр. 2-3, гр. 2-4, гр. 2-5, гр. 3-4, гр. 3-5, гр. 4-5. ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

чение (более высокую смертность) среди пациентов более старшего возраста. ОР смерти составило при 4-летнем и 6-летнем наблюдении, соответственно, 2,2 ($p=0,09$) и 1,7 ($p=0,06$) в гр. 2, 6,3 ($p < 0,001$) и 3,6 ($p < 0,001$) в гр. 3, 9,1 ($p < 0,001$) и 5,4 ($p < 0,001$) в гр. 4 ($p < 0,0001$) и 16,6 ($p < 0,001$) и 9,2 ($p < 0,001$) в гр. 5 ($p < 0,0001$) по сравнению с гр. 1 — самой молодой.

При 4-летнем наблюдении гендерных различий в смертности не было выявлено, но при увеличении срока наблюдения до 6 лет среди мужчин она была выше, чем среди женщин в группах 2-4 и не различалась в самой младшей и самой старшей возрастной группе (рисунки 3 и 4).

На рисунках 5 и 6 представлены кривые Каплана-Мейера, иллюстрирующие различия в выживаемости в 5 возрастных гр. при 4- и 6-летнем наблюдении. Межгрупповые различия становились



Рис. 3 Смертность после ОНМК среди мужчин и женщин в различных возрастных гр. на 2 этапе наблюдения.

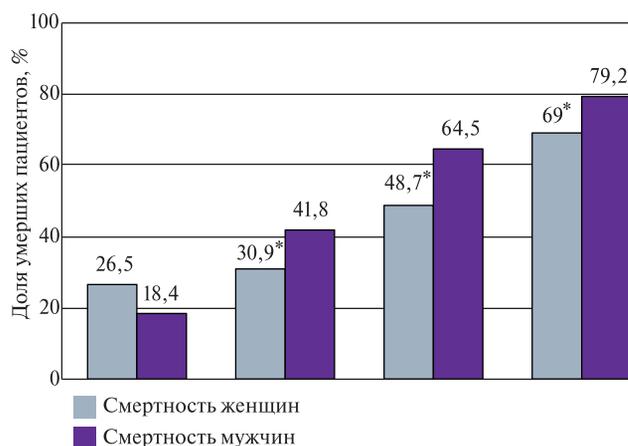


Рис. 4 Смертность после ОНМК среди мужчин и женщин в различных возрастных гр. на 3 этапе наблюдения.

Примечание: * — в гр. 1 — $p < 0,05$, в гр. 3 — $p < 0,05$, в гр. 4 — $p < 0,05$.

меньше с увеличением срока наблюдения, что отражалось в двукратном уменьшении ОР смерти на 3 этапе наблюдения по сравнению с ОР на 2 этапе.

В многофакторном анализе прогностическую значимость при 6-летнем наблюдении сохраняли: возраст — ОР смерти 1,035 (95% ДИ: 1,029-1,041, $p=0,001$), пол — ОР 0,720 (95% ДИ: 0,43-0,123, $p=0,001$) и наличие инвалидности до ОНМК — ОР 0,999 (95% ДИ: 0,998-1,000, $p=0,002$) и утрачивал тип инсульта — ОР 0,999 (95% ДИ: 0,998-1,000, $p=0,056$).

Обсуждение

Негативное влияние старшего возраста на прогноз жизни больных, перенесших инсульт, было показано в Дижонском регистре инсульта в 2019-2020гг [6], усиливающееся при увеличении сроков наблюдения с 1 до 10 лет. В российском исследовании отдаленной выживаемости пациентов трудоспособного возраста после ОНМК была установлена ее зависимость от времени, прошедшего после инсульта [7]. Наиболее высокая ежегодная смертность была в первый год после ОНМК, и снижалась на 2-7 году наблюдения. В регистре РЕГИОН-М смертность во всей когорте

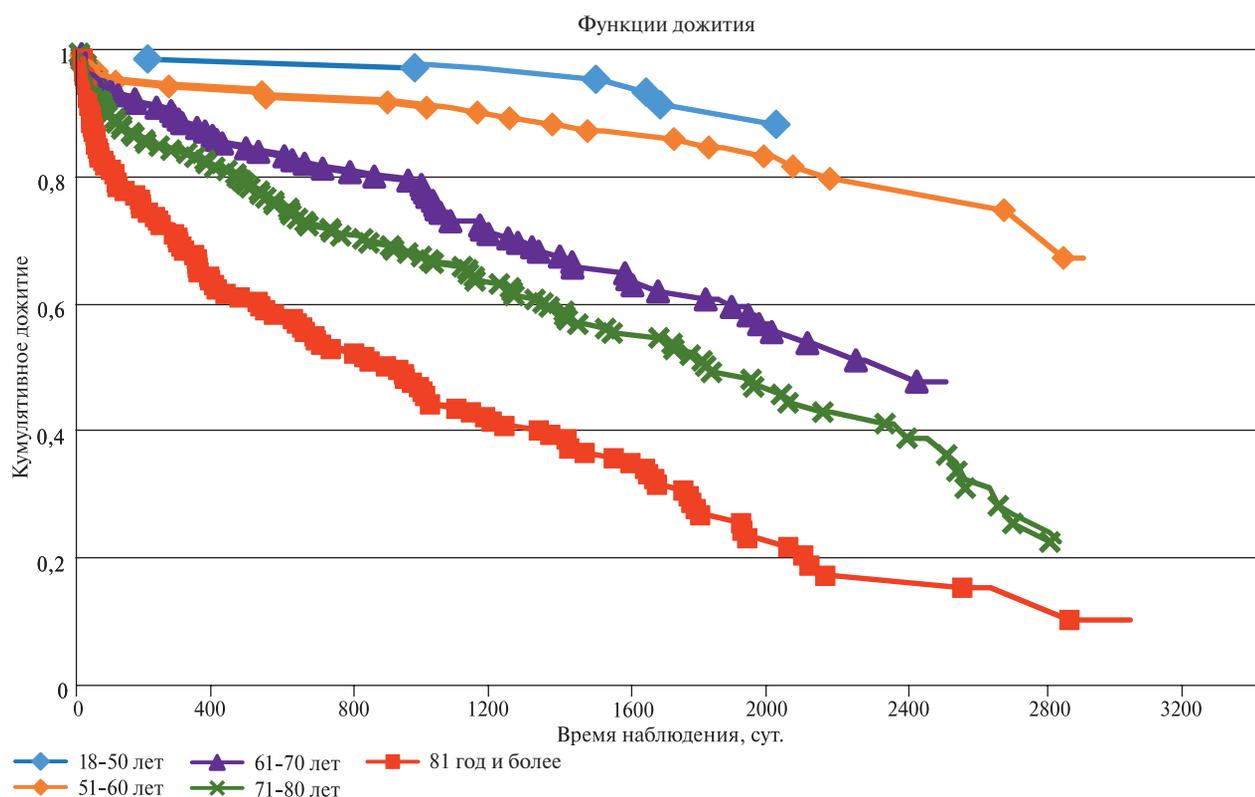


Рис. 5 Кривые Каплана-Мейера для выживаемости пациентов, перенесших ОНМК, в различных возрастных гр. на 2 этапе наблюдения. Примечание: попарные сравнения между гр.: 1-2 — $p=0,09$; 1-3 — $p=0,0001$; 1-4 — $p=0,0001$; 1-5 — $p=0,0001$; 2-3 — $p=0,001$; 2-4 — $p=0,0001$; 2-5 — $p=0,0001$; 3-4 — $p=0,2$; 3-5 — $p=0,0001$. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

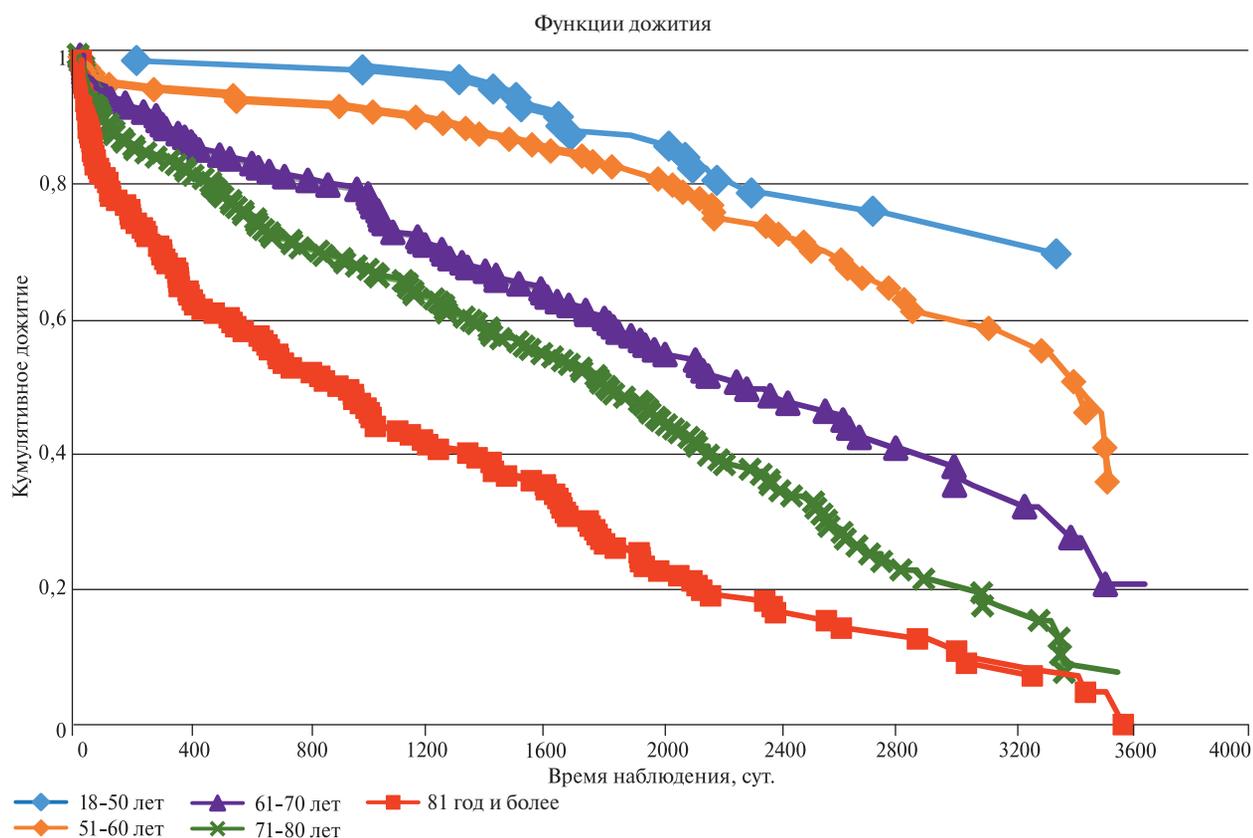


Рис. 6 Кривые Каплана-Мейера для выживаемости пациентов, перенесших ОНМК, в различных возрастных гр. на 3 этапе наблюдения. Примечание: попарные сравнения между гр.: 1-2 — $p=0,06$; 1-3 — $p=0,0001$; 1-4 — $p=0,0001$; 1-5 — $p=0,0001$; 2-3 — $p=0,001$; 2-4 — $p=0,0001$; 2-5 — $p=0,0001$; 3-4 — $p=0,003$; 3-5 — $p=0,0001$. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

была максимальной в госпитальном периоде (24,0%) [8], а в дальнейшем возрастала при увеличении сроков наблюдения с 2 до 4 (2 этап) и 6 лет (3 этап) с 28,8 до 44,7 и 60,7%, соответственно ($p < 0,001$).

Проведенный анализ выживаемости пациентов, перенесших ОНМК, разделенных на 5 возрастных групп, также выявил более высокую смертность пациентов в старших возрастных гр., достигшую через 4 и 6 лет наблюдения 76,5 и 87,9% в гр. >80 лет по сравнению с 8,3 и 22,2% в гр. пациентов <50 лет, что соответствует данным госпитальной части регистра РЕГИОН-М [8] и российского исследования отдаленной выживаемости после ОНМК у пациентов трудоспособного возраста [7], однако при этом межгрупповые различия снижались при увеличении срока наблюдения с 4 до 6 лет (рисунок 4 и 5), что отражалось в двукратном уменьшении ОР смерти на 3 этапе наблюдения по сравнению с ОР на 2 этапе. Данный феномен отражает возрастные тенденции в отношении продолжительности жизни. При преобладании женщин в старших возрастных гр., различий в смертности после ОНМК между мужчинами и женщинами при 2-летнем наблюдении не было, что соответствует данным Дижонского регистра инсульта [6] и российского исследования отдаленной выживаемости после ОНМК у пациентов трудоспособного возраста, в котором во всех возрастных гр. (18-40, 41-50 и 51-60 лет), преобладали мужчины, особенно в молодом возрасте [7], но с увеличением времени наблюдения различия в отдаленной выживаемости у мужчин и женщин возрастали. Так, годовая выживаемость соответственно отличалась в 1,02 раза, 4-летняя в 1,21 раза, 7-летняя в 1,4 раза, но смертность среди мужчин была достоверно выше во всех возрастных гр. При этом обследованные мужчины и женщины по возрасту не различались [7]. В настоящем исследовании при увеличении сроков наблюдения смертность среди мужчин начинала превышать смертность среди женщин в гр. 2-4 и не различалась между самой младшей и самой старшей возрастными гр. Отсутствие статистически достоверных различий в смертности мужчин и женщин в самой молодой гр. было обусловлено, по-видимому, ее малочисленностью, а в самой старшей гр. — преобладанием женщин, доля которых достигала 77,9%.

Пациенты старших возрастных гр. в регистре РЕГИОН-М имели более высокую коморбидную отягощенность, снижающую компенсаторные возможности организма и, как следствие, выживаемость пациентов после ОНМК [9], что также соответствует литературным данным [10], т.к. большинство заболеваний являются возраст-ассоциированными. Сходные данные были получены в Лондонском регистре инсульта [11]. Тот факт, что

пациенты старших возрастных гр. чаще имели инвалидность до развития референсного ОНМК, также, вероятно, был обусловлен следствием более высокой коморбидности [12, 13].

С возрастом изменялся и тип перенесенного ОНМК — с увеличением возраста повышалась частота развития ишемического инсульта и снижалась частота развития ТИА, что согласуется с данным других исследований [5-7]. Возможно, что более низкая смертность в более молодых гр. обусловлена, в т.ч. и более легкой формой ОНМК — ТИА, составившая 41,7% у пациентов <50 лет. Различий по частоте развития геморрагического инсульта между разными возрастными гр. не было. Смертность пациентов после ТИА составила при 4- и 6-летнем наблюдении 21,2 и 39%, при ишемическом инсульте — 50,4 и 66,1%, при геморрагическом — 42,3 и 55,8% ($p < 0,001$). Лучший прогноз после перенесенной ТИА по сравнению с ишемическим, и, особенно, геморрагическим инсультом, был также показан в ряде исследований и регистров [5-7, 12], однако при 6-летнем наблюдении тип инсульта утрачивал прогностическую значимость в многофакторном анализе, тогда как сохраняли — возраст, пол и наличие инвалидности, т.е. демографические характеристики. Прогностическое значение такого показателя, как наличие инвалидности до референсного ОНМК, является отражением наличия серьезных заболеваний у пациентов, приведших к утрате трудоспособности, и соответствует данным российского исследования отдаленной выживаемости после ОНМК у пациентов трудоспособного возраста, в котором была показана более низкая смертность у работающих пациентов [7]. В многофакторном анализе в данном исследовании наиболее сильное влияние оказывал тип инсульта, далее в порядке убывания — социальный статус, пол и возраст, что подтверждает данные, полученные нами в регрессионном анализе.

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. анамнестических данных и причинах смерти.

Заключение

При долгосрочном наблюдении смертность пациентов, перенесших ОНМК, была достоверно выше в старших возрастных гр., а также среди мужчин.

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

Литература/References

1. Tolpygina SN, Zagrebelny AV, Chernysheva MI, et al. Long-term survival of patients with cerebrovascular accident in different age groups in the REGION-M registry. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(2):5250. (In Russ.) Толпыгина С.Н., Загребельный А.В., Чернышева М.И. и др. Отдаленная выживаемость больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, в различных возрастных группах в регистре РЕГИОН-М. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(2):5250. doi:10.15829/1560-4071-2023-5250.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Bejot Y, Bailly H, Graber M, et al. Impact of the Ageing Population on the Burden of Stroke: The Dijon Stroke Registry. *Neuroepidemiology*. 2019;52(1-2):78-85. doi:10.1159/000492820.
6. Romain G, Mariet AS, Jooste V, et al. Long-Term Relative Survival after Stroke: The Dijon Stroke Registry. *Neuroepidemiology*. 2020;54:498-505. doi:10.1159/000505160.
7. Kruchkov DV, Pavlova SV, Artamonova GV. Long-term survival in working-age patients after cerebrovascular accident. *J Neurology and Psychiatry*. 2016;3(2):36-42. (In Russ.) Крючков Д.В., Павлова С.В., Артамонова Г.В. Отдаленная выживаемость пациентов трудоспособного возраста после церебрального инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2016;3(2):36-42. doi:10.17116/jnevro20161163236-42.
8. Zagrebelny AV, Lukina YuV, Kutishenko NP, et al on behalf of the REGION-M workgroup. Factors associated with in-hospital mortality in patients after acute cerebrovascular accident (according to the REGION-M register). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(1):2443. (In Russ.) Загребельный А.В., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. от имени рабочей группы РЕГИОН-М. Анализ факторов, ассоциированных с госпитальной летальностью, у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (по данным регистра РЕГИОН-М). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(1):2443. doi:10.15829/1728-8800-2020-1-2443.
9. 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.
10. Bergman L, van der Meulen Jan HP, Limburg M, Habbema J, Dik F. Costs of medical care after first-ever stroke in the Netherlands. *Stroke*. 1995;26:1830-6. doi:10.1161/01.STR.26.10.1830.
11. 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.
12. Wang Y, Rudd AG, Wolfe Charles DA. Trends and survival between ethnic groups after stroke the south London stroke register. *Stroke*. 2013;44:380-7. doi:10.1161/strokeaha.112.680843.
13. 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 REGION-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.

Идентификация патогенного варианта с.683_684insCTGCAAGGACAAATCTGACGA гена рецептора липопротеинов низкой плотности у пациента с семейной гиперхолестеринемией. Клинический случай

Корнева В. А.¹, Мандельштам М. Ю.², Орлов А. В.³, Васильев В. Б.², Кузнецова Т. Ю.¹, Захарова Ф. М.²

¹ФГБОУ ВО "Петрозаводский государственный университет". Петрозаводск; ²ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины". Санкт-Петербург; ³ФГБУ ГНЦ РФ "Институт медико-биологических проблем" РАН. Москва, Россия

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — одно из наиболее часто встречающихся моногенных заболеваний, приводящее к раннему развитию атеросклероза и характеризующееся неблагоприятным прогнозом. При этом лишь около 1% случаев СГХС диагностируются в России. Целью данного исследования было определение генетического дефекта в семье с СГХС и проведение ДНК-диагностики у родственников пробанд. Исследование проводили на образцах крови, полученных с информированного согласия пациентов. В работе были использованы методы выделения ДНК из замороженной крови, полимеразная цепная реакция и электрофорез в полиакриламидном геле. Впервые в России был идентифицирован патогенный вариант нуклеотидной последовательности с.683_684insCTGCAAGGACAAATCTGACGA гена рецептора липопротеинов низкой плотности (*LDLR*) и показана его косегрегация в семье с высоким уровнем холестерина крови. Полученные данные позволяют рассматривать инсерцию с.683_684insCTGCAAGGACAAATCTGACGA как вероятную причину СГХС.

Ключевые слова: клинический случай, патогенный вариант, семейная гиперхолестеринемия, сердечно-сосудистые заболевания.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 26/04-2023

Рецензия получена 03/06-2023

Принята к публикации 23/06-2023



Для цитирования: Корнева В. А., Мандельштам М. Ю., Орлов А. В., Васильев В. Б., Кузнецова Т. Ю., Захарова Ф. М. Идентификация патогенного варианта с.683_684insCTGCAAGGACAAATCTGACGA гена рецептора липопротеинов низкой плотности у пациента с семейной гиперхолестеринемией. Клинический случай. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(7):3581. doi:10.15829/1728-8800-2023-3581. EDN KQYPYV

Identification of c.683_684insCTGCAAGGACAAATCTGACGA pathogenic variant of the low-density lipoprotein receptor gene in a patient with familial hypercholesterolemia: a case report

Korneva V. A.¹, Mandelshtam M. Yu.², Orlov A. V.³, Vasiliev V. B.², Kuznetsova T. Yu.¹, Zakharova F. M.²

¹Petrozavodsk State University. Petrozavodsk; ²Institute of Experimental Medicine. Saint Petersburg; ³Institute of Biomedical Problems. Moscow, Russia

Familial hypercholesterolemia (FH) is one of the most common monogenic diseases that leads to the early development of atherosclerosis and is characterized by a poor prognosis. However, only about 1% of FH cases are diagnosed in Russia. The aim of this study was to determine the genetic defect in the FH family and conduct DNA diagnostics in the proband relatives. The study was performed on blood samples obtained with the informed consent of the patients. Polymerase chain reaction and polyacrylamide gel electrophoresis were used. We report c.683_684insCTGCAAGGACAAATCTGACGA pathogenic variant of the low-density lipoprotein receptor (*LDLR*) gene for the first time in Russia and demonstrate its cosegregation in a family with high blood cholesterol. The c.683_684in

sCTGCAAGGACAAATCTGACGA insertion is considered as a probable cause of FH.

Keywords: case report, pathogenic variant, familial hypercholesterolemia, cardiovascular disease.

Relationships and Activities: none.

Korneva V. A. ORCID: 0000-0003-2231-4695, Mandelshtam M. Yu. ORCID: 0000-0002-7135-3239, Orlov A. V. ORCID: 0000-0003-1290-0113, Vasiliev V. B. ORCID: 0000-0002-9707-262X, Kuznetsova T. Yu. ORCID: 0000-0002-6654-1382, Zakharova F. M.* ORCID: 0000-0002-9558-3979.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: fzakharova@mail.ru

[Корнева В. А. — доцент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0003-2231-4695, Мандельштам М. Ю. — в.н.с. отдела молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-7135-3239, Орлов А. В. — н.с., ORCID: 0000-0003-1290-0113, Васильев В. Б. — зав. отделом молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-9707-262X, Кузнецова Т. Ю. — зав. кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0002-6654-1382, Захарова Ф. М.* — н.с. отдела молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-9558-3979].

*Corresponding author: fzakharova@mail.ru

Received: 26/04-2023

Revision Received: 03/06-2023

Accepted: 23/06-2023

For citation: Korneva V. A., Mandelsham M. Yu., Orlov A. V., Vasiliev V. B., Kuznetsova T. Yu., Zakharova F. M. Identification of

c.683_684insCTGCAAGGACAAATCTGACGA pathogenic variant of the low-density lipoprotein receptor gene in a patient with familial hypercholesterolemia: a case report. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(7):3581. doi:10.15829/1728-8800-2023-3581. EDN KQYPYV

ВНП — вариант нуклеотидной последовательности, ДЛП — дислипотеинемия, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛНП — липопротеины низкой плотности, Лп(а) — липопротеин (а), СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ХС — холестерин.

Ключевые моменты

- Частота семейной гиперхолестеринемии (СГХС) в общей популяции составляет 1:200-1:500.
- Особой проблемой является диагностика СГХС у детей: выявляется только у 2% пациентов <18 лет, у лиц <40 лет в 40,2% случаев.
- Старт гиполипидемической терапии у лиц молодого возраста с СГХС определяется уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности ребенка, возрастом дебюта ишемической болезни сердца у родственников и наличием других факторов сердечно-сосудистого риска (ожирение и уровень Лп(а)).
- Отсутствие своевременной диагностики и терапии СГХС чревато развитием у пациента раннего атеросклероза, сердечно-сосудистой патологии, приводящих к летальному исходу уже в 3-4 декаде жизни.
- Около 40% патогенных вариантов нуклеотидной последовательности, обнаруженных в России в гене рецептора липопротеинов низкой плотности, не описаны в других популяциях.

Key messages

- The frequency of familial hypercholesterolemia (FH) in the general population is 1:200-1:500.
- A particular problem is the diagnosis of FH in children, which is detected only in 2% of patients <18 years old, while in persons <40 years old — in 40,2% of cases.
- The initiation of lipid-lowering therapy in young adults with FH is determined by the child's low-density lipoprotein cholesterol level, the age at onset of coronary artery disease in relatives, and the presence of other cardiovascular risk factors (obesity and Lp(a) levels).
- The lack of timely diagnosis and treatment of FH is fraught with the development of early atherosclerosis, cardiovascular pathology in the patient, leading to death already in the 3rd-4th decade of life.
- About 40% of pathogenic nucleotide sequence variants found in the low-density lipoprotein receptor gene in Russia is not described in other populations.

Введение

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — наследственное заболевание, вызываемое патогенными вариантами нуклеотидной последовательности (ВНП) генов, влияющих на обмен липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и функционирование рецепторов к ним. Патогенные ВНП приводят к повышению уровня холестерина (ХС), транспортируемого ЛНП, к развитию атеросклеротического поражения сосудистого русла и клинической манифестации ишемической болезни сердца (ИБС) в молодом и детском возрасте [1-3].

Наследственные дефекты гена рецептора ЛНП (*LDLR*) приводят к нарушению удаления ХС из кровотока и повышению уровня ХС ЛНП. Однако признаки СГХС не всегда обнаруживаются у молодых пациентов биохимическими методами из-за отсутствия клинических проявлений [4, 5]. Важно также учитывать кумулятивное бремя ХС и обращать внимание не только на повышен-

ный уровень ХС ЛНП, но и на длительность такого повышения [2, 6]. Гомозиготная форма СГХС легко выявляется по высокому уровню ХС ЛНП, но при гетерозиготной форме уровень ХС ЛНП может значительно варьировать. Этим определяется актуальность генетической диагностики СГХС, когда диагноз может быть поставлен еще до развития осложнений. Чаще всего при СГХС генетические дефекты обнаруживаются в последовательности рецептора ЛНП, спектр которых широк и специфичен для каждого этноса. Поэтому необходимо знать национальный спектр патогенных ВНП для диагностики заболевания. В России к 2022г было известно 203 вида патогенных или вероятно патогенных ВНП в гене рецептора ЛНП (*LDLR*) [7].

Выявление наследственного дефекта помогает определить дальнейшую тактику как в отношении самого пациента, так и его ближайших родственников с целью вторичной и ранней первичной профилактики осложнений атеросклероза.

Таблица 1

Показатели биохимического анализа пробанда и его сестер

	Пациент В., 14 лет (пробанд)	Сестра А., 15 лет	Сестра У., 16 лет
Общий ХС, ммоль/л	8,4	5,4	10,52
ХС ЛНП, ммоль/л	6,89	3,42	8,38
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1	1,24	1,44
ТГ, ммоль/л	0,91	0,95	1,55
ХС неЛВП, ммоль/л	7,3	3,85	9,1
Лп(а), г/л	0,03	0,01	0,01
АЛТ, МЕ/л	15	10	13
АСТ, МЕ/л	35	25	34
Глюкоза, ммоль/л	4,3	4,5	4,4

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, Лп(а) — липопротеин (а), ТГ — триглицериды, ХС неЛВП — ХС, не входящий в состав ЛВП, ХС — холестерин.

Клинический случай

Информация о пациенте

Пациент В, 14 лет, обратился в связи с появлением болей в области сердца, и периодически появляющейся болезненности в области коленных суставов, больше справа, преимущественно в вечернее время, скованности нет.

Анамнез жизни: многократно переносил трахеобронхит.

Аллергические реакции на шоколад, клубнику, цитрусовые в виде появления высыпаний на коже, зуда.

Занимается танцами, нагрузки 3-4 раза в нед. по 2-2,5 ч.

Имеет двух сестер, воспитывается некровными родителями, по анамнезу биологических родителей данных нет. Сестры пробанда не имеют стигм, характерных для СГХС (ксантом, ксантеллазм, липоидной дуги роговицы) и признаков ИБС.

Результаты физикального осмотра

При осмотре состояние удовлетворительное, по органам и системам без особенностей. Выявлена липоидная полудуга роговицы. Визуально коленные, голеностопные суставы, мелкие суставы кистей и стоп не изменены.

Диагностическая оценка

При выполнении биохимического анализа крови выявлена выраженная дислипотеинемия (ДЛП) с преимущественным повышением уровня ХС ЛНП, вторичные причины ДЛП были исключены (патология щитовидной железы, холестаза,

нефротический синдром), показатели липидного спектра пациента представлены в таблице 1. Биохимический анализ крови: общий белок 74,7 г/л, билирубин 14,1 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза 13,1 МЕ/л, аспартатаминотрансфераза 30 МЕ/л, креатинфосфокиназа 113 мкмоль/л, глюкоза 5,1 ммоль/л, креатинин 57 мкмоль/л. Выявлено повышение иммуноглобулина Е до 168 МЕ/л (при норме 0-90 МЕ/л), остальные иммуноглобулины в норме. В клиническом анализе крови без патологии.

На электрокардиограмме — синусовая аритмия (частота сердечных сокращений 70-77 уд./мин). Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Укорочение PQ интервала.

По данным эхокардиографии: увеличение полости левого желудочка (конечно-диастолический размер — 47 мм), клапаны не изменены, септальных дефектов нет. Сократительная способность нормальная, фракция выброса — 75%, расчетное давление в правом желудочке 18,6 мм рт.ст. Выявлен врожденный порок сердца — открытый артериальный проток, диаметр 1,5 мм. Ложная хорда левого желудочка.

Ультразвуковое исследование коленных суставов: конфигурация суставов правильная, целостность и структура сухожилия четырехглавой мышцы бедра и собственной связки надколенника не нарушены. Патологии не выявлено.

Рентгенограмма коленных суставов без патологических изменений.

При обследовании сестер 15 и 16 лет — у одной из сестер также выявлена выраженная ДЛП (таблица 1). Уровни липопротеина (а) (Лп(а)) у пробанда и сестер в пределах нормы.

Генетический анализ: прямое секвенирование всех экзонов и промоторной области гена *LDLR* пробанда с клиническими признаками СГХС на платформе Illumina HiSeq 1500 в "Health in Code" (Испания). Для проведения генетического анализа у родственников пробанда были использованы образцы геномной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) его родной и единоутробной сестры. Геномную ДНК из замороженной крови выделяли методом высаливания белков [8] с модификациями. Для детекции инсерции с.683_684insCTGCAA GGACAAATCTGACGA проводили анализ миграции амплификатов экзона 4В гена рецептора ЛНП в 8% полиакриламидном геле с последующим окрашиванием серебром. Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) проводили с помощью стандартных праймеров [9].

При выполнении генетического анализа выявлена инсерция с.683_684insCTGCAAGGACAAA TCTGACGA. Данный ВНП был впервые описан в 1992г Hobbs НН; он приводит к дупликации в 4-м экзоне гена рецептора ЛНП в последовательности рецептора аминокислотных остатков с 221 по

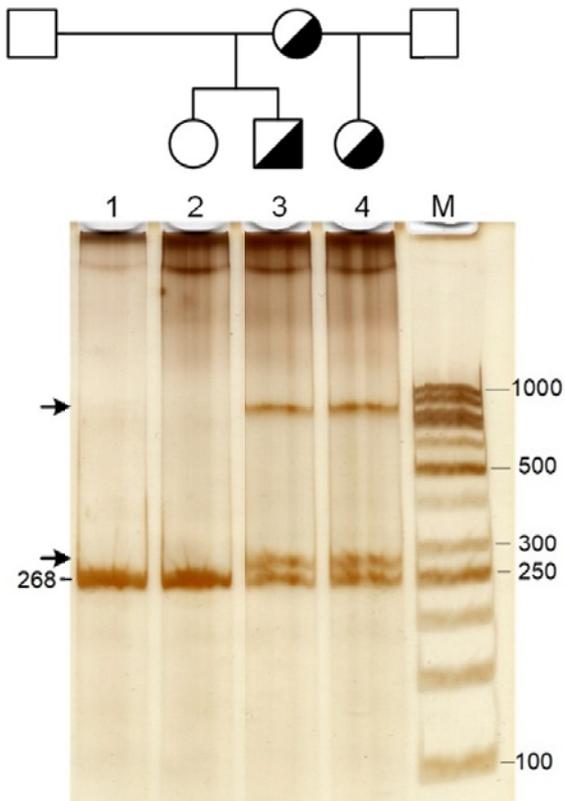


Рис. 1 Анализ наличия патогенного ВНП с.683_684insCTGCAAGG АСАААТСТГАСГА у родственников пробанда.

Примечание: на дорожках № 1-4 представлены ПЦР-продукты экзона 4В пробанда (дорожка 3), его двух сестер (дорожки 2, 4), пациента без СГХС (дорожка 1) (см. схему родословной в верхней части рисунка). Две дополнительные зоны, присутствующие на дорожках № 3 и № 4 (отмечены стрелками) кроме зоны основного амплификата (268 п.н.), свидетельствуют о наличии в данных образцах инсерции. М — маркер молекулярного веса, цифры справа от рисунка указывают размер фрагментов маркера в парах нуклеотидов.

227 (p.Asp221_Asp227dup) [9]. Кроме США этот ВНП был также обнаружен в Великобритании [10], Японии [11], Испании [12], и Нидерландах [13].

На рисунке 1 представлена родословная пробанда и электрофореграмма ПЦР-продуктов, полученных после амплификации последовательности экзона 4В пробанда, его двух сестер, и пациента без СГХС. В норме размер амплификата должен составлять 268 п.н. — ему соответствует зона гомодуплекса. Зона над ней имеет размер 289 п.н. и представляет собой зону гомодуплексов амплификата с дубликацией (нижняя стрелка). Верхняя стрелка указывает на зону гетеродуплексов, образующихся при спаривании мутантного и нормального аллелей. Клинические данные пробанда и его сестер соответствуют данным генетического анализа.

Клинический диагноз

Таким образом, у пробанда 14 лет диагностирована определенная СГХС согласно критериям

Саймона-Брума (у пациента <16 лет уровень общего ХС >6,7 ммоль/л или ХС ЛНП >4,0 ммоль/л в сочетании с позитивным ДНК-тестом) [14], носителем генетического дефекта исходя из представленных данных, видимо, является мать.

Обсуждение

К настоящему времени в России диагностирован лишь 1% пациентов с СГХС, при этом диагностика заболевания в детском и молодом возрасте, остается на крайне низком уровне [14].

Нами представлен клинический случай определенной СГХС согласно критериям Саймона-Брума. Результаты генетического исследования также подтвердили наличие СГХС у единоутробной сестры пробанда 16-ти лет. В гене рецептора ЛНП (*LDLR*) была обнаружена дубликация с.683_684insCTGCAAGGACAATCTGACGA, которая, как было показано с помощью теста на функциональную активность рецептора ЛНП в культивируемых фибробластах больного СГХС с данной мутацией, является патогенной и приводит к развитию СГХС [9]. Предложен быстрый способ идентификации этого варианта с помощью гелеэлектрофореза ДНК, позволяющего выявлять дополнительные зоны гомодуплексов с мутацией и гетеродуплексов мутантных и нормальных амплификатов экзона 4В. Данный ВНП в России, ранее не обнаруживали [7].

Заключение

В последние годы внимание мирового медицинского сообщества обращено к созданию, ведению и анализу регистров пациентов с СГХС с целью получения данных об особенностях диагностики, клинической картине, гендерных различиях в конкретной стране или регионе. В России также ведется регистр пациентов с СГХС-РЕНЕССАНС (Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии), однако в связи с недостаточной изученностью популяции России на предмет наличия мутаций в гене рецептора ЛНП у больных СГХС, а также ее гетерогенностью, необходимо проводить ее дальнейшее исследование.

Информированное согласие

От родителей пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая (дата подписания 17.05.2022г).

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

Литература/References

1. Representatives of the Global Familial Hypercholesterolemia Community, Wilemon KA, Patel J, Aguilar-Salinas C, et al. Reducing the clinical and public health burden of familial hypercholesterolemia. A global call to action. *JAMA Cardiol.* 2020;5(2):217-29. doi:10.1001/jamacardio.2019.5173.
2. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2013;34(45):3478-90. doi:10.1093/eurheartj/eh273.
3. EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Lancet.* 2021;398(10312):1713-25. doi:10.1016/S0140-6736(21)01122-3.
4. Zakharova FM, Golubkov VI, Lipovetsky VM, et al. Diagnostics of familial hypercholesterolemia in children from families with compromised inheritance. *Voprosy sovremennoj pediatrii (Current Pediatrics).* 2005;4(1):15-8. (In Russ.) Захарова Ф.М., Голубков В.И., Липовецкий Б.М. и др. Диагностика семейной гиперхолестеринемии у детей в семьях с отягощенной наследственностью. *Вопросы современной педиатрии* 2005;4(1):15-8.
5. Sadykova DI, Galimova LF. Familial hypercholesterolemia in children: clinical manifestations, diagnosis, treatment. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics).* 2017;62(5):119-23. (In Russ.) Садыкова Д.И., Галимова Л.Ф. Семейная гиперхолестеринемия у детей: клинические проявления, диагностика, лечение. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2017;62(5):119-23. doi:10.21508/1027-4065-2017-62-5-119-123.
6. Korneva V, Kuznetsova T, Julius U. The role of cumulative LDL cholesterol in cardiovascular disease development in patients with familial hypercholesterolemia. *J Pers Med.* 2022;12(1):71. doi:10.3390/jpm12010071.
7. Vasilyev VB, Zakharova FM, Bogoslovskaya TY, Mandelshtam MYu. Analysis of the low density lipoprotein receptor gene (*LDLR*) mutation spectrum in Russian familial hypercholesterolemia. *Vavilov Journal of Genetics and Selection* 2022;26(3):319-26. (In Russ.) Васильев В.Б., Захарова Ф.М., Богословская Т.Ю., Мандельштам М.Ю. Анализ спектра мутаций гена рецептора липопротеинов низкой плотности (*LDLR*) в России. *Вавиловский журнал генетики и селекции* 2022;26(3):319-26. doi:10.18699/VJGB-22-38.
8. Suguna S, Nandal DH, Kamble S, et al. Genomic DNA isolation from human whole blood samples by non enzymatic salting out method. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2014;6(6):198-9.
9. Hobbs HH, Brown MS, Goldstein JL. Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia. *Hum Mutat.* 1992;1(6):445-66. doi:10.1002/humu.1380010602.
10. Webb JC, Sun XM, McCarthy SN, et al. Characterization of mutations in the low density lipoprotein (LDL)-receptor gene in patients with homozygous familial hypercholesterolemia, and frequency of these mutations in FH patients in the United Kingdom. *J Lipid Res.* 1996;37(2):368-81.
11. Hattori H, Nagano M, Iwata F, et al. Identification of recurrent and novel mutations in the LDL receptor gene in Japanese familial hypercholesterolemia. *Mutation in brief no. 248.* Online. *Hum Mutat* 1999;14(1):87. doi:10.1002/(SICI)1098-1004(1999)14:1<87:AID-HUMU14>3.0.CO;2-N.
12. Mozas P, Castillo S, Tejedor D, et al. Molecular characterization of familial hypercholesterolemia in Spain: identification of 39 novel and 77 recurrent mutations in *LDLR*. *Hum Mutat.* 2004;24(2):187. doi:10.1002/humu.9264.
13. Fouchier SW, Kastelein JJ, Defesche JC. Update of the molecular basis of familial hypercholesterolemia in The Netherlands. *Hum Mutat.* 2005;26(6):550-6. doi:10.1002/humu.20256.
14. Russian guidelines on familial hypercholesterolemia diagnosis and treatment. The working group Ezhov MV, Sergienko IV, Rozhkova TA, et al. *Eurasian Heart J.* 2017;(2):6-12. (In Russ.) Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии. Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Рожкова Т.А. и др. *Евразийский кардиологический журнал.* 2017;(2):6-12.

Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST у пациента с декстрокардией и отхождением левой общей сонной артерии от брахиоцефального ствола. Клинический случай

Варданын А. Б.¹, Арзуманян Э. А.¹, Гасанов М. З.², Варданын Н. Б.³

¹ГТАУ РО "Центральная городская больница" в г. Азов. Азов; ²ФГБОУ ВО "Ростовский государственный медицинский университет" Минздрава России. Ростов-на-Дону; ³ГБУ РО "Городская поликлиника № 1" в г. Ростов-на-Дону. Ростов-на-Дону, Россия

Декстрокардия — редкий вариант анатомической аномалии, при которой сердце расположено зеркально по сравнению с обычным положением. Сложности в диагностике коронарной патологии у данной группы пациентов может значительно затян timer постановку диагноза и ухудшить прогноз лечения. В настоящей статье представлен редкий клинический случай экстренного чрескожного коронарного вмешательства при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST у пациента с декстрокардией и отхождением левой общей сонной артерии от брахиоцефального ствола. Принимая во внимание возникшие сложности в заведении и управлении инструментарием, следует рассмотреть вариант рутинного первоочередного доступа через общую бедренную артерию во время экстренного чрескожного коронарного вмешательства при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST пациентам с декстрокардией или другими формами аномалий расположения внутренних органов и магистральных сосудов без наличия подтвержденной ранее коронарной анатомии.

Ключевые слова: декстрокардия, бычья дуга аорты, острый инфаркт миокарда у пациента с декстрокардией, чрескожное коронарное вмешательство у пациента с декстрокардией.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 30/05-2023

Рецензия получена 19/06-2023

Принята к публикации 27/06-2023



Для цитирования: Варданын А. Б., Арзуманян Э. А., Гасанов М. З., Варданын Н. Б. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST у пациента с декстрокардией и отхождением левой общей сонной артерии от брахиоцефального ствола. Клинический случай. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(7):3611. doi:10.15829/1728-8800-2023-3611. EDN DXDJVX

Acute ST-segment elevation myocardial infarction in a patient with dextrocardia and left common carotid artery arising from the brachiocephalic trunk: a case report

Vardanyan A. B.¹, Arzumanyan E. A.¹, Gasanov M. Z.², Vardanyan N. B.³

¹Central City Hospital. Azov; ²Rostov State Medical University. Rostov-on-Don; ³City Polyclinic №1. Rostov-on-Don, Russia

Dextrocardia is a rare anatomical anomaly in which the heart resides on the right side. Difficulties in diagnosing coronary pathology in this group of patients can significantly delay the diagnosis and worsen the treatment prognosis. This article presents a rare case of emergency percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction in a patient with dextrocardia and left common carotid artery arising from the brachiocephalic trunk. Taking into account the technical difficulties, the option of common femoral artery access during emergency percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction in patients with dextrocardia or other anomalies in the location of internal organs and great vessels without confirmed earlier coronary anatomy.

Keywords: dextrocardia, bovine aortic arch, acute myocardial infarction in a patient with dextrocardia, percutaneous coronary intervention in a patient with dextrocardia.

Relationships and Activities: none.

Vardanyan A. B.* ORCID: 0009-0000-6991-3236, Arzumanyan E. A. ORCID: 0009-0009-6312-2631, Gasanov M. Z. ORCID: 0000-0001-5856-0404, Vardanyan N. B. ORCID: 0000-0002-4713-8758.

*Corresponding author:
dr.vardanyan@bk.ru

Received: 30/05-2023

Revision Received: 19/06-2023

Accepted: 27/06-2023

For citation: Vardanyan A. B., Arzumanyan E. A., Gasanov M. Z., Vardanyan N. B. Acute ST-segment elevation myocardial infarction in

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: dr.vardanyan@bk.ru

[Варданын А. Б.* — врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, ORCID: 0009-0000-6991-3236, Арзуманян Э. А. — к.м.н., зав. отделением рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0009-0009-6312-2631, Гасанов М. З. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0001-5856-0404, Варданын Н. Б. — главный врач, ORCID: 0000-0002-4713-8758].

Ключевые моменты

- Лучевой артериальный доступ при отсутствии противопоказаний в настоящее время является предпочтительным доступом при чрескожных коронарных вмешательствах. Ключевым преимуществом лучевого доступа по сравнению с бедренным, является низкая частота местных осложнений.
- Извитой ход или нетипичное отхождение подключичной артерии может существенно осложнить или сделать невозможным катетеризацию коронарных артерий лучевым доступом. Также это может послужить причиной снижения управляемости или поддержки катетера в случаях успешной катетеризации коронарных артерий, что, в свою очередь, может затянуть или осложнить коронарное вмешательство.
- Сокращение времени от первого контакта с медработником до восстановления проходимости инфаркт-зависимой артерии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST снижает риск смертельного исхода и улучшает прогноз.

Key messages

- Radial artery access, in the absence of contraindications, is currently the preferred approach for percutaneous coronary interventions. The key advantage of radial access compared to femoral access is the low rate of local complications.
- Tortuous course or atypical origin of the subclavian artery can significantly complicate or make it impossible to catheterize the coronary arteries with radial access. It can also cause reduced catheter control or support in cases of successful coronary artery catheterization, which in turn can delay or complicate coronary intervention.
- Reducing the first medical contact to infarct-related artery revascularization time in ST-segment elevation myocardial infarction reduces the risk of death and improves prognosis.

Введение

Зеркальное расположение внутренних органов (лат. *situs inversus*) — редкий вариант биологической аномалии, включающий в себя тотальное или частичное зеркальное расположение внутренних органов по сравнению с обычным нормальным положением. Первое упоминание латинского термина "*situs inversus*" патологоанатомом британского происхождения Метью Бейли датировано 1797г. Декстрокардия впервые была описана итальянским хирургом и анатомом Марко Северино в 1643г. Частота встречаемости данной аномалии составляет 1 случай на 15–20 тыс.

В зависимости от ориентации внутренних органов различают:

— *situs inversus cordis* — изолированная декстрокардия: зеркально расположено только сердце;

— *situs viscerum inversus partialis* — частичное зеркальное расположение: сердце и некоторые органы дыхательной или пищеварительной систем расположены зеркально;

— *situs viscerum inversus totalis* — неизолированная декстрокардия: все внутренние органы имеют зеркальное расположение [2].

В изолированной декстрокардии (*situs inversus cordis*) и частичном зеркальном расположении вну-

тренних органов (*situs viscerum inversus partialis*) частота врожденных пороков сердца может достигать 95%, в отличие от полного зеркального расположения внутренних органов (*situs viscerum inversus totalis*), при которой частота врожденных пороков сердца составляет около 5% [3]. К тому же данная аномалия не проявляется клинически, и пациенты могут вести привычный образ жизни, даже не подозревая о наличии у них данной патологии. Зачастую ее выявление становится случайной находкой, в остальных случаях клинические проявления могут быть неправильно интерпретированы, что приводит к диагностическим ошибкам и последующему некорректному лечению. Серьезную диагностическую проблему у пациента с декстрокардией представляет острый инфаркт миокарда (ИМ). Пациенты могут предъявлять жалобы как на боли за грудиной, так и в правой половине грудной клетки с иррадиацией в правую руку [4].

Правильное выполнение электрокардиографического (ЭКГ) исследования с последующей корректной интерпретацией и определением локализации ИМ все еще остается серьезной проблемой у пациентов данной группы. В случае неизолированной декстрокардии для получения достоверных данных ЭКГ достаточным будет зеркальное нало-

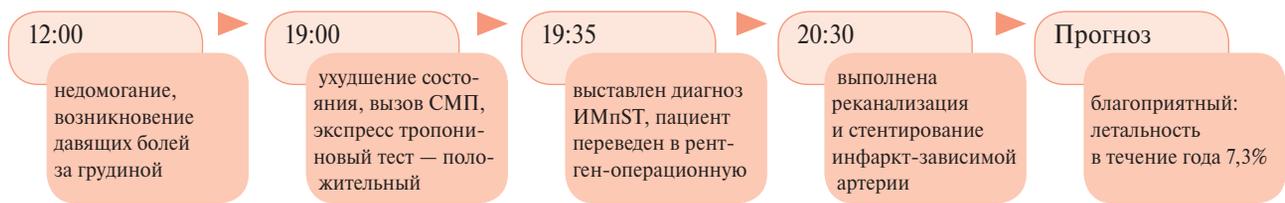


Рис. 1 Хронология течения заболевания.
Примечание: СМП — скорая медицинская помощь.

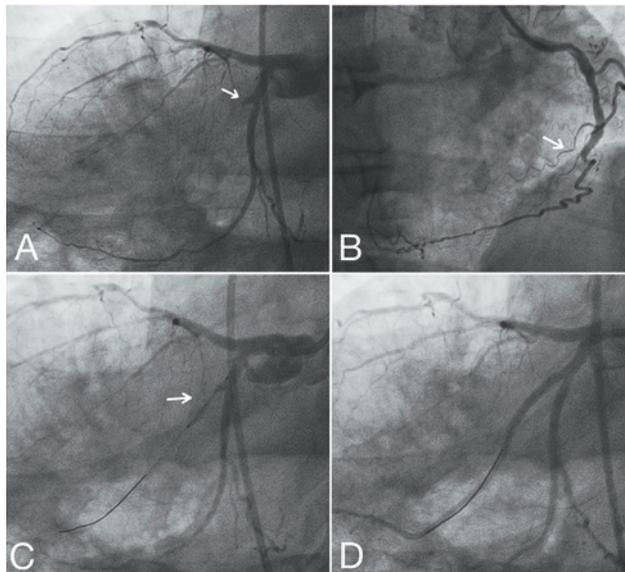


Рис. 2 ЧКВ, проведенное пациенту: А 1— левая КА, острая окклюзия ВТК (инфаркт-зависимая артерия); В — правая КА (хроническая окклюзия в среднем сегменте); С — позиционирование стента; D — реперфузия инфаркт-зависимой артерии (кровоток ТИМІ 3).

жение всех стандартных и грудных электродов [4]. При других формах декстрокардии подобное расположение электродов не всегда может отобразить достоверную картину, что нередко ведет к анатомической дезориентировке показателей электрической активности миокарда и может маскировать патологические процессы в сердце. В связи с этим диагностическая ценность ЭКГ у таких пациентов может отходить на второй план [4, 5].

Клинический случай

В приемное отделение ЦГБ г. Азова был доставлен пациент 64 лет, с клиникой острого коронарного синдрома (рисунок 1). Во время первичного медицинского контакта пациент сообщил о наличии декстрокардии, что подтвердилось аускультацией верхушечного толчка на 2 см кнутри от правой срединноключичной линии. Тоны сердца были приглушены и выслушивались в соответствующих точках, только расположенных зеркально на правой половине грудной клетки. С учетом этого бригадой скорой медицинской помощи была выполнена ЭКГ с зеркальным наложением электродов. Качественный тропониновый тест: положительный. По результа-

там первичного осмотра и инструментальных методов исследования пациенту был поставлен диагноз: острый ИМ нижнебоковой стенки левого желудочка (ЛЖ) с подъемом сегмента ST. На эхокардиографии (ЭхоКГ): фракция выброса — 52%, акинез нижней стенки ЛЖ, гипокинез боковой стенки ЛЖ.

Пациент экстренно направлен в рентген-операционную для выполнения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Для выполнения вмешательства выбран правый лучевой доступ. Выполнена пункция правой лучевой артерии, установлен интродьюсер. Однако ввиду нетипичной анатомии правой подключичной артерии, осложняющей заведение диагностического катетера в восходящую аорту и управление им, было принято решение о смене доступа на левый лучевой. Аналогичная ситуация повторилась и с левой лучевой артерией. На рентгеновской картине визуализировался нетипичный ход проводника по левой подключичной артерии, что не позволяло завести катетер в восходящую аорту. Было принято решение о переходе на артериальный доступ через правую общую бедренную артерию. Важно подчеркнуть, что даже через правую общую бедренную артерию диагностический проводник лучше проходил в левую подключичную артерию, чем в восходящий отдел аорты, что позволило заподозрить у пациента помимо декстрокардии наличие аномалии отхождения ветвей дуги аорты. Несмотря на описанные сложности, катетеризация коронарной артерии (КА) была все-таки выполнена. По результатам коронароангиографии: сбалансированный тип кровоснабжения, зеркальное расположение сердца. Ствол левой КА: без ангиографически значимых стенозов. В среднем сегменте передней нисходящей артерии определяется стеноз 80%, далее — артерия хронически окклюзирована, постокклюзионные отделы плохо контрастируются по внутрисистемным коллатералям и хорошо по межсистемным. В дистальном сегменте огибающей артерии — стеноз 30%. Крупная ветвь тупого края (ВТК) в проксимальной трети окклюзирована, с рентгенологическими признаками тромботических масс, постокклюзионные отделы не контрастируются по внутрисистемным и межсистемным коллатералям. В среднем сегменте правой КА определяется стеноз 40%, далее — артерия хронически окклюзирована, постокклюзионные отделы плохо контрастируются по внутрисистемным коллатералям и хорошо — по межсистемным.

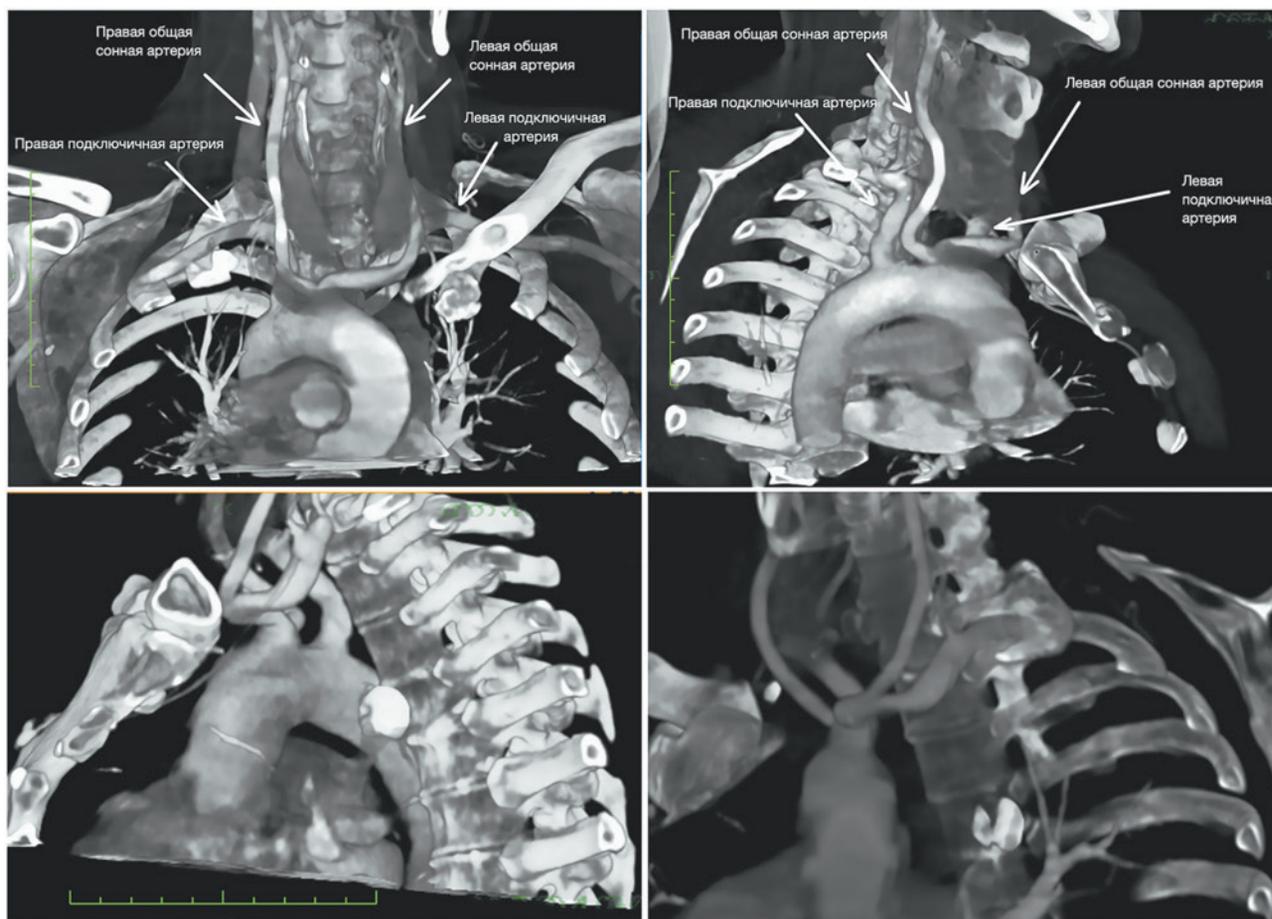


Рис. 3 МСКТ-аортография пациента.
Примечание: МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография.

С учетом данных объективного исследования, результатов ЭКГ и ЭхоКГ, пациенту была выполнена реканализация ВТК с последующей имплантацией в пораженный участок коронарного стента с лекарственным покрытием $2,75 \times 18$ мм под давлением 14 атм. При контрольной ангиографии аппозиция стента полная, в зоне стентирования ВТК без остаточных стенозов, кровотоки ТИМБ 3 (Thrombolysis In Myocardial Infarction) (рисунок 2). На контрольной ЭКГ в отделении реанимации отмечается резолуция сегмента ST. В послеоперационном периоде положительная динамика, болевой синдром купирован.

Выбор проекций для коронароангиографии соответствовал зеркальным расположениям привычных в интервенционной кардиологии проекций. Важно подчеркнуть, что для пациентов с изолированной декстрокардией и пациентов с частичным зеркальным расположением внутренних органов может потребоваться подбор нестандартных проекций и ангиуляций. Перед выпиской пациенту была выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ)-аортография грудного отдела с контрастированием, по результатам которой у него обнаружена аномалия дуги аорты: общее отхожде-

ние брахиоцефального ствола и левой общей сонной артерии, также в некоторых источниках ошибочно называемый "бычьей дугой аорты" (рисунок 3) [6-8]. Схема ветвления дуги аорты человека обычно состоит из трех артерий: брахиоцефального ствола, левой общей сонной артерии и левой подключичной артерии. Этот "классический" вариант ветвления дуги аорты в популяции встречается в 74-89,4% случаев [7]. Также возможно общее отхождение левой общей сонной артерии от брахиоцефального ствола, образующее бифуркацию, и отхождение одним стволом правой подключичной артерии, правой общей сонной артерии и левой общей сонной, образующее трифуркацию (правый двойной сонно-подключичный ствол). Эти два варианта являются второй типичной схемой ветвления дуги аорты с частотой от 7,2 до 21% [7]. Истинной "бычьей дугой аорты" можно назвать отхождение всех трех артерий от дуги аорты общим стволом, частота встречаемости данной аномалии составляет <1% [6, 7] (рисунок 4). Упоминаний в литературе о частоте встречаемости отхождения левой общей сонной артерии от брахиоцефального ствола у пациентов с декстрокардией найти не удалось.

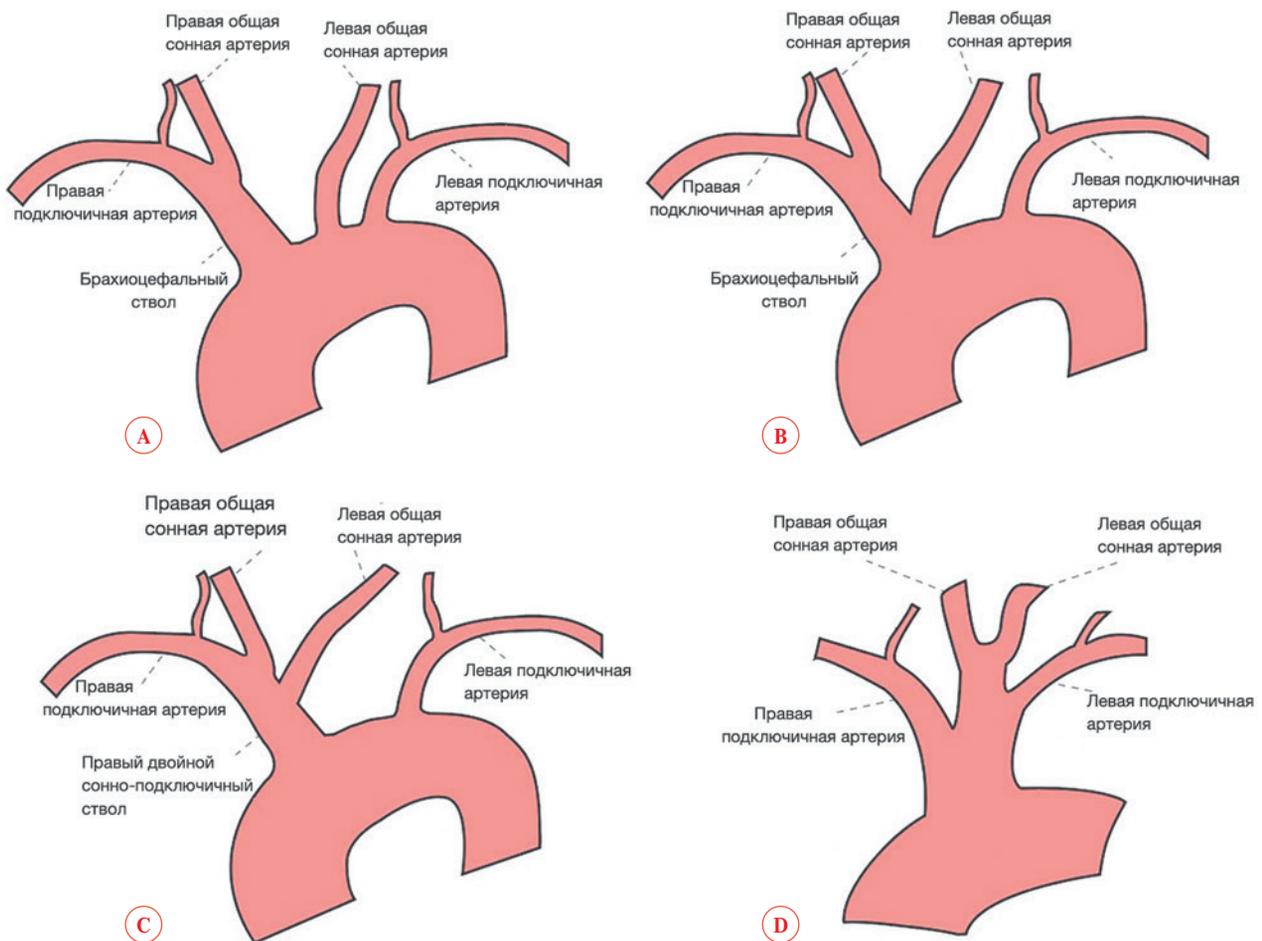


Рис. 4 Вариантная анатомия ветвей дуги аорты: А — обычный вариант ветвления дуги аорты; В — общее отхождение брахиоцефального ствола и левой общей сонной артерии с образованием бифуркации; С — отхождение одним стволом правой подключичной артерии, правой общей сонной артерии и левой общей сонной с образованием трифуркации (правый двойной сонно-подключичный ствол); D — "истинная бычья дуга аорты". Адаптировано из [13].

Обсуждение

Ишемическая болезнь сердца по-прежнему остается ведущей причиной смерти во всех популяциях. В свою очередь, экстренное выполнение ЧКВ является "золотым стандартом" лечения пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпСТ) [9]. Задержка своевременной реперфузионной терапии оказывается ключевой проблемой в лечении данной когорты больных. В исследовании FITT-STEMI (Feedback Intervention and Treatment Times in ST — Elevation Myocardial Infarction) отмечается значимое влияние времени задержки реперфузии на смертность, особенно у пациентов с ИМпСТ, осложненным внебольничной остановкой сердца или кардиогенным шоком. По статистике при шоке без внебольничной остановки сердца каждые 10 мин задержки из промежутка 60-180 мин от первого контакта с медработником приводят к дополнительным 3,3 смертельным исходам на каждые 100 пациентов, подвергшихся ЧКВ, и при внебольничной остановке сердца без кардиогенного шока — к 1,3 дополнительным смертельным исходам. У ста-

бильных пациентов с ИМпСТ задержки по времени были менее значимы (0,3 дополнительные смерти на 100 пациентов, подвергшихся ЧКВ за каждые 10 мин задержки в период 60-180 мин от первого контакта с медработником) [10]. Следует упомянуть, что катетеризация КА у пациентов с декстрокардией представляет более длительный и технически сложный процесс по сравнению с больными с привычной анатомией [5, 11]. В связи с этим задержка реперфузии инфаркт-зависимой артерии при ИМпСТ за счет длительного заведения инструментария и катетеризации КА при нестандартной анатомии артериального русла приводит к увеличению риска смертельного исхода и ухудшению прогноза.

Заключение

У пациентов с декстрокардией аномалии сосудистой анатомии могут встречаться чаще и нередко иметь сочетанный характер, что наряду с другими сложностями диагностики коронарной патологии в данной группе больных значительно ухудшает прогноз их лечения. Таким образом, во время экстренного

ЧКВ при ИМпСТ пациентам с декстрокардией или другими формами аномалий расположения внутренних органов и магистральных сосудов без наличия подтвержденной ранее коронарной анатомии, следует рассмотреть вариант рутинного первоочередного доступа через общую бедренную артерию с целью сокращения времени на катетеризацию КА, что, в свою очередь, сократит время на реперфузию инфаркт-зависимой артерии, снизит риски осложнений и благоприятно скажется на прогнозе.

Прогноз для пациента

Больной был выписан в удовлетворительном состоянии. В среднем, летальность в группе паци-

ентов с ИМпСТ, подвергшихся успешному ЧКВ в течение 30 дней, составляет 4,3%, в течение первого года после ЧКВ достигает 7,3% [12]. Прогноз пациентов с декстрокардией, перенесших ИМпСТ и подвергшихся ЧКВ, в литературе не описан.

Информированное согласие

Пациент подписал письменное информированное согласие на публикацию клинического случая.

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

Литература/References

1. Valgimigli M, Gagnor A, Calabró P et al. MATRIX Investigators. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet*. 2015;385(9986):2465-76. doi:10.1016/S0140-6736(15)60292-6.
2. Levin M. Left-right asymmetry in embryonic development: a comprehensive review. *Mech Dev*. 2005;122(1):3-25. doi:10.1016/j.mod.2004.08.006.
3. Blinova VV, Bogdanova TM, Kanshina AS, et al. Dextrocardia as a cardiac development abnormality. *Practical medicine*. 2022;20(3):28-33. (In Russ.) Блинова В.В., Богданова Т.М., Каньшина А.С. и др. Декстрокардия — аномалия развития сердца. *Практическая медицина*. 2022;20(3):28-33. doi:10.32000/2072-1757-2022-3-28-33.
4. Rathore A, Gowda Somashekar CM, Sadananda KS, et al. Acute myocardial infarction in dextrocardia — A diagnostic and therapeutic challenge. Can dextrocardia be a risk factor? *J Cardiol Cases*. 2017;17(2):48-51. doi:10.1016/j.jccase.2017.09.003.
5. Tat KK, Said A, Yee OY, et al. ST-Elevation Myocardial Infarction in Situs Inversus Dextrocardia: A Case Report. *ASEAN Heart J*. 2016;24(1):10. doi:10.7603/s40602-016-0010-7.
6. Layton KF, Kallmes DF, Cloft HJ, et al. Bovine aortic arch variant in humans: clarification of a common misnomer. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27(7):1541-2.
7. Clerici G, Giulietti E, Babucci G, et al. Bovine aortic arch: clinical significance and hemodynamic evaluation. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(18):2381-7. doi:10.1080/14767058.2017.1342807.
8. Shadanov AA, Sirota DA, Bergen TA, et al. Anatomical variability in the structure of the arch and thoracic aorta and its effect on the pathological conditions of the aorta. *Circulatory pathology and cardiac surgery*. 2020;24(4):72-82. (In Russ.) Шаданов А.А., Сирота Д.А., Берген Т.А. и др. Анатомическая вариабельность строения дуги и грудного отдела аорты и ее влияние на патологические состояния аорты. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020;24(4):72-82. doi:10.21688/1681-3472-2020-4-72-82.
9. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
10. Scholz KH, Maier SKG, Maier LS, et al. Impact of treatment delay on mortality in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients presenting with and without haemodynamic instability: results from the German prospective, multicentre FITT-STEMI trial. *Eur Heart J*. 2018;39(13):1065-74. doi:10.1093/eurheartj/ehy004.
11. Munawar M, Hartono B, Iskandarsyah K, et al. Successful percutaneous coronary intervention for chronic total occlusion of right coronary artery in patient with dextrocardia. *Cardiovaasc Interv Ther*. 2013;28:303-6. doi:10.1186/s12872-017-0712-1.
12. Doost Hosseiny A, Moloi S, Chandrasekhar J, et al. Mortality pattern and cause of death in a long-term follow-up of patients with STEMI treated with primary PCI. *Open Heart*. 2016;3(1):e000405. doi:10.1136/openhrt-2016-000405.
13. Goldsher YW, Salem Y, Weisz B, et al. Bovine aortic arch: Prevalence in human fetuses. *J Clin Ultrasound*. 2020;48(4):198-203. doi:10.1002/jcu.22800.

Использование стратегии JET+PCB в лечении окклюзии поверхностной бедренной артерии. Клинический случай

Шукуров Ф. Б., Руденко Б. А., Фещенко Д. А., Васильев Д. К., Кузуб А. А., Талиуридзе М. Т.

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

Хроническая ишемия нижних конечностей (ХИНК) получает все более широкое распространение среди пациентов во всем мире. Это коморбидное состояние, которое сопровождается хроническим болевым синдромом, возможным наличием трофических язв и гангрены, а также снижением качества жизни. Несмотря на хронический характер ишемии, отсутствие лечения сопровождается высокой частотой ампутации конечности и смерти. Доказано, что у пациентов, имеющих атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей, возрастает риск сердечно-сосудистых событий и кардиоваскулярной смерти. Данная публикация предлагает рассмотреть тактику малоинвазивной интервенционной реваскуляризации артериального бассейна у пациентки 63 лет с синдромом перемежающейся хромоты, хронической ишемией нижних конечностей III стадии, имеющей в анамнезе стентирование поверхностных бедренных артерий (ПБА) с обеих сторон. На контрольной ангиографии нижних конечностей визуализируются окклюзии и тромбоз ПБА с двух сторон. Учитывая рестеноз ранее имплантированного стента, было принято решение применить стратегию JET+PCB: первым этапом выполняется ротационная атерэктомия с последующей ангиопластикой ПБА баллонным катетером с лекарственным покрытием. Правильный выбор метода малоинвазивного хирургического лечения в сочетании с комплексом как немедикаментозных методов

(отказ от курения, тренировочная ходьба), так и медикаментозных методов позволили вернуть жизнеспособность и сохранить нижнюю конечность без негативных последствий для здоровья пациентки.

Ключевые слова: хроническая ишемия нижних конечностей, ротационная атерэктомия, баллон с лекарственным покрытием, стентирование, Jetstream, PCB.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 11/05-2023

Рецензия получена 19/05-2023

Принята к публикации 23/06-2023



Для цитирования: Шукуров Ф. Б., Руденко Б. А., Фещенко Д. А., Васильев Д. К., Кузуб А. А., Талиуридзе М. Т. Использование стратегии JET+PCB в лечении окклюзии поверхностной бедренной артерии. Клинический случай. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(7):3593. doi:10.15829/1728-8800-2023-3593. EDN SVZIBM

JET+PCB strategy in the treatment of superficial femoral artery occlusion: a case report

Shukurov F. B., Rudenko B. A., Feshchenko D. A., Vasiliev D. K., Kuzub A. A., Taliuridze M. T.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Critical limb ischemia (CLI) is becoming more and more common among patients worldwide. This is a comorbid condition, which is accompanied by chronic pain, sometimes trophic ulcers and gangrene, as well as a decrease in the quality of life. Despite the chronic nature of ischemia, the absence of treatment is accompanied by a high incidence of limb amputation and death. Patients with lower limb atherosclerosis had the higher risk of cardiovascular events and death. This publication proposes to consider minimally invasive interventional arterial revascularization in a 63-year-old patient with intermittent claudication, stage III critical limb ischemia, with a history of bilateral superficial femoral artery (SFA) stenting. Control lower limb angiography showed bilateral SFA occlusion and thrombosis. Taking into account the restenosis of the previously implanted stent, JET+PCB strategy was considered: first

stage — rotational atherectomy followed by SFA angioplasty with a drug-eluting balloon catheter. The correct choice of minimally invasive surgery method in combination with non-pharmacological (smoking cessation, training walking) and pharmacological methods made it possible to restore viability and preserve the lower limb without negative consequences for the patient's health.

Keywords: critical limb ischemia, rotational atherectomy, drug-eluting balloon, stenting, Jetstream, PCB.

Relationships and Activities: none.

Shukurov F. B. ORCID: 0000-0001-7307-1502, Rudenko B. A. ORCID: 0000-0003-0346-9069, Feshchenko D. A. ORCID: 0000-0003-3851-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: tali9800@mail.ru

[Шукуров Ф. Б. — врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-7307-1502, Руденко Б. А. — д.м.н., врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, руководитель отдела инновационных методов профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-0346-9069, Фещенко Д. А. — врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, зав. операционным блоком, ORCID: 0000-0003-3851-4544, Васильев Д. К. — врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-2602-5006, Кузуб А. А. — м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-7727-3942, Талиуридзе М. Т.* — клинический ординатор, ORCID: 0000-0002-5341-6275].

4544, Vasiliev D. K. ORCID: 0000-0003-2602-5006, Kuzub A. A. ORCID: 0000-0002-7727-3942, Taliuridze M. T.* ORCID: 0000-0002-5341-6275.

*Corresponding author: dr.vardanyan@bk.ru

Received: 11/05-2023

Revision Received: 19/05-2023

Accepted: 23/06-2023

For citation: For citation: Shukurov F. B., Rudenko B. A., Feshchenko D. A., Vasiliev D. K., Kuzub A. A., Taliuridze M. T. JET+PCB strategy in the treatment of superficial femoral artery occlusion: a case report. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(7):3593. doi:10.15829/1728-8800-2023-3593. EDN SVZIBM

АД — артериальное давление, ДБХ — дистанция безболевого ходьбы, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОВ — огибающая ветвь, ПБА — поверхностная бедренная артерия, ПБС — подвздошно-бедренный сегмент, СД — сахарный диабет, ТБКА — транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика, ХИНК — хроническая ишемия нижних конечностей, ХС — холестерин, JET — Jetstream, PCB — баллон с лекарственным покрытием, РТА — баллонный катетер.

Ключевые моменты

- Использование стратегии JET+PCB предпочтительнее применять при стено-окклюзирующих поражениях поверхностных бедренных артерий.
- Выбор стратегии JET+PCB в эндоваскулярной интервенции играет важную роль в предотвращении перипроцедуральных осложнений и достижении хорошего отдаленного результата.
- Данный клинический случай демонстрирует важность выбора тактики эндоваскулярного лечения в зависимости от клинических и анатомических особенностей пациента.

Key messages

- JET+PCB strategy is preferable for steno-occlusive lesions of the superficial femoral arteries.
- JET+PCB strategy plays an important role in preventing periprocedural complications and achieving a good long-term outcome.
- This case report demonstrates the importance of choosing the endovascular treatment strategy depending on the clinical and anatomical features of the patient.

Введение

На сегодняшний день хроническая ишемия нижних конечностей (ХИНК) составляет >20% всех видов сердечно-сосудистых заболеваний, что соответствует 2-3% общей численности населения [1]. Всем пациентам с ишемией нижних конечностей рекомендовано назначение оптимальной медикаментозной терапии для коррекции модифицируемых факторов риска [2].

Эффективность стандартной консервативной сосудистой терапии при лечении ХИНК IIb стадии и выше по классификации Покровского-Фонтейна высока в плане сохранения ишемизированной конечности. Риск ампутации и летальных исходов в таком случае снижается на 10% в сроки до 5 лет [3]. Но это лечение не позволяет улучшить качество жизни пациентов, т.к. не приводит к значимому увеличению дистанции безболевого ходьбы (ДБХ), от которой зависит активность больных и возможность самообслуживания. Несмотря на то, что ХИНК с ДБХ <200 м не является абсолютным показанием к реконструктивным операциям, для многих пациентов качество жизни с ДБХ <200 м является неприемлемым и решение о выборе стратегии реваскуляризации пораженных артерий принимается не только на основе заключения врачебного консилиума и стратификации риска, но и с учетом желания пациента. В связи с этим главной задачей стремительно развивающейся эндоваскулярной хирургии периферических интервенций является оптимизация реваску-

ляризации бедренно-подколенного артериального сегмента и достижение хорошего отдаленного результата лечения ХИНК.

Разработка и внедрение систем эндоваскулярной ротационной атерэктомии в сочетании с применением технологий с лекарственным покрытием являются перспективной стратегией для обеспечения хорошего отдаленного прогноза для пациентов с ХИНК. Так, в рандомизированном исследовании JET-RANGER (JETstream Atherectomy Followed by RANGER Paclitaxel-Coated Balloons versus Balloon Angioplasty Followed by Paclitaxel-Coated Balloons: JET-RANGER Study), проводившемся в 11 клиниках США, было продемонстрировано превосходство JET+PCB стратегии — Jetstream (JET) в сочетании с использованием баллона с лекарственным покрытием (PCB), по сравнению с ангиопластикой традиционным баллонным катетером (РТА) с последующим использованием PCB для лечения заболеваний артерий нижних конечностей [4]. Общий коэффициент стентирования составил 17% — 0% при JET+PCB и 50% при РТА+PCB ($p < 0,0001$). Для оценки метода реваскуляризации без последующего стентирования был проведен анализ выживаемости по Каплан-Мейеру. Отсутствие необходимости последующего стентирования на протяжении 1 года составило 100 и 43,8% для JET+PCB по сравнению с РТА+PCB ($p < 0,0001$).

Целью настоящей статьи стала демонстрация клинического примера использования JET+PCB

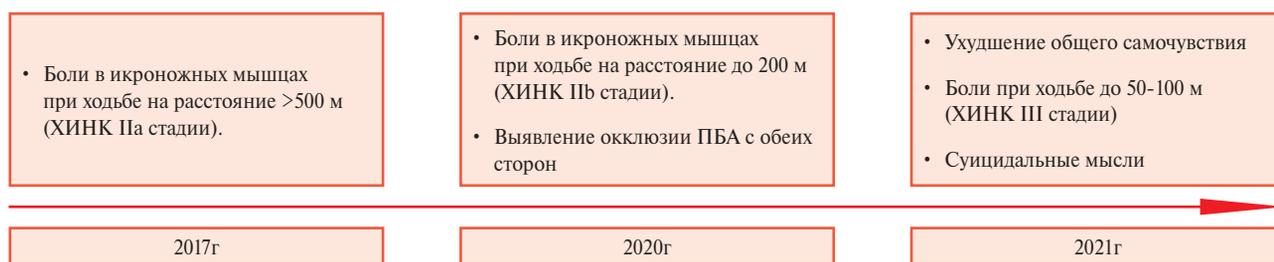


Рис. 1 Хронология состояния и клинические проявления пациентки.

стратегии в лечении пациентки с рецидивирующими окклюзиями поверхностной бедренной артерии (ПБА) с обеих сторон и прогрессирующей ХИНК.

Клинический случай

Информация о пациенте

Пациентка П., 63 года, длительное время болевает артериальной гипертензией с максимальными цифрами артериального давления (АД) до 220/120 мм рт.ст. На фоне антигипертензивной терапии достигнуты целевые значения АД. Из анамнеза известно, что с 2010г болевает сахарным диабетом (СД) 2 типа. Курит 42 года по ~10-12 сигарет/сут. С 2017г отмечает появление болей в икрожных мышцах прогрессирующего характера (ДБХ к 2020г достигла 200 м). На дуплексном сканировании артерий нижних конечностей от 07.2020г была выявлена окклюзия поверхностной бедренной артерии справа и слева. Планово была госпитализирована в сентябре 2020г. Женщине была проведена успешная реваскуляризация сначала левой ПБА, а затем через месяц стентирование правой ПБА. Операционный и ранний послеоперационный периоды протекали без осложнений. Пациентка была выписана с рекомендациями продолжить назначенную лекарственную терапию, а именно: ацетилсалициловая кислота, тикагрелол, бисопролол, валсартан, амлодипин, эплеренон, глимепирид, аторвастатин.

До лета 2021г чувствовала себя удовлетворительно. Осенью этого же года стала отмечать появление болей в мышцах нижних конечностей, которые возникали при ходьбе до 50-100 м с постепенным прогрессированием (рисунок 1). Боли стали усиливаться и ухудшать качество жизни пациентки. Женщина перестала выходить на улицу в связи с проживанием на 5 этаже и отсутствием лифта, передвигаться по квартире в случае ненадобности, стала проводить большую часть времени в положении лежа или сидя. Новый образ жизни отягощал общее самочувствие пациентки, ее эмоциональное состояние и навел на суицидальные мысли. Все это можно связать с протяженным стенозом.

В январе 2022г было проведено дуплексное сканирование артерий нижних конечностей, по данным которого выявлена окклюзия в стентах

справа и слева. Раннему рестенозу могло способствовать исходное протяженное окклюзирующее поражение ПБА с двух сторон (поражение >15 мм). Пациентка отказалась от консультации с сосудистыми хирургами по причине страха и негативного опыта наркоза, вызванного неудачной операцией у родственника, в связи с чем она была проконсультирована эндоваскулярным хирургом кардиологического центра для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения и методе реваскуляризации артерий нижних конечностей.

Женщина была госпитализирована в клинику 01.2022г с жалобами на боли в нижних конечностях при минимальной физической нагрузке и ходьбе на расстоянии до 100 м, купирующиеся в покое.

Результаты физикального осмотра:

При физикальном осмотре кожные покровы обычной окраски и влажности. Лимфатические узлы не увеличены. Пульсация на лучевых и бедренных артериях в типичных местах сохранена, определялась слабая пульсация на подколенных артериях с обеих сторон, отсутствовала пульсация на артериях стопы с обеих сторон. Семейный анамнез: не отягощен.

Предварительный диагноз:

Основное заболевание:

Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей. Синдром перемежающейся хромоты. ХИНК IIb стадии. Операция транслуминальной баллонной коронарной ангиопластики (ТБКА) со стентированием левого подвздошно-бедренного сегмента (ПБС) от 24.09.2020г. Механическая реканализация ТБКА со стентированием правой ПБА от 28.10.2020г. Окклюзия и тромбоз с рестенозом стентов ПБА с обеих сторон.

Сочетанное заболевание:

Ишемическая болезнь сердца: постинфарктный кардиосклероз (инфаркт миокарда от 07.2020г). Операция ТБКА со стентированием огибающей ветви (ОВ) и правой коронарной артерии от 03.2020г. Операция ТБКА со стентированием ОВ от 07.2020г.

Фоновые заболевания:

Гипертоническая болезнь III стадии, достигнуты целевые значения АД. Риск сердечно-сосудистых осложнений IV. Атеросклероз аорты, брахиоцефальных, коронарных, подвздошно-бедренных артерий.



Рис. 2 А, Б — окклюзия в стенте в правой ПБА, В, Г — заполнение артерий голени по коллатералиям.

Дислипидемия. СД 2 типа субкомпенсированный. Диабетическая ангиопатия. Нефропатия.

Сопутствующие заболевания:

Хронический гастродуоденит, ремиссия. Варикозная болезнь. Хроническая венозная недостаточность 0 ст. Дорсопатия. Дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника.

Временная шкала

Хронология состояния и клинические проявления пациента П. представлены на рисунке 1.

Диагностическая оценка

По данным дуплексного сканирования артерий нижних конечностей от 17.01.2022г выявлена окклюзия ПБС справа и слева (тромбоз стентов с обеих сторон).

По данным ультразвукового исследования брахиоцефальных сосудов: стеноз устья подключичной артерии на 25-30%, общей сонной артерии справа на 25-30%, слева на 50-55%, каротидной бифуркации справа на 40-45%, слева на 45-50%. Сосудистая геометрия значимо не изменена.

В биохимическом анализе крови: уровень общего холестерина (ХС) — 3,60 ммоль/л, ХС липопротеинов очень низкой плотности — 1,24 ммоль/л, ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) — 1,64 ммоль/л, ХС липопротеинов высокой плотности — 0,72 ммоль/л, триглицеридов — 2,71 ммоль/л, коэффициент атерогенности — 4,0.

В общем анализе мочи и крови без значимых отклонений.

В коагулограмме: D-димер — 323,3 нг/мл, международное нормализованное отношение — 0,99, активированное частичное тромбопластиновое время — 29,9 сек.

Клинический диагноз

Основное заболевание:

ХИНК III стадии по Покровскому. Синдром перемежающейся хромоты. Операция ангиопластики и стентирования левого ПБС самораскрывающимся стентом 6×120 мм от 24.09.2020г. Операция ангиопластики и стентирования правой ПБА двумя самораскрывающимися стентами 6×120 мм и 8×120 мм от 28.10.2020г.

Сочетанное заболевание:

Ишемическая болезнь сердца. Постинфарктный кардиосклероз (инфаркт миокарда от 16.07.2020г). Операция ТБКА и стентирование правой коронарной артерии (стент 2,75×20 мм), ОВ ЛКА (стенты 2,5×16 мм, 2,5×12 мм) от 10.03.2020г. Операция ТБКА и стентирование ОВ стентом 2,75×25 мм от 16.07.2020г.

Фоновые заболевания:

Атеросклероз аорты, коронарных артерий, экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий, артерий нижних конечностей. Гиперлипидемия IIb типа. Гипертоническая болезнь III стадии, достигнуты целевые значения АД, риск сердечно-сосудистых осложнений — 4 (очень высокий). СД 2 типа, целевой уровень гликированного гемоглобина <7,5%.

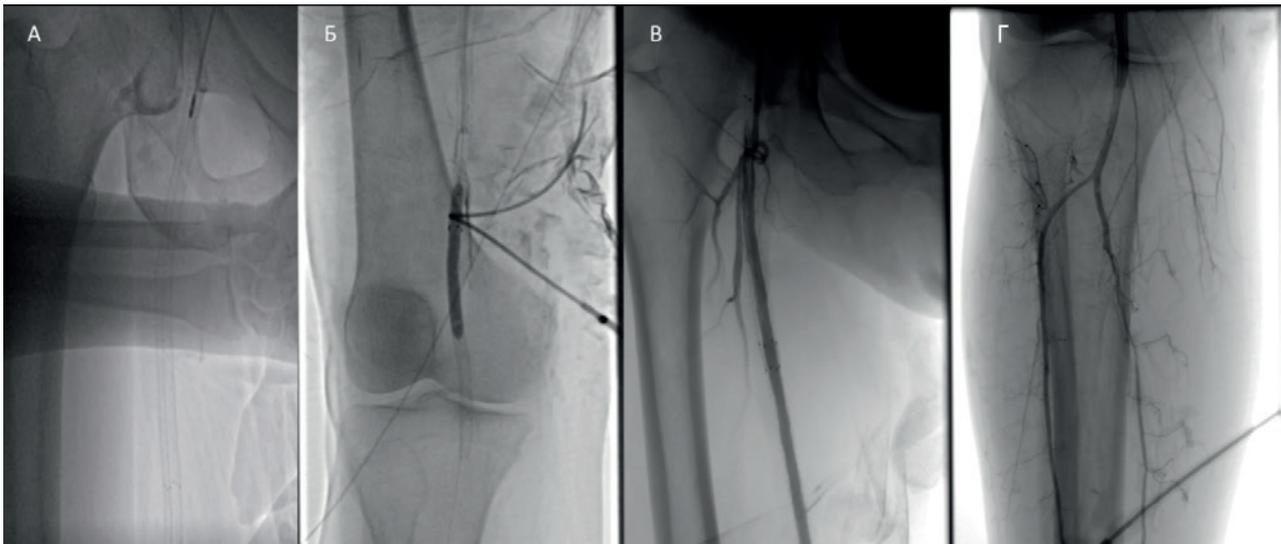


Рис. 3 А — система атерэктомии Jetstream, Б — дилатация баллоном с лекарственным покрытием, В — результат реваскуляризации правого ПБА, Г — заполнение артерий голени.

Осложнение основного заболевания:

Нарушение проводимости сердца: полная блокада левой ножки пучка Гиса. Нефропатия смешанного генеза. Хроническая болезнь почек IIIa стадии (скорость клубочковой фильтрации 55 мл/мин/1,73 м² СКД-ЕР1).

Сопутствующие заболевания:

Цереброваскулярная болезнь. Хроническая ишемия головного мозга. Варикозная болезнь вен нижних конечностей. Посттромбофлебитический синдром. ХВН 0-1 ст. Дорсопатия. Дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника. Артроз акромиально-ключичных и плечевых суставов II ст. по Kellgren, синовит плечевых суставов. Двусторонний коксартроз III ст. по Kellgren. Артроз крестцово-подвздошных сочленений.

Медицинские вмешательства

Учитывая более выраженную клиническую картину ХИНК справа, было принято решение первым этапом провести реваскуляризацию ПБА справа. Анестезиологическое пособие в объеме местного обезболивания. Первоначально под контролем ультразвукового исследования был выполнен доступ к общей бедренной артерии слева, установлен интродьюсер размером 6Fr. Выполнена контрольная ангиограмма с целью визуализации окклюзии в стентах правой и левой ПБА (рисунки 2, 4). Периферический проводник проведен за зону окклюзии в дистальный отдел. Было выполнено 4 цикла эндоваскулярной ротационной атерэктомии катетером Jetstream XC 2,4/3,4 мм (рисунок 3 А). Затем в области остаточного стеноза была выполнена пролонгированная баллонная ангиопластика баллоном с лекарственным покрытием 6×150 мм инфляцией 6 атм экспозицией 5 мин (рисунок 3 Б). На контрольной съемке полное раскрытие ранее имплантированного стента без признаков диссекции и оста-

точного стеноза на протяжении всей ПБА с хорошим контрастированием артерий голени (рисунок 3 В, Г).

После проведенного эндоваскулярного вмешательства эпизоды болей в покое в ночное время справа регрессировали, клиника ХИНК III стадии слева сохраняется. Учитывая окклюзию левого ПБС, пациентке было рекомендовано эндоваскулярное вмешательство ПБС слева вторым этапом в плановом порядке.

Через 2 мес. была проведена реваскуляризация окклюзии в стенке в левой ПБА. Ход операции идентичен лечению ХИНК справа. Катетером Jetstream XC 2,4/3,4 мм было выполнено 5 циклов эндоваскулярной ротационной атерэктомии (рисунок 5 А). Для нанесения лекарственного вещества был использован РСВ размером 6×120 мм инфляцией до 8 атм (рисунок 5 Б). На контрольной съемке стент полностью раскрыт, признаков диссекции и остаточного стеноза нет (рисунок 5 В, Г).

В результате применения стратегии JET+PCV был получен хороший непосредственный ангиографический результат, в обоих случаях имплантации дополнительных стентов не потребовалась.

Операционный и ранний послеоперационный период протекали без особенностей.

Динамика и исходы

Даны рекомендации о модификации образа жизни, особенностях и пользе тренировочной ходьбы, согласно исследованию Hageman D, et al. (2018). Пациентам, имеющим в анамнезе стентирование артерий нижних конечностей с высоким риском тромбоза стента или рестеноза, рекомендована тройная антитромботическая терапия на срок до 3 мес. [5]. Пациентка была выписана на терапии ацетилсалициловой кислотой 75 мг/сут. + клопидогрел 75 мг/сут. + ривароксабан 2,5 мг 2 раза/сут. на срок 3 мес. с по-



Рис. 4 А, Б — окклюзия в стенке в левой ПБА, В — заполнение подколенной артерии по межсистемным коллатералям, Г — заполнение артерий голени по коллатералям.



Рис. 5 А — система атерэктомии Jetstream, Б — дилатация баллоном с лекарственным покрытием, В — результат реваскуляризации левого ПБА, Г — заполнение артерий голени.

следующим переходом на двойную антитромботическую терапию (ацетилсалициловая кислота 75 мг/сут. + ривароксабан 2,5 мг 2 раза/сут.). Поскольку целевые значения ХС ЛНП не достигнуты (1,64 ммоль/л), была увеличена доза статинов (розувастатин до 40 мг/сут.). В ближайшем послеоперационном периоде (3 мес.) и отдаленном операционном периоде (12 мес.) ухудшения состояния не наблюдалось. При плановом визите в апреле 2023г пациентка жалоб не предъявляет. В результате лечения отмечается положительная динамика в виде увеличения дистанции безболевого ходьбы >500 м, определяется наличие пульсации на стопах и отчетливая пульсация в области бедренных артерий. По данным контрольного

дуплексного сканирования артерий нижних конечностей кровотоков магистрального типа на всем протяжении артерий бедра и голени с обеих сторон.

Обсуждение

Выбор стратегии эндоваскулярной реваскуляризации окклюдированного рестеноза является очень важным этапом в лечении ХИНК. Shishehbor МН, et al. (2022) сравнили два рандомизированных исследования, посвященных эндоваскулярному лечению заболеваний артерий нижних конечностей, в которые были включены пациенты, имеющие схожие базовые характеристики атеросклеротического поражения ПБА (диаметр, длина стено-окклюдированного

сегмента) [6]. Исследования были направлены на изучение отдаленных результатов лечения ПБА, первое из которых проводилось с применением баллона с лекарственным покрытием и без последующей имплантации стента (PCB), второе — с имплантацией голометаллического стента (BMS) [6].

Результатом анализа исследований стало превосходство первой тактики лечения над второй. Так, первичная проходимость ПБА через 36 мес. в группе лечения с применением PCB была примерно на 10% выше, чем в группе лечения с имплантацией BMS [6].

Одной из причин рестеноза является медленно развивающаяся гиперплазия неоинтимы. Основная цель антипролиферативных препаратов — создать противовес избыточной пролиферации неоинтимы, происходящей в результате микротравматизации сосуда в сегменте артерии, в котором осуществляется эндоваскулярное вмешательство, и включения каскада воспалительного процесса в стенке сосуда [7]. Хорошо справляется с такой задачей паклитаксел, находящийся на поверхности баллонного катетера. Преимуществом его является высокая липофильность и противовоспалительная активность [7]. Эти свойства обеспечивают долгосрочное пребывание и миграцию препарата в сосудистую стенку, что является важным компонентом в лечении артерий нижних конечностей [7]. Однако в исследовании Fanelli F, et al. (2014) было четко продемонстрировано, что при выраженном кальцинозе ПБА лечение с использованием баллона с лекарственным покрытием приводило только к 50% первичной проходимости и характеризовалось высокими показателями развития окклюзии через 1 год [8]. Был сделан вывод, что для достижения длительного антипролиферативного эффекта требуется глубокое проникновение паклитаксела в медию артерии, но кальцинированное поражение может действовать как физический барьер для беспрепятственного проникновения лекарственного препарата в глубокие слои артерий и его адекватного распределения [8]. Для этого использование ротационной артерэктомии может быть перспективной опцией для увеличения истинного просвета артерии и улучшения проникновения лекарственного препарата.

Преимущество данной методики реваскуляризации заключается в том, что режущий кончик катетера разрушает кальцинированные участки атеросклеротической бляшки на микрочастицы и позволяет восстановить просвет артерии даже при самых плотных поражениях, при этом параллельно происходит аспирация частиц поражения, что минимизирует риск дистальной эмболизации.

Преимущество применения баллонов с лекарственным покрытием было продемонстрировано в рандомизированном исследовании IN.PACT Global, в которое было включено 1535 пациентов.

Средняя длина поражения составила $12,1 \pm 9,5$ см; 18% пациентов имели рестеноз в ранее имплантированном стенте, у 35,5% — стено-окклюзирующее поражение и у 68,7% было первичное протяженное кальцинированное поражение бедренно-подколенного артериального сегмента. Период наблюдения составил 5 лет. Сохранение первичной проходимости артерии составило 77,1%; в течение 5 лет не было зарегистрировано ни одной высокой ампутации целевой нижней конечности [9].

Согласно результатам исследования JET-RANGER, использование ротационной атерэктомии с последующим применением баллона с лекарственным покрытием снижает потребность в последующем стентировании и значительно улучшает отдаленный результат [4].

Восстановление просвета сосудов нижних конечностей с использованием стратегии JET+PCB, а также модификация медикаментозной терапии с учетом анамнеза способствовали улучшению качества жизни пациентки, и показали свою эффективность и хороший отдаленный результат спустя 3 мес., 6 мес. и 1 год.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует успешную повторную реваскуляризацию окклюзий в стентах в ПБА слева и справа с использованием JET+PCB стратегии и показывает хороший ангиографический результат как непосредственно после операции, так и через 12 мес. Выбор адекватного метода малоинвазивного хирургического лечения в сочетании с комплексом немедикаментозных (отказ от курения, тренировочная ходьба) и медикаментозных методов, привели к увеличению ДБХ, что способствовало уменьшению проявлений ХИНК.

Прогноз для пациента

Согласно результатам рандомизированных исследований, приведенных в данной статье, лечение ПБА стратегией JET+PCB обеспечивает более благоприятный прогноз для пациента в вопросе отдаленной проходимости артерии и отсутствии необходимости в последующем стентировании, по сравнению с традиционной стратегией эндоваскулярного лечения, а также обеспечивает улучшение качества жизни пациента ($p < 0,0001$) [4].

Информированное согласие

От пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая, на использование медицинских данных в научных целях (дата подписания 15.03.2023г).

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

Литература/References

1. Katelnitsky II, Muradov AM, Alukhanyan OA. Results of modern methods of restoration of blood flow at a critical ischemia in patients with atherosclerotic lesions of the leg arteries. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2016;(5):76-80. (In Russ.) Кательницкий И.И., Мурадов А.М., Алуханян О.А. Результаты современных методов восстановления кровотока при критической ишемии у больных с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016;(5):76-80 doi:10.25207/1608-6228-2016-5-76-80.
2. 2017 Esc guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(8):164-221. (In Russ.) Рекомендации еок/еосх по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2017. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(8):164-221. doi:10.15829/1560-4071-2018-8-164-221.
3. Bockeria LA, Pokrovsky AV, Akchurin RS, et al. National recommendations for the diagnosis and treatment of diseases of the arteries of the lower extremities. М. 2019. 89 p. (In Russ.) Бокерия Л.А., Покровский А.В., Акчурин Р.С. и др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. М. 2019. 89 с.
4. Shammas NW, Purushottam B, Shammas WJ, et al. JET-RANGER Investigators. Jetstream Atherectomy Followed by Paclitaxel-Coated Balloons versus Balloon Angioplasty Followed by Paclitaxel-Coated Balloons: Twelve-Month Exploratory Results of the Prospective Randomized JET-RANGER Study. *Vasc Health Risk Manag*. 2022;18:603-15. doi:10.2147/VHRM.S371177.
5. Aboyans V, Bauersachs R, Mazzolai L, et al. Antithrombotic therapies in aortic and peripheral arterial diseases in 2021: a consensus document from the ESC working group on aorta and peripheral vascular diseases, the ESC working group on thrombosis, and the ESC working group on cardiovascular pharmacotherapy. *Eur Heart J*. 2021;42(39):4013-24. doi:10.1093/eurheartj/ehab390.
6. Shishehbor MH, Scheinert D, Jain A, et al. Comparison of drug-coated balloons vs bare-metal stents in patients with femoropopliteal arterial disease. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(3):237-49. doi:10.1016/j.jacc.2022.10.016.
7. Shumakov DV, Shekhyan GG, Zybin DI, et al. In-stent restenosis: symptoms, hemodynamic signs, pathogenesis and treatment. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(1):20-7. (In Russ.) Шумаков Д.В., Шехян Г.Г., Зыбин Д.И. и др. Рестеноз стента: клиника, гемодинамические проявления, механизмы развития и возможности коррекции. *Кардиологический вестник*. 2021;16(1):20-7. doi:10.17116/Cardiobulletin20211601120.
8. Fanelli F, Cannavale A, Gazzetti M, et al. Calcium burden assessment and impact on drug-eluting balloons in peripheral arterial disease. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014;37(4):898-907. doi:10.1007/s00270-014-0904-3.
9. Zeller T, Brodmann M, Ansel GM, et al. Paclitaxel-coated balloons for femoropopliteal peripheral arterial disease: final five-year results of the IN. PACT Global Study. *EuroIntervention*. 2022;18(11):e940-8. doi:10.4244/EIJ-D-21-01098.

Результаты пилотного клинического исследования безопасности и эффективности оригинального антитромбоцитарного препарата из группы ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов при остром коронарном синдроме

Лукьянов С. В.¹, Глухов Ю. Ф.¹, Тавлуева Е. В.^{2,7}, Танхилевич Б. М.³, Затейщиков Д. А.⁴, Хлевчук Т. В.^{5,8}, Бондарева И. Б.⁶

¹ООО "Компания "ЭЛТА". Москва; ²ГБУЗ "Городская клиническая больница им. Ф. И. Иноземцева ДЗМ". Москва; ³ГБУЗ "Городская клиническая больница им. С. П. Боткина ДЗМ". Москва; ⁴ГБУЗ "Городская клиническая больница № 29 им. Н. Э. Баумана ДЗМ". Москва; ⁵ГБУЗ "Городская клиническая больница им. А. К. Ерамишанцева ДЗМ". Москва; ⁶ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы". Москва; ⁷ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ⁸ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

Цель. Изучение безопасности и эффективности препарата Ангипур при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST (ОКСпST) и чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластике (ЧТКАП) высокого риска в сравнении с эптифибатином.

Материал и методы. В исследовании участвовало 157 пациентов с ОКСпST. К ЧТКАП высокого риска относились массивный или тотальный тромбоз коронарной артерии, феномен no-reflow/slow-reflow, острый тромбоз стента. 55 человек получали Ангипур в дозе 0,72 мг/кг, 52 — в дозе 0,40 мг/кг, 50 — получали эптифибатид (Интегрилин). Проведены клинические и лабораторные исследования, электрокардиография (ЭКГ), коронароангиография.

Результаты. По критериям "Частота и тяжесть геморрагических осложнений, включая геморрагический инсульт", "Частота, тяжесть, серьезность других нежелательных явлений" различий по безопасности Ангипура в дозах 0,40 и 0,72 мг/кг и эптифибатида не выявлено. Жалобы, клинические симптомы, показатели жизненно важных функций, общего и биохимического анализов крови, коагулограммы, ЭКГ у пациентов разных групп были сходными и имели однонаправленную динамику. Применение Ангипура или эптифибатида считалось эффективным, если в течение 30 сут. не наблюдалось неблагоприятных исходов заболевания (смерть, повторное острое ишемическое событие, необходимость срочной повторной реваскуляризации). Летальных исходов не было. В каждой группе зарегистрировано по одному повторному острому ишемическому событию. В группах пациентов, получавших Ангипур в дозе 0,40 мг/кг и получавших э-

птифибатид, по одному разу потребовалась срочная повторная реваскуляризация.

Заключение. Ангипур и эптифибатид обладают сходной безопасностью и эффективностью.

Ключевые слова: Ангипур, эптифибатид, коронароангиопластика.

Отношения и деятельность. Исследование проведено при финансовой поддержке ООО "Компания "ЭЛТА". Лукьянов С. В., Глухов Ю. Ф. являются сотрудниками ООО "Компания "ЭЛТА". Остальные авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Поступила 14/04-2023

Рецензия получена 03/05-2023

Принята к публикации 21/06-2023



Для цитирования: Лукьянов С. В., Глухов Ю. Ф., Тавлуева Е. В., Танхилевич Б. М., Затейщиков Д. А., Хлевчук Т. В., Бондарева И. Б. Результаты пилотного клинического исследования безопасности и эффективности оригинального антитромбоцитарного препарата из группы ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов при остром коронарном синдроме. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(7):3573. doi:10.15829/1728-8800-2023-3573. EDN LPEYHH

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: sv_lukianov@mail.ru

[Лукьянов С. В.* — д.м.н., зам. генерального директора по медико-фармацевтическим разработкам, ORCID: 0000-0002-6004-5791, Глухов Ю. Ф. — генеральный директор, ORCID: 0000-0002-1266-6040, Тавлуева Е. В. — руководитель регионального сосудистого центра, д.м.н., профессор кафедры кардиологии, в.н.с. отдела изучения патогенетических аспектов физиологического и патологического старения, ORCID: 0000-0002-6796-212X, Танхилевич Б. М. — к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог центра анестезиологии и реанимации, ORCID: 0009-0008-1441-2707, Затейщиков Д. А. — д.м.н., профессор, зав. первичным сосудистым отделением, ORCID: 0000-0001-7065-2045, Хлевчук Т. В. — врач-кардиолог, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 1, ORCID: 0000-0003-1453-7290, Бондарева И. Б. — д.б.н., профессор кафедры общей и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0002-8436-8931].

Results of a pilot clinical trial of the safety and efficacy of an original glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitor in acute coronary syndrome

Lukyanov S. V.¹, Glukhov Yu. F.⁶, Tavlyuyeva E. V.^{2,7}, Tankhilevich B. M.³, Zateyshchikov D. A.⁴, Khlevchuk T. V.^{5,8}, Bondareva I. B.⁶

¹OOO ELTA Company, Moscow; ²F. I. Inozemtsev City Clinical Hospital, Moscow; ³S. P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow; ⁴N. E. Bauman City Clinical Hospital № 29, Moscow; ⁵A. K. Yeramishantsev City Clinical Hospital, Moscow; ⁶Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; ⁷National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; ⁸I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Aim. To study the safety and efficacy of Angipure in acute ST-segment elevation coronary syndrome (STE-ACS) and high-risk percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) compared with eptifibatide.

Material and methods. The study included 157 patients with STE-ACS. High-risk PTCA included massive or total coronary artery thrombosis, no-reflow/slow-reflow phenomenon, and acute stent thrombosis. Fifty-five people received Angipure at a dose of 0,72 mg/kg, 52 — at a dose of 0,40 mg/kg, while 50 patients received eptifibatide (Integrilin). We conducted clinical and laboratory studies, electrocardiography (ECG), coronary angiography.

Results. According to the criteria "Frequency and severity of hemorrhagic events, including hemorrhagic stroke", "Frequency, severity of other adverse events", there were no differences in safety between Angipure at doses of 0,40 and 0,72 mg/kg and eptifibatide. Complaints, clinical symptoms, vital signs, complete blood count, biochemical and coagulation tests, ECG in patients of different groups were similar and had unidirectional dynamics. The use of Angipure or eptifibatide was considered effective if no adverse outcomes (death, recurrent acute ischemic event, need for urgent revascularization) were observed within 30 days. There were no lethal outcomes. One repeated acute ischemic event was registered in each group. In groups of patients receiving Angipure 0,40 mg/kg and eptifibatide, urgent revascularization was required once each.

Conclusion. Angipure and eptifibatide have similar safety and efficacy.

Keywords: Angipure, eptifibatide, coronary angioplasty.

Relationships and Activities. The study was financially supported by OOO ELTA Company. S.V. Lukyanov, Yu.F. Glukhov are employees of OOO ELTA Company. The remaining authors declare no potential conflict of interest.

Lukyanov S. V.* ORCID: 0000-0002-6004-5791, Glukhov Yu. F. ORCID: 0000-0002-1266-6040, Tavlyuyeva E. V. ORCID: 0000-0002-6796-212X, Tankhilevich B. M. ORCID: 0009-0008-1441-2707, Zateyshchikov D. A. ORCID: 0000-0001-7065-2045, Khlevchuk T. V. ORCID: 0000-0003-1453-7290, Bondareva I. B. ORCID: 0000-0002-8436-8931.

*Corresponding author:
sv_lukyanov@mail.ru

Received: 14/04-2023

Revision Received: 03/05-2023

Accepted: 21/06-2023

For citation: Lukyanov S. V., Glukhov Yu. F., Tavlyuyeva E. V., Tankhilevich B. M., Zateyshchikov D. A., Khlevchuk T. V., Bondareva I. B. Results of a pilot clinical trial of the safety and efficacy of an original glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitor in acute coronary syndrome. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(7):3573. doi:10.15829/1728-8800-2023-3573. EDN LPEYHH

АД — артериальное давление, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСК — ацетилсалициловая кислота, АСТ — аспартатаминотрансфераза, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ГКБ — городская клиническая больница, ГПР — гликопротеиновые рецепторы, КАГ — коронарография, КА — коронарная(-ые) артерия(-ии), МНО — международное нормализованное отношение, НЯ — нежелательное явление, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСnST — ОКС с подъемом сегмента ST, ПВ — протромбиновое время, СНЯ — серьезное нежелательное явление, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ТВ — тромбиновое время, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЧТКАП — чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, ЭКГ — электрокардиография/электрокардиограмма, BARC — Bleeding Academic Research Consortium, mFAS — Модифицированный набор данных для анализа эффективности, TIMI — Thrombolysis In Myocardial Infarction, TTG — TIMI thrombus grade.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Оригинальный ингибитор IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов Ангипур прошел доклинические исследования и клиническое исследование I фазы. Продемонстрированы безопасность и хорошая переносимость препарата, его антиагрегантное действие и изучена фармакокинетика.

Что добавляют результаты исследования?

- Многоцентровое рандомизированное клиническое исследование режима дозирования, эффективности и безопасности Ангипура в сравнении с эптифибатидом у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме при коронароангиопластике высокого риска со стентированием (II фаза) позволили сделать предварительное заключение о том, что по безопасности и эффективности Ангипур сходен с эптифибатидом.

Key messages

What is already known about the subject?

- An original glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitor Angipure has passed preclinical studies and a Phase I clinical trial. The safety and good tolerability of the drug, antiplatelet effect were demonstrated, and the pharmacokinetics were studied.

What might this study add?

- A multicenter randomized clinical trial of dosing regimen, efficacy and safety of Angipure compared with eptifibatide in patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome during high-risk coronary angioplasty with stenting (Phase II) made it possible to preliminary conclude that Angipure is similar to eptifibatide in terms of safety and efficacy.

Введение

Признано, что при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST (ОКСпST) первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) в виде баллонной ангиопластики и/или имплантации стента является наиболее эффективным методом восстановления кровотока в коронарной артерии (КА) [1-3].

Однако ЧКВ не всегда обеспечивает восстановление кровоснабжения миокарда, в 5-50% случаев развивается феномен "отсутствия/снижения кровотока — no-reflow/slow-reflow", т.е. отсутствие или уменьшение перфузии миокарда при наличии антеградного кровотока [4, 5]. Это осложнение наиболее часто развивается у больных с массивным тромбозом КА. Тромб может быть источником эмболий в дистальное сосудистое русло сердца [6]. После устранения окклюзии крупной ветви КА мелкие тромбоемболы могут нарушать кровоток на уровне микроциркуляции [7].

Помимо атеросклеротической бляшки, обусловившей развитие ОКСпST, в КА нередко находят другие уязвимые атеросклеротические бляшки. Из-за опасности возникновения повторных ишемических нарушений у таких пациентов локальные воздействия на уровне тромботической окклюзии КА требуется сочетать с системной антитромботической терапией. Кроме того, у больных с высоким тромбогенным потенциалом может возникнуть острый тромбоз стента, требующий срочной повторной реваскуляризации. С целью предотвращения повторных ишемических событий, развития феномена отсутствия/снижения кровотока и улучшения результатов коронарной интервенции используют механические и фармакологические средства [8].

Поскольку роль пускового механизма в тромбообразовании принадлежит активации тромбоцитов, лечение и профилактика ОКСпST включают применение антитромбоцитарных средств [2, 3, 9, 10]. Однако в перечисленных случаях высокого риска тромботических осложнений обычной антиагрегантной терапии (ацетилсалициловой кислоты (АСК) и блокаторов P2Y₁₂ рецепторов) оказывается недостаточно [11]. Таким больным дополнительно назначают ингибиторы IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов (ГПР), которые являются наиболее мощными антиагрегантами [12]. Они способствуют быстрому восстановлению проходимости эпикардальной артерии и улучшению перфузии миокарда на уровне микроциркуляторного русла с уменьшением размера инфаркта [13-16]. Описан эффект дезагрегации свежего тромба в КА [17, 18].

В условиях широкого применения двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с ОКСпST блокаторы IIb/IIIa ГПР рекомендованы только как аварийное вмешательство в случае возникновения

тромботических осложнений ЧКВ или высокого риска их развития (выраженный исходный внутрикоронарный тромбоз, феномен no-reflow/slow-reflow) [2, 3, 19]. В российские клинические рекомендации 2020г включены только два препарата этой группы: руциромаб (F(ab')₂ фрагменты мышинных моноклональных антител FRaMon) и эптифибатид (синтетический циклический гептапептид) [2].

При использовании моноклональных антител отмечается высокий риск кровотечений из-за необратимого антитромбоцитарного действия, описано развитие иммунозависимой тромбоцитопении и аллергических реакций вследствие образования человеческих антихимерных антител [20]. Эптифибатид реже вызывает кровотечения вследствие обратимого действия, однако описана иммуногенность и тромбоцитопения [21, 22]. Единственный зарегистрированный в России непептидный препарат тирофибан импортируется из-за рубежа.

Отечественный оригинальный непептидный обратимый ингибитор IIb/IIIa ГПР тромбоцитов Ангипур (3-метил-8-(пиперазин-1-ил)-7-(тиетан-3-ил)-1-этил-1H-пурин-2,6(3H,7H)-диона гидрохлорид) разработан в Башкирском государственном медицинском университете [23]. Доклинические исследования проходили в Волгоградском государственном медицинском университете [24-26]. Их результаты стали основанием для проведения клинического исследования I фазы на базе Российского университета дружбы народов — в Городской поликлинике № 2 г. Москвы. На здоровых добровольцах была доказана безопасность и хорошая переносимость препарата в разовых дозах 0,015, 0,05 и 0,09 мг/кг, продемонстрировано его антиагрегантное действие, и изучена фармакокинетика [27, 28].

25.05.2020г получено разрешение Минздрава России № 207 на проведение клинического исследования II фазы № 02/19-ELTA "Многоцентровое рандомизированное простое слепое клиническое исследование режима дозирования, эффективности и безопасности препарата Ангипур (концентрат для приготовления раствора для инфузий 0,02%) в сравнении с препаратом эптифибатид у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST ЭКГ при чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластике высокого риска со стентированием".

Цель исследования — изучение безопасности и получение предварительных данных об эффективности препарата Ангипур в дозах 0,40 и 0,72 мг/кг в сут. у больных с ОКСпST в период до 24 ч от начала заболевания при первичной чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластике (ЧТКАП) высокого риска со стентированием.

Таблица 1

Исходные характеристики пациентов

Демографические, гендерные и другие исходные характеристики	Группа по рандомизации		
	Ангипур 0,40 мг/кг (n=52)	Ангипур 0,72 мг/кг (n=55)	Эптифибатид (n=50)
Мужчины	42 (80,8%)	49 (89,1%)	46 (92,0%)
Женщины	10 (19,2%)	6 (10,9%)	4 (8,0%)
Средний возраст, годы	54±9	57±10	55±9
Средняя масса тела, кг	85±17	87±16	88±14
Средняя длительность (давность) приступа, ч	2,33±1,63	2,91±2,64	2,49±1,69
Сопутствующие хронические заболевания, в т.ч. случаев:	у 8 пациентов (15,4%)	у 14 пациентов (25,5%)	у 14 пациентов (28,0%)
– гипертоническая болезнь	5	6	6
– перенесённый ОИМ	1	3	2
– хронический бронхит	1	0	3
– хронический геморрой	1	1	1
– дисциркуляторная энцефалопатия	0	1	1
– сахарный диабет	0	2	0
– язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки	0	2	2
– хронический гастрит	0	2	0
– бронхиальная астма	0	0	1
– подагра	1	0	0
– хронический цистит	0	0	1
Сопутствующая терапия	2 (3,8%)	5 (9,1%)	2 (4,0%)
TTG (баллы) 5	48	50	46
4	3	4	3
3	1	1	0
1	0	0	1
TIMI (степень) 0	46	51	45
1	3	2	1
2	3	2	3
3	0	0	1
No-reflow/Slow-reflow	3	4	3

Примечание: ОИМ — острый инфаркт миокарда, TIMI — Thrombolysis In Myocardial Infarction, TTG — TIMI thrombus grade.

Материал и методы

Клиническое исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации "Этические принципы медицинских исследований с привлечением человека" (2013г), Федеральным законом от 12.04.2010г № 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств", Приказом Минздрава России от 01.04.2016г № 200н "Об утверждении правил надлежащей клинической практики", ГОСТ Р 52379-2005 Национальный стандарт Российской Федерации "Надлежащая клиническая практика" и было начато после его одобрения Советом по этике и локальными этическими комитетами. Пациенты были застрахованы в АО СК "Альянс". Финансирование осуществляло ООО "Компания "ЭЛТА".

Исследование проводилось простым слепым методом, т.е. пациент не знал исследуемый или референтный препарат ему вводился. Была предусмотрена независимая заслепленная оценка коронароангиографии (КАГ) тремя сертифицированными специалистами, неосведомленными о цели исследования и назначенной терапии. Для наблюдения за ходом исследования и независимой оценки эффективности и безопасности функционировал Независимый комитет по мониторингу данных.

Критериями включения были возраст от 18 лет, ОКСпСТ по прошествии не >24 ч от начала болей, письменное информированное согласие пациента, ЧТКАП высокого риска (массивный или тотальный тромбоз КА — 4-5 баллов по шкале TTG (Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) thrombus grade), феномен no-reflow/slow-reflow или острый тромбоз стента), прием нагрузочной дозы АСК 250 мг и тикагрелора (Брилинты) 180 мг до начала ЧТКАП.

К критериям невключения относились повышенная чувствительность к препаратам Ангипур и эпителифатид, тромбоцитопатии, коагулопатии, тромбоцитопения (<100×10⁹/л), гипокоагуляция (превышение протромбинового времени (ПВ) в 1,2 раза или международного нормализованного отношения (МНО) ≥2), применение антикоагулянтов, кроме нефракционированного гепарина, антиагрегантов, кроме АСК и тикагрелора, фибринолитиков, значительное кровотечение, внутриглазное кровоизлияние или геморрагический диатез в анамнезе, хирургическое вмешательство на желудочно-кишечном тракте, головном или спинном мозге, обширная операция или значительная травма в течение предыдущих 6-12 нед., черепно-мозговая травма в последние 3 мес., длительная или травматичная сердечно-легочная реанимация, пункция несжимаемого кровеносного сосуда в течение предыдущих 24 ч, биопсия печени, спинномозговая пункция, опухоли головного или спинного мозга, внутримозговое кровоизлияние, геморрагический инсульт в настоящее время или в анамнезе, ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака в течение последних 3 мес., тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия, известные артериальные аневризмы, дефекты развития артерий или вен, подозрение на расслоение аорты, бактериальный эндокардит, перикардит, известное новообразование с повышенным риском кровотечения, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, тяжелые заболевания печени (печеночная недостаточность, цирроз, портальная гипертензия, активный гепатит), тяжелая почечная недостаточность, острые инфекционные, психические заболевания, наркомания, токсикомания, алкоголизм, беременность.

В исследование было включено 157 пациентов от 37 до 82 лет (в среднем 55±9 лет) с ОКСпСТ с длительностью приступа от 30 мин до 13 ч 55 мин (в среднем, 2,59±2,06 ч), в т.ч. 70 — в ГКБ им. С. П. Боткина ДЗМ, 59 — в ГКБ им. Ф. И. Иноземцева ДЗМ, 19 — в ГКБ им. А. К. Ерамишанцева ДЗМ, 6 — в ГКБ № 51 ДЗМ, 3 — в ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова ДЗМ. 137 (87,3%) пациентов были мужского пола, 20 (12,7%) — женского. Масса тела пациентов составляла от 55 до 140 кг (в среднем, 87±16 кг). Сопутствующими хроническими заболеваниями страдали 36 (22,9%) пациентов, 9 (5,7%) в течение последних 30 сут. получали сопутствующую терапию. 55 человек были рандомизированы в группу пациентов, которым был назначен Ангипур в дозе 0,72 мг/кг, 52 —

в группу пациентов, которым был назначен Ангипур в дозе 0,40 мг/кг (основные группы), 50 — в контрольную группу пациентов, которым был назначен препарат сравнения эптифибатид (Интегрилин, Glaxo Operations UK, Ltd, Великобритания). Рандомизация проводилась способом "закрытых конвертов", подготовленных на основе рандомизационных таблиц методом генерации компьютером случайных чисел независимым статистиком. Исходные характеристики пациентов основных и контрольной групп были сопоставимы (таблица 1).

Решение о включении пациента в исследование принимали во время КАГ перед началом ЧТКАП.

По данным КАГ тромбоз по шкале TTG соответствовал 5 баллам (тотальный тромбоз) у 144 пациентов, 4 баллам (массивный тромбоз) — у 10, 3 баллам — у 2, 1 баллу — у 1. При этом коронарный кровоток по шкале TIMI был снижен до 0 ст. у 142 пациентов, до 1 ст. — у 6, до 2 ст. — у 8 и соответствовал 3 ст. — у 1. Феномен no-reflow или slow-reflow наблюдался у 10 больных. Острый тромбоз стента развился в 1 случае. После ЧТКАП коронарный кровоток по шкале TIMI восстановился до 3 ст. у 143 пациентов, до 2 ст. — у 14.

ЧТКАП осуществляли радиальным доступом. Перед началом ЧТКАП вводили гепарин в дозе 60 МЕ/кг. При необходимости гепарин вводили дополнительно в дозе 20 МЕ/кг.

Перед применением Ангипура рассчитанный объем концентрата разводили вдвое раствором натрия хлорида 0,9%. Ангипур вводили внутривенно с помощью инфузomата.

Пациентам первой основной группы перед началом ЧТКАП вводили Ангипур в дозе 0,05 мг/кг в течение 15 мин со скоростью 3,3 мкг/кг/мин. Затем (во время ЧТКАП и после ее окончания) инфузию препарата продолжали в течение 24 ч в дозе 0,35 мг/кг со скоростью 0,25 мкг/кг/мин до достижения суточной дозы 0,40 мг/кг.

Пациентам второй основной группы перед началом ЧТКАП вводили Ангипур в дозе 0,09 мг/кг в течение 15 мин со скоростью 6 мкг/кг/мин. Затем (во время ЧТКАП и после ее окончания) инфузию препарата продолжали в течение 24 ч в дозе 0,63 мг/кг со скоростью 0,44 мкг/кг/мин до достижения суточной дозы 0,72 мг/кг.

Пациентам контрольной группы вводили Интегрилин в дозе 180 мкг/кг (не >22,6 мг) внутривенно струйно дважды с интервалом 10 мин. Одновременно с первым введением начинали внутривенную инфузию препарата с помощью инфузomата со скоростью 2 мкг/кг/мин (не >15 мг/ч). Продолжительность инфузии составляла 18 ч.

Со второго дня АСК применялась в поддерживающей дозе 75 мг 1 раз/сут. неопределенно долго, тикагре-лор — по 90 мг 2 раза/сут. не <30 сут.

Лечащим врачом в соответствии со стандартом лечения назначались наркотические анальгетики, нитраты, β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина, антиаритмические и метаболические средства, статины, а также препараты для лечения сопутствующих заболеваний. Частота назначений этих лекарственных препаратов была сопоставима в основных и контрольной группах.

Использовались следующие методы исследования: регистрация жалоб, сбор анамнеза, тест мочи на беременность (у женщин, способных к деторождению), взвешивание, физикальное обследование, измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления

(АД) и температуры тела, электрокардиографии (ЭКГ), КАГ, общий и биохимический анализы крови, коагулограмма, тест на тропонин I, регистрация неблагоприятных исходов заболевания, оценка наличия, тяжести и серьезности нежелательных явлений (НЯ), их связи с препаратом исследования или сравнения.

Показателями безопасности были частота и тяжесть геморрагических осложнений по классификации TIMI и шкале BARC (Bleeding Academic Research Consortium), частота развития геморрагического инсульта, частота, тяжесть, серьезность других НЯ, связанных с применением препарата, ЧСС, АД, ЭКГ, показатели общего и биохимического анализов крови, коагулограммы.

Первичным показателем эффективности была частота неблагоприятных исходов заболевания — смерть от любой причины, повторное острое ишемическое событие (ранняя постинфарктная стенокардия, рецидив инфаркта миокарда, повторный острый коронарный синдром (ОКС), ишемический инсульт), тромбоз стента и необходимость срочной повторной реваскуляризации в период до 30 сут. после ЧТКАП. Иными словами, применение исследуемого или референтного препарата считалось эффективным, если не наблюдались перечисленные неблагоприятные исходы в период до 30 сут. после ЧТКАП.

Статистический анализ выполнялся с помощью программы IBM SPSS Statistics. Результаты исследования представлены с помощью описательной статистики. Учитывая поисковый характер исследования и небольшой размер выборки, результаты статистических сравнений показателя эффективности (р-значение) также представлены описательно. Формальное тестирование статистических гипотез в этом исследовании II фазы не планировалось. Число включаемых в исследование пациентов 150-180 было признано достаточным для целей исследования — изучение безопасности и получение предварительных данных об эффективности препарата исследования. Одной из целей анализа эффективности препаратов Ангипур и эптифибатид было получение информации для планирования будущего исследования III фазы. Описательная статистика для исходных характеристик, показателей безопасности и эффективности в статистическом отчете включала среднее значение (M), стандартное отклонение (SD), медиану (Me), интерквартильный размах (Q25; Q75), минимальное и максимальное значения, число валидных случаев — для количественных переменных (в статье представлены $M \pm SD$); число, долю — для качественных переменных.

Для анализа безопасности использовалась Популяция безопасности, включающая всех рандомизированных пациентов, получивших любую дозу препарата исследования или сравнения. Основной популяцией для анализа эффективности был Модифицированный набор данных для анализа эффективности (mFAS), включающий всех пациентов популяции безопасности, которым было выполнено ЧТКАП и у которых интересующее событие (неблагоприятный исход заболевания) произошло в период до 30 сут. после ЧТКАП или наблюдение продолжалось в течение этого периода времени. Первичный показатель эффективности оценивался в популяции mFAS. По терапевтическим группам доля пациентов с неблагоприятным исходом представлена с двусторонним 95%-ным доверительным интервалом (ДИ) Клоппера-Пирсона. В связи с малым числом неблагоприятных исходов запланированный анализ времени до первого неблагоприятного исхода с помощью метода анализа выживаемости Каплана-Мейера не выполнялся.

Таблица 2

НЯ, возникшие после введения исследуемого или референтного препаратов

Серьезность	Степень тяжести	Ангипур		Эптифибатид (n=50)
		0,72 мг/кг (n=55)	0,40 мг/кг (n=52)	
СНЯ	Тяжелая (4 по СТСАЕ)	Нарастание тромб в инфаркт-связанной КА	Тромбоз стенки. Фибрилляция желудочков	Острая левожелудочковая сердечная недостаточность с отеком легких. Отек легких. Повторный ОКС
НЯ	Средняя (2 по СТСАЕ)	Выраженный реперфузионный синдром (АД 85/40 мм рт.ст., ЧСС 25-30)	Подслизистая гематома желудка. Непереносимость Брилинты (одышка)	COVID-19 (интерстициальная пневмония КТ-1)
НЯ	Легкая (1 по СТСАЕ)	Фарингит. АД 170 мм рт.ст.	Кожная сыпь (пищевая аллергическая реакция). Тромбоцитопения (143×10 ⁹ /л)*	Тромбоцитопения (130×10 ⁹ /л)*

Примечание: * — связанные с препаратами Ангипур или эптифибатид. АД — артериальное давление, КА — коронарная(-ые) артерия(-ии), НЯ — нежелательное явление, ОКС — острый коронарный синдром, СНЯ — серьезное нежелательное явление, ЧСС — частота сердечных сокращений, СТСАЕ — Common terminology criteria for adverse events (общие терминологические критерии для нежелательных явлений). COVID-19 — COrona Virus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция 2019г).

Результаты исследования безопасности

В популяцию безопасности вошли 157 пациентов: 52 — получившие Ангипур 0,40 мг/кг, 55 — получившие Ангипур 0,72 мг/кг и 50 — из группы сравнения.

Кровотечения

У пациента 128, получившего начальную дозу Ангипура (0,05 мг/кг в течение 15 мин), он был отменен лечащим врачом. Назначен эптифибатид (Коромакс) инфузионно в течение 18 ч, гепарин, АСК, тикагрелор. Через 2 сут. развилась подслизистая гематома желудка со снижением гемоглобина, что потребовало переливания эритроцитарной массы. Это было расценено как минимальное кровотечение по классификации TIMI, или тип 3a по шкале BARC, не связанное с препаратом Ангипур, поскольку он был отменен, а связанное с другой антитромботической терапией.

Случаев *геморрагического инсульта* не зарегистрировано.

Другие НЯ, возникшие после применения препаратов исследования или сравнения

У 11 (7%) больных зарегистрировано 15 НЯ, в т.ч. 6 серьезных НЯ (СНЯ) и 9 несерьезных НЯ (таблица 2). Летальных исходов не было и все НЯ закончились улучшением без последствий. В частности, в группе пациентов, получивших Ангипур в дозе 0,72 мг/кг, у 3-х (5,5%) развилось 1 СНЯ и 3 НЯ (1 средней тяжести и 2 легких НЯ). В группе пациентов, получивших Ангипур в дозе 0,40 мг/кг, у 4-х (7,7%) развилось 2 СНЯ и 4 НЯ (2 среднетяжелых и 2 легких). В контрольной группе у 4-х (8%) больных развилось 3 СНЯ и 2 НЯ (1 среднетяжелое и 1 легкое). По одному легкому НЯ (тромбоцитопения) имело возможную связь с препаратами Ангипур (в дозе 0,40 мг/кг) и эптифибатид, но они не потребовали изменения терапии. 3 легких, 4 среднетяжелых НЯ и 6 тяжелых СНЯ не имели связи с препаратами исследования или сравнения, в этих случаях потребовалось дополнительное лечение.

Данные расспроса, физикального обследования, показатели жизненно важных функций, общего и биохимического анализов крови, коагулограммы, ЭКГ

При поступлении в сосудистый центр 95,5% пациентов жаловались на боли с иррадиацией или без нее, дискомфорт в грудной клетке (за грудиной). Перед началом ЧТКАП после введения начальной дозы Ангипура или эптифибатид те же жалобы сохранялись у 61,8% больных. После ЧТКАП и восстановления коронарного кровотока, через 6 ч±30 мин после начала инфузии Ангипура или эптифибатид жалобы (на слабость, чувство нехватки воздуха) оставались только у 0,6% пациентов, перед окончанием инфузии они регистрировались в 1,3% случаев. На 2-е сут. 1,9% больных жаловались на слабость, одышку. С 3-х сут. до конца исследования (до 30-х сут.) ни у кого жалоб не было, за исключением слабости на 5-е сут. у одного пациента, получившего эптифибатид, и незначительного зуда кожи на 10-е сут. у другого пациента, получившего Ангипур в дозе 0,40 мг/кг.

Закономерно выявлялись изменения со стороны сердечно-сосудистой системы (у 41,4% больных), частота которых несколько снижалась ко дню выписки (до 36,8%). Симптомы со стороны других органов (кожи и дыхательной системы) после введения Ангипура или эптифибатид в период наблюдения пациентов в стационаре обнаруживались в единичных случаях. Они описаны как "НЯ".

При поступлении в рентгенохирургическое отделение у пациентов основных и контрольной групп отмечалось учащение пульса, в среднем, до 80±14 уд./мин и повышение АД, в среднем, до 133±14/80±10 мм рт.ст., что объясняется стрессовым состоянием пациентов. После введения начальной дозы Ангипура или эптифибатид ЧСС и АД существенно не изменялись. Уже через 6 ч±30 мин после ЧТКАП и начала инфузии препарата исследования или сравнения имела место нормализация значе-

Таблица 3

Общий анализ крови (M±SD или Me [25%; 75%])

Препарат	Ангипур 0,40 мг/кг			Ангипур 0,72 мг/кг			Эптифибатид		
	1-е сут., до введения препарата	2-е сут.	5-е сут.	1-е сут., до введения препарата	2-е сут.	5-е сут.	1-е сут., до введения препарата	2-е сут.	5-е сут.
Гемоглобин, г/л	148±16	142±16	143±15	154±11	148±11	147±13	153±11	149±13	149±11
Гематокрит, %	43,9±4,5	42,1±4,9	42,5±4,7	45,6±3,3	43,8±3,5	43,6±4,0	45,2±3,5	43,9±4,2	43,4±4,1
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,81±0,48	4,60±0,51	4,63±0,47	4,91±0,43	4,79±0,71	4,79±0,78	4,93±0,44	4,89±1,23	4,83±1,29
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	260±62	243±57	238±56	245±61	225±51	238±60	257±66	236±53	250±72
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	11,5±2,9	12,2±3,2	10,0±2,7	12,1±3,1	12,1±3,2	9,9±2,4	11,0±2,6	12,0±3,3	10,2±2,9
Нейтрофилы палочкоядерные, %	5,1±2,3	6,0±2,7	4,7±2,1	4,7±2,9	5,1±2,8	4,3±2,6	4,9±2,7	5,4±2,3	4,2±2,4
Нейтрофилы сегментоядерные, %	65,9±9,2	67,9±7,2	63,4±6,7	66,7±9,6	66,8±7,7	63,7±7,7	66,7±9,6	67,0±7,6	62,5±6,8
Эозинофилы, %	1,45±1,35	1,05 [0,30; 1,40]	1,57±1,44	1,29±1,15	1,12±0,92	1,70±1,15	1,62±1,08	1,53±1,26	1,95±1,26
Базофилы, %	0,52±0,30	0,48±0,33	0,53±0,36	0,49±0,34	0,50±0,33	0,50±0,24	0,50±0,28	0,45±0,30	0,53±0,28
Лимфоциты, %	23,5±8,7	21,3±7,4	25,4±7,0	22,1±8,7	22,4±7,3	24,9±6,2	23,2±9,16	22,2±8,4	26,2±7,0
Моноциты, %	6,0±2,0	6,3±2,8	7,4±2,9	5,0±2,5	6,4±2,5	7,1±2,7	6,1±2,4	7,5±2,9	7,8±3,3
СОЭ, мм/ч	19±13	25±16	19±10	17±12	21±12	18±11	17±16	20±12	13±4

Примечание: СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

ний ЧСС и АД во всех группах. В дальнейшем наблюдалась тенденция к снижению ЧСС и АД в пределах нормы по дням, в среднем, до 70±7 уд./мин и 121±6/72±5 мм рт.ст. при выписке (на 5-е сут.). Температура у пациентов всех групп до введения Ангипура или эптифибатиды была нормальной и сохранялась таковой до конца периода наблюдения.

Значения показателей общего, биохимического анализов крови и коагулограммы по дням исследования в основных и контрольной группах приведены в таблицах 3-5.

В 1-е сут. перед началом ЧТКАП до введения Ангипура или эптифибатиды у 75,8% всех пациентов наблюдался лейкоцитоз (в среднем, 11,6±2,9×10⁹/л) и у 30,6% отмечалось повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) (в среднем, до 18±14 мм/ч). На 2-е сут. лейкоцитоз достигал максимума (в среднем, 12,1±3,2×10⁹/л) и наблюдался у 79,6% больных. Ко дню выписки (на 5-е сут.) количество лейкоцитов уменьшалось (в среднем, до 10,0±2,6×10⁹/л), оставаясь повышенным у 53,9% пациентов. СОЭ в нашем случае также достигала наибольших значений на 2-е сут. (в среднем, 22±14 мм/ч), будучи повышенной у 63,1% больных. На день выписки СОЭ несколько снижалась (в среднем, до 16±9 мм/ч), оставаясь выше нормы у 31,2% пациентов. Такие изменения количества лейкоцитов и СОЭ имели место во всех группах и представляли собой известные проявления резорбционно-некротического синдрома при остром инфаркте миокарда (ОИМ).

Лейкоцитоз был нейтрофильный и сопровождался лимфоцитопенией и эозинопенией, что, по-

видимому, являлось гематологическим проявлением стрессовой реакции коры надпочечников. Такие разнонаправленные изменения количества нейтрофилов, с одной стороны, лимфоцитов и эозинофилов, с другой, наблюдались как в основных, так и в контрольной группах, достигали наибольшей выраженности к началу 2-х сут. и в значительной степени нивелировались на 5-е сут. во всех группах.

Кроме того, в 1-е сут. перед началом ЧТКАП до введения Ангипура или эптифибатиды у 25,5% пациентов основных и контрольной групп имело место повышение уровня гемоглобина (в среднем, до 152±13 г/л), у 21,7% — гематокрита (в среднем, до 44,9±3,8%) и у 24,8% — количества эритроцитов (в среднем, до 4,88±0,45×10¹²/л). Это может быть интерпретировано как сгущение крови при ОКС и компенсаторное повышение ее кислородной емкости. Эти показатели нормализовались у большинства больных основных и контрольной групп уже на 2-е сут.

Количество тромбоцитов в 1-е сут. перед началом ЧТКАП до введения Ангипура или эптифибатиды у 93,7% пациентов основных и контрольной групп было нормальным (в среднем, 254±63×10⁹/л), незначительно снижаясь, но оставаясь в пределах нормы и после введения этих препаратов (на 2-е сут.) у 95,5% больных (в среднем, 234±54×10⁹/л). На день выписки количество тромбоцитов было в пределах референсных значений у 92,9% пациентов (в среднем 242±63×10⁹/л).

Как известно, при ОИМ через 3-12 ч повышается активность аспартатаминотрансферазы (АСТ), достигая максимума через 18-48 ч (в 2-20 раз выше

Таблица 4

Биохимический анализ крови ($M \pm SD$ или $Me [25\%; 75\%]$)

Препарат	Ангипур 0,40 мг/кг		Ангипур 0,72 мг/кг		Эптифибатид	
	1-е сут., до введения препарата	2-е сут.	1-е сут., до введения препарата	2-е сут.	1-е сут., до введения препарата	2-е сут.
Общий белок, г/л	69,90±6,35	66,32±6,31	69,33±4,73	66,26±4,71	68,92±7,73	66,55±5,42
Глюкоза, ммоль/л	8,79±3,76	6,68±2,08	9,07±3,64	6,92±1,90	8,27±2,81	6,65±1,91
Общий холестерин, ммоль/л	5,84±1,31	5,50±1,19	5,74±1,28	5,44±1,24	5,88±1,24	5,54±1,30
АЛТ, Ед/л	32,11±22,31	63,40±30,09	29,34±16,86	55,10±21,16	34,91±26,29	68,30±40,13
АСТ, Ед/л	28,0 [21,0; 57,5]	223,67±133,50	27,0 [20,0; 40,0]	171,13±109,09	26,0 [20,0; 41,0]	214,01±171,44
Щелочная фосфатаза, Ед/л	93±48	99±48	94±53	96±49	95±49	98±45
Мочевина, ммоль/л	5,47±1,78	5,15±1,33	5,72±1,79	5,36±1,77	5,92±1,73	5,53±2,01
Креатинин, мкмоль/л	88,43±22,43	85,93±19,74	90,67±13,51	92,58±10,69	97,10±22,34	93,61±24,34
Общий билирубин, мкмоль/л	11,41±6,58	15,92±7,39	12,56±7,56	16,85±6,96	10,81±6,29	16,64±6,51
Прямой билирубин, мкмоль/л	2,65±1,41	3,72±2,46	3,49±3,25	4,12±2,66	1,95 [1,30; 3,20]	4,96±4,71
Непрямой билирубин, мкмоль/л	9,18±6,03	12,24±6,48	9,12±6,40	12,66±6,08	7,87±3,86	12,26±4,27
Натрий, ммоль/л	140,2±3,7	138,3±2,9	138,6±3,4	138,8±2,8	139,2±2,9	138,3±2,6
Калий, ммоль/л	3,95±0,39	4,05±0,41	3,96±0,45	4,07±0,44	4,02±0,45	4,05±0,38
Клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта, мл/мин	102,6±30,1	105,4±31,6	97,9±24,5	96,2±24,9	97,3±25,9	102,8±28,7

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза.

нормы), и через 6–12 ч — аланинаминотрансферазы (АЛТ), но в меньшей степени, достигая максимума также на 2-е сут. (в 1,5–2 раза выше нормы). При этом наблюдается увеличение отношения АСТ/АЛТ (коэффициента де Ритиса) более чем до 1,7. В настоящем исследовании у пациентов всех групп в 1-е сут. перед началом ЧТКАП до введения Ангипура или эптифибатиды имело место повышение активности АСТ, в среднем, до $49,75 \pm 77,74$ Ед/л, которое наблюдалось у 31,2% больных. Активность АЛТ была повышена только у 19,7% больных, оставаясь, в среднем, в пределах нормы ($32,03 \pm 21,99$ Ед/л). На 2-е сут. активность АСТ повысилась у 93% пациентов основных и контрольной групп и составила, в среднем, $202,20 \pm 140,42$ Ед/л, т.е. была в 5 раз выше нормы. Активность АЛТ на 2-е сут. повысилась у 76,4% пациентов основных и контрольной групп и составила, в среднем, $62,05 \pm 31,41$ Ед/л, т.е. была в 1,5 раза выше нормы. При этом коэффициент де Ритиса увеличился до 3,3. Изменения активности АСТ и АЛТ были сходными во всех группах пациентов и характерными для ОИМ.

У пациентов, независимо от того, получили они одну из доз Ангипура или эптифибатид, на 2-е сут. наблюдалась тенденция к повышению уровня билирубина и его фракций в пределах референсных значений (общего — в среднем, с $11,62 \pm 6,85$ до $16,48 \pm 6,93$ мкмоль/л, прямого — в среднем, с $3,10 \pm 2,74$ до $4,25 \pm 3,40$ мкмоль/л, непрямого — в среднем, с $8,75 \pm 5,60$ до $12,39 \pm 5,69$ мкмоль/л). При этом общее количество пациентов, у которых был повышен уровень общего билирубина, увеличилось с 8,9 до 18,5%, прямого — с 10,8 до 17,2%, непрямого — с 4,5 до 14,0%. Значимых различий между

группами не отмечено. По-видимому, тенденция к повышению уровня билирубина и его фракций является неспецифической реакцией организма на лекарственную нагрузку в 1-е сут.

Концентрация фибриногена в трех анализах с 1-х по 2-е сут. имела тенденцию к повышению во всех группах пациентов (в среднем, с $3,65 \pm 1,01$ до $4,16 \pm 1,00$ г/л), особенно в группе больных, получивших эптифибатид (в среднем, с $3,58 \pm 0,88$ до $4,29 \pm 0,78$ г/л). Количество пациентов основных и контрольных групп, у которых уровень фибриногена был повышен, с первого по третий анализ возросло с 12,1 до 22,3% (в группе пациентов, получивших эптифибатид — с 10 до 24%). Известно, что повышение уровня фибриногена — фактор риска развития артериальных тромбозов. Содержание фибриногена повышается при деструктивных и воспалительных процессах, в т.ч. при ОИМ.

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), как известно, характеризует внутренний механизм свертывания крови. Результат теста зависит от дефицита плазменных факторов, на нем не сказывается снижение количества тромбоцитов или их функциональная неполноценность. В 1-е сут. до введения Ангипура или эптифибатиды, перед окончанием их инфузии и на 2-е сут. средние значения АЧТВ во всех группах находились в пределах нормы, статистически значимые различия между группами отсутствовали. Однако у 33,8% всех пациентов основных и контрольных групп изначально АЧТВ было ниже нормы, что отражает склонность к гиперкоагуляции крови при ОКС. На фоне антитромботической терапии АЧТВ нормализовалось у 82,8% больных, оставаясь сниженным

Коагулограмма (M±SD)

Препарат	Ангипур 0,40 мг/кг			Ангипур 0,72 мг/кг			Эптифибатид		
	1-е сут., до введения препарата	1-е сут., перед окончанием инфузии	2-е сут.	1-е сут., до введения препарата	1-е сут., перед окончанием инфузии	2-е сут.	1-е сут., до введения препарата	1-е сут., перед окончанием инфузии	2-е сут.
Фибриноген, г/л	3,72±1,23	3,80±1,07	3,99±1,06	3,64±0,89	3,97±1,02	4,18±1,12	3,58±0,88	3,91±0,89	4,29±0,78
ТВ, с	16,0±2,7	16,9±3,4	16,8±3,3	15,7±2,8	17,5±6,6	16,4±3,4	16,1±3,3	16,5±3,4	16,1±3,3
ПВ, с	11,8±0,9	12,1±0,7	12,2±0,9	11,7±1,0	12,4±1,9	12,7±2,5	11,7±0,8	11,9±0,8	11,9±0,9
АЧТВ, с	26,9±3,6	29,7±13,6	27,5±2,9	28,3±11,1	29,0±5,4	28,3±5,3	27,8±6,8	27,1±3,6	27,2±4,0
МНО	1,07±0,09	1,09±0,06	1,11±0,08	1,07±0,09	1,12±0,17	1,16±0,22	1,06±0,07	1,07±0,08	1,09±0,07

Примечание: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, МНО — международное нормализованное отношение, ПВ — протромбиновое время, ТВ — тромбиновое время.

лишь у 15,3%. Определение АЧТВ позволило также эффективно контролировать гепаринотерапию, не допуская гипокоагуляции. Количество пациентов, у которых АЧТВ было выше нормы (со склонностью к гипокоагуляции), составляло перед окончанием введения Ангипура в дозах 0,40 и 0,72 мг/кг 5,8 и 5,5%, соответственно, а перед окончанием введения эптифибатиды — 4%.

ПВ, как известно, характеризует внешний механизм свертывания крови. В 1-е сут. до введения Ангипура или эптифибатиды, перед окончанием их инфузии и на 2-е сут. средние значения ПВ во всех группах находились в пределах нормы, различия между группами отсутствовали. Однако у 18,5% всех больных исходно ПВ было выше нормы. На фоне антитромботической терапии количество пациентов с повышенным ПВ возросло сначала до 26,1% (к концу 1-х сут.), а затем до 31,8% (к началу 2-х сут.).

Производным показателем от ПВ является МНО, повышение которого указывает на гипокоагуляцию. В 1-е сут. до введения Ангипура или эптифибатиды, перед окончанием их инфузии и на 2-е сут. средние значения МНО в основных и контрольной группах находились в пределах нормы; различий между группами не было. При этом на фоне антитромботической терапии наблюдалась незначительная тенденция к повышению среднего значения МНО во всех группах и увеличение общего количества пациентов с повышенным МНО с 3,2 до 8,3%.

Тромбиновое время (ТВ), как известно, характеризует конечный этап свертывания крови, это время превращения фибриногена в фибрин. В 1-е сут. до введения Ангипура или эптифибатиды, перед окончанием их инфузии и на 2-е сут. средние значения ТВ в основных и контрольной группах находились в пределах нормы и не имели значимых отличий. При этом отмечалась незначительная тенденция к удлинению ТВ после введения гепарина (к концу 1-х сут.) и возвращению этого показателя к прежним значениям после окончания гепаринотерапии (на 2-е сут.).

Изменения показателей общего и биохимического анализов крови, концентрации фибриногена, АЧТВ, ПВ, МНО, ТВ по дням исследования (сдвиги для отклонений от нормы) значимо не различались в основных и контрольной группах.

В клиническое исследование включали пациентов с элевацией сегмента ST ЭКГ (в точке J) в ≥ 2 смежных отведениях $\geq 0,2$ мВ у мужчин или $\geq 0,15$ мВ у женщин в отведениях V_2-V_3 или $\geq 0,1$ мВ в других отведениях. Кроме того, отмечался высокий остроконечный зубец T. Известно, что подъем сегмента ST, как правило, является следствием трансмуральной ишемии миокарда и возникает при полной окклюзии одной из магистральных КА. При ОИМ после ЧТКАП на ЭКГ наблюдалась характерная динамика, сходная в основных и контрольной группах: сегмент ST приближался к изолинии, появлялся глубокий отрицательный зубец T, имело место уменьшение амплитуды или исчезновение зубца R, появлялся широкий и глубокий зубец Q, иногда с формированием зубца QS. На день выписки (5-е сут.) отрицательный зубец T имелся у 38 пациентов, в т.ч. у 9, получивших Ангипур в дозе 0,40 мг/кг, у 14, получивших Ангипур в дозе 0,72 мг/кг, и у 15, получивших эптифибатид. Патологический зубец Q или зубец QS на 5-е сут. сформировался у 26 пациентов, в т.ч. у 8, получивших Ангипур в дозе 0,40 мг/кг, у 11, получивших Ангипур в дозе 0,72 мг/кг, и у 7, получивших эптифибатид.

В основных и контрольной группах до и после введения Ангипура или эптифибатиды средние значения интервалов PQ, QT, ширины комплекса QRS, ЧСС по данным ЭКГ были в пределах нормы, значимых различий между группами не выявлено. У 5,1% всех пациентов интервал PQ был исходно удлиннен, что свидетельствовало о замедлении атриовентрикулярной проводимости. Ко дню выписки интервал PQ у них нормализовался. Исходно у 1,3% пациентов наблюдался удлинненный интервал QT, а у 3,8% пациентов — расширенный

комплекс QRS, которые сохранялись у них и после введения Ангипура или эптифибатид. При поступлении у всех пациентов наблюдалась умеренная склонность к тахикардии: ЧСС, в среднем, составляла 80 ± 16 уд./мин. В последующие дни у пациентов основных и контрольной групп отмечалось снижение средней ЧСС до 71 ± 12 уд./мин при выписке.

Результаты исследования эффективности

В популяцию mFAS вошли 157 пациентов: 52 — получивших Ангипур 0,40 мг/кг, 55 — получивших Ангипур 0,72 мг/кг и 50 — из группы сравнения.

Летальных исходов во время клинического исследования не было.

У пациента 035 через 30 мин после начала инфузии Ангипура в дозе 0,72 мг/кг отмечено нарастание тромботических масс в инфаркт-связанной КА. На фоне антитромботической терапии наблюдалось восстановление коронарного кровотока — ТМІ 3.

У пациента 128 через 1 ч после начала инфузии Ангипура в дозе 0,40 мг/кг развился тромбоз стента. Потребовалась срочная повторная реваскуляризация: выполнена тромбоэкстракция, баллонная ангиопластика, кровотоки восстановлены.

У пациента 130, получившего эптифибатид, на 20-е сут. после ЧТКАП и стентирования левой КА развился повторный ОКС: обнаружена тромботическая окклюзия правой КА. Потребовалась срочная повторная реваскуляризация: выполнена ЧТКАП и стентирование правой КА.

Таким образом, доля неблагоприятных исходов была оценена в популяции mFAS как 1 (2%) пациент с 95% ДИ [0; 7%] в группе Ангипура в дозе 0,40 мг/кг, 1 (1,9%) пациент с 95% ДИ [0; 6,6%] в группе Ангипура в дозе 0,72 мг/кг и 1 (2%) пациент с 95% ДИ [0; 7,1%] в группе эптифибатид, для сравнения с помощью точного критерия Фишера р-значение = 1,0 (отсутствие статистически значимых межгрупповых различий).

Обсуждение

Кровотечений, связанных с применением препаратов Ангипур или эптифибатид, не было. По критерию "Частота, тяжесть и серьезность других нежелательных явлений, связанных с применением препарата" Ангипур в дозах 0,72 мг/кг, 0,40 мг/кг и эптифибатид различий не обнаружено. Частота жалоб и частота патологических симптомов, выявленных при физикальном обследовании, у пациентов разных групп по дням исследования была сходной. Отсутствовало специфическое влияние препарата Ангипур в дозах 0,40 и 0,72 мг/кг на показатели общего и биохимического анализов крови, отличное от препарата сравнения эптифибатид. Выявленные отклонения гематологических

и биохимических показателей от нормы были обусловлены основным заболеванием, сопутствующей терапией и имели характерную для ОИМ динамику. Случаев клинически значимой тромбоцитопении не зарегистрировано. Не выявлено влияния Ангипура в обеих дозах, как и эптифибатид, на коагуляционный гемостаз. Изменения ЭКГ были обусловлены основным заболеванием, имели характерную для него динамику и зависели от восстановления коронарного кровотока посредством ЧТКАП и комплексной антитромботической терапии. Исследуемый препарат Ангипур, как и препарат сравнения эптифибатид, не оказывал непосредственного влияния на параметры ЭКГ. В каждой группе зарегистрировано по одному повторному острому ишемическому событию (неблагоприятному исходу). В группе пациентов, получивших Ангипур в дозе 0,40 мг/кг, и в группе пациентов, получивших эптифибатид, в связи с этими неблагоприятными исходами по одному разу потребовалась срочная повторная реваскуляризация.

Ограничения исследования. В соответствии с программой разработки лекарственного препарата Ангипур в клиническом исследовании II фазы на ограниченном количестве пациентов с использованием жестких критериев включения/невключения изучена безопасность и получены предварительные данные об эффективности препарата Ангипур при ОКСпСТ в период до 24 ч от начала заболевания при первичной ЧТКАП высокого риска со стентированием при сроке наблюдения 30 сут. Хотя дизайн исследования предполагал включение группы активного контроля (препарат Интегрилин), формальное статистическое межгрупповое сравнение показателей эффективности не проводилось из-за малого размера выборки, характерного для исследований II фазы.

Для демонстрации не меньшей эффективности препарата Ангипур по сравнению с эптифибатидом в соответствии с методологией доказательной медицины планируется клиническое исследование III фазы на большей популяции пациентов с менее строгими критериями отбора в период до 48 ч от начала заболевания и со сроком наблюдения 90 сут. после вмешательства.

Заключение

Результаты клинического исследования II фазы препарата Ангипур в сравнении с препаратом эптифибатид дают возможность сделать предварительное заключение о том, что Ангипур и эптифибатид в применявшихся дозах обладают сходной безопасностью и эффективностью у больных с ОКСпСТ при ЧТКАП высокого риска со стентированием и позволяют разработать дизайн клинического исследования III фазы.

Отношения и деятельность. Исследование проведено при финансовой поддержке ООО "Компания "ЭЛТА". Лукьянов С. В., Глухов Ю. Ф. являются сотрудниками ООО "Компания "ЭЛТА".

Остальные авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Bockeria LA, Buziashvili YI, Rabotnikov VS, et al. Acute coronary syndrome: diagnostic and treatment options. M.: Publishing house of the scientific center of cardiovascular surgery named after A.N. Bakulev of RAMS, 2004. 286 p. (In Russ.) Бокерия Л.А., Бузиашвили Ю.И., Работников В.С. и др. Острый коронарный синдром: возможности диагностики и лечения. М.: Издательство Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН, 2004. 286 с. ISBN: 5-7982-0128-7 (в пер.)
2. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Острый инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST электрокардиограммы: Клинические рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/1560-4071-2020-4103.
3. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. Russian Journal of Cardiology. 2019;(8):151-226. (In Russ.) Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018. Российский кардиологический журнал. 2019;(8):151-226. doi:10.15829/1560-4071-2019-8-151-226.
4. Niccoli G, Burzotta F. Myocardial No-Reflow in Humans. J Am Coll Car. 2009;54:281-92. doi:10.1016/j.jacc.2009.03.054.
5. Arablinskiy AV, Ioseliani DG. Perfusion of the periinfarction region of the myocardium and functional state of the left ventricle in patients with acute myocardial infarction after transluminal balloon coronary angioplasty. Kardiologiya. 1998;(11):9-15. (In Russ.) Араблинский А.В., Иоселиани Д.Г. Перфузия периинфарктной области миокарда и функциональное состояние левого желудочка у больных острым инфарктом миокарда после транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики. Кардиология. 1998;(11):9-15. EDN ZSOGWJ.
6. Koledinsky AG, Kurtasov DS, Gromov DG, et al. Protection against distal embolization of the infarct-responsible artery when performing endovascular procedures in patients with acute myocardial infarction: current state, problems and prospects. International Journal of Interventional Cardioangiology. 2012;(31):48-56. (In Russ.) Колединский А.Г., Куртасов Д.С., Громов Д.Г. и др. Защита от дистальной эмболизации инфаркт-ответственной артерии при выполнении эндоваскулярных процедур у больных с острым инфарктом миокарда: современное состояние, проблемы и перспективы. Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2012;(31):48-56.
7. Alekyan BG, Staferov AV, Zakaryan NV, Fozilov KhG. Types of complications of percutaneous coronary interventions in patients with coronary heart disease. Thoracic and Cardiovascular surgery. 2010;(6):27-34. (In Russ.) Алекаян Б.Г., Стаферов А.В., Закарян Н.В., Фозилов Х.Г. Виды осложнений чрескожных коронарных вмешательств у больных ишемической болезнью сердца. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2010;(6):27-34. EDN VBHNVB.
8. Shlyakhto EV, Karpenko MA, Gordeev ML, et al. Modern strategy of treatment of patients with coronary heart disease: the ratio of conservative and surgical technologies. Medical Academic Journal. 2011;11(2):66-70. (In Russ.) Шляхто Е.В., Карпенко М.А., Гордеев М.Л. и др. Современная стратегия лечения больных с ишемической болезнью сердца: соотношение консервативных и хирургических технологий. Медицинский академический журнал. 2011;11(2):66-70. doi:10.17816/MAJ11266-70.
9. Ioseliani DG. Modern principles of treatment of acute myocardial infarction at the prehospital and inpatient stages. Medical business. 2004;(4):50-9. (In Russ.) Иоселиани Д.Г. Современные принципы лечения острого инфаркта миокарда на догоспитальном и стационарном этапах. Лечебное дело. 2004;(4):50-9. EDN OONSMX.
10. Kuser FG, Hand M, Smith SC, et al. ACC/AHA guidelines for management of patients with ST-elevation myocardial infarction. Circulation. 2009;120:2271-306. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192663.
11. Khaspekova SG, Zyuryaev IT, Yakushkin VV, et al. Platelet aggregation when taking acetylsalicylic acid and clopidogrel and glycoprotein IIb/IIIa content in patients with acute coronary syndrome. Kardiologiya. 2011;(7):4-7. (In Russ.) Хаспекова С.Г., Зюряев И.Т., Якушкин В.В. и др. Агрегация тромбоцитов при приёме ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела и содержание гликопротеина IIb/IIIa у больных с острым коронарным синдромом. Кардиология. 2011;(7):4-7. EDN NZRSON.
12. Xie Z, Cao C, Feng S, et al. Progress in the research of GPIIb/IIIa antagonists. Future Med Chem. 2015;7(9):1149-71. doi:10.4155/fmc.15.53.
13. Mazurov AV. Antagonists of glycoproteins IIb/IIIa in acute coronary syndrome. Topical issues of heart and vascular diseases. 2008;(4):24-30. (In Russ.) Мазуров А.В. Антагонисты гликопротеинов IIb/IIIa при остром коронарном синдроме. Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов. 2008;(4):24-30.
14. Makhyanova EI, Galyavich AS. The use of blockers of glycoprotein receptors IIb/IIIa in the treatment of patients with myocardial infarction. Kazan Medical Journal. 2001;2(3):417-21. (In Russ.) Махиянова Э.И., Галевич А.С. Применение блокаторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa в лечении больных инфарктом миокарда. Казанский медицинский журнал. 2001;2(3):417-21.
15. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018;39(2):119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
16. Karathanos A, Lin Y, Dannenberg L, et al. Routine Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor Therapy in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Meta-analysis. Can J Cardiol. 2019;35:1576-88. doi:10.1016/j.cjca.2019.05.003.
17. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomized clinical trials. Lancet. 2002;359:189-98. doi:10.1016/S0140-6736(02)07442-1.
18. Stone GW, Petron MA, Lansky AJ, et al. Impact of normalized myocardial perfusion after successful angioplasty in acute myocardial infarction: the importance of thrombus

- burden. *J Am Coll Card.* 2002;39:591-7. doi:10.1016/s0735-1097(01)01779-x.
19. Tereshchenko AS, Merkulov EV, Samko AM. Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Inhibitors in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2019;15(6):918-27. (In Russ.) Терещенко А.С., Меркулов Е.В., Самко А.Н. Применение ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и первичным чрескожным коронарным вмешательством. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2019;15(6):918-27. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-6-918-927.
 20. De Lemos J, Antman AM, Gibson CM, et al. Abciximab improves both epicardial flow and myocardial reperfusion in STEMI: observation from the TIMI 14 trial. *Circulation.* 2000;101:239-43. doi:10.1161/01.cir.101.3.239.
 21. Greinacher A, Fuerll B, Zinke H, et al. Megakaryocyte impairment by eptifibatide-induced antibodies causes prolonged thrombocytopenia. *Blood.* 2009;114(6):1250-3. doi:10.1182/blood-2009-02-203034.
 22. Graidis C, Goliás C, Dimitriadis D, et al. Eptifibatide-induced acute profound thrombocytopenia: a case report. *BMC Res Notes.* 2014;25(7):107. doi:10.1186/1756-0500-7-107.
 23. Smirnova LA, Spasov AA, Khaliullin FA, et al. Biopharmaceutical study of an injectable dosage form of new anti-aggregant substance 3-methyl-8-(piperazin-1-yl)-7-(tietan-3-yl)-1-ethyl-1h-purin-2,6(3h,7h)-dione hydrochloride. *Chemical-pharmaceutical J.* 2021;55(1):16-8. (In Russ.) Смирнова Л.А., Спасов А.А., Халиуллин Ф.А. и др. Биофармацевтическое исследование инъекционной лекарственной формы нового антиагрегантного вещества 3-метил-8-(пиперазин-1-ил)-7-(тиетан-3-ил)-1-этил-1Н-пурин-2,6(3Н,7Н)-диона гидрохлорида. *Химико-фармацевтический журнал.* 2021;55(1):16-8. doi:10.30906/0023-1134-2021-55-1-16-18.
 24. Smirnova LA, Ryabukha AF, Abramov OK, et al. Quantitative determination of angipur substance in plasma by HPLC with fluorescence detection. *Chemical-pharmaceutical J.* 2021;55(2):60-4. (In Russ.) Смирнова Л.А., Рябуха А.Ф., Абрамов О.К. и др. Количественное определение субстанции Ангипур в плазме крови методом ВЭЖХ с флуоресцентной детекцией. *Химико-фармацевтический журнал.* 2021;55(2):60-4. doi:10.30906/0023-1134-2021-55-2-60-64.
 25. Spasov AA, Kucheryavenko AF, Sirotenko VS, et al. Antiplatelet activity of Angipur on the models of arterial and venous thrombosis. *Experimental and clinical pharmacology.* 2021;84(9):20-3. (In Russ.) Спасов А.А., Кучерявенко А.Ф., Сиротенко В.С. и др. Антиагрегантная активность Ангипура на моделях артериального и венозного тромбоза. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2021;84(9):20-3. doi:10.30906/0869-2092-2021-84-9-20-23.
 26. Spasov AA, Kucheryavenko AF, Khaliullin FA, et al. Antithrombotic activity of the antiplatelet agent angipur on the model of arterial thrombosis in rats with isoproterenol-induced myocardial infarction. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2021;172(9):303-6. (In Russ.) Спасов А.А., Кучерявенко А.Ф., Халиуллин Ф.А. и др. Антитромботическая активность антиагрегантного средства Ангипур на модели артериального тромбоза у крыс с изопротеренолиндукцированным инфарктом миокарда. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2021;172(9):303-6. doi:10.47056/0365-9615-2021-172-9-303-306.
 27. Fitilev SB, Glukhov YuF, Lukyanov SV, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of an original glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in healthy volunteers: results of the clinical trial. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2022;21(3):3033. (In Russ.) Фитилёв С.Б., Глухов Ю.Ф., Лукьянов С.В. и др. Результаты клинического исследования безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики оригинального антитромбоцитарного препарата из группы ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов у здоровых добровольцев. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022;21(3):3033. doi:10.15829/1728-8800-2022-3033.
 28. Fitilev SB, Glukhov YuF, Lukyanov SV, et al. Pharmacokinetics of a novel anti-platelet drug from the glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors group. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics.* 2022;(3):10-9. (In Russ.) Фитилёв С.Б., Глухов Ю.Ф., Лукьянов С.В. и др. Фармакокинетика нового отечественного антитромбоцитарного препарата из группы ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов. *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2022;(3):10-9. doi:10.37489/2587-7836-2022-3-10-19.

Мнение эксперта о статье "Результаты пилотного клинического исследования безопасности и эффективности оригинального антитромбоцитарного препарата из группы ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов при остром коронарном синдроме"

Марцевич С. Ю.

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

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 30/06-2023

Рецензия получена 01/07-2023



Для цитирования: Марцевич С. Ю. Мнение эксперта о статье "Результаты пилотного клинического исследования безопасности и эффективности оригинального антитромбоцитарного препарата из группы ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов при остром коронарном синдроме". *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(7):3686. doi:10.15829/1728-8800-2023-3686. EDN XZITPX

Expert opinion on "Results of a pilot clinical trial of the safety and efficacy of an original glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitor drug in acute coronary syndrome"

Martsevich S. Yu.

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

Relationships and Activities: none.

Received: 30/06-2023

Accepted: 01/07-2023

For citation: Martsevich S. Yu. Expert opinion on "Results of a pilot clinical trial of the safety and efficacy of an original glycoprotein IIb/IIIa

receptor inhibitor drug in acute coronary syndrome". *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(7):3686. doi:10.15829/1728-8800-2023-3686. EDN XZITPX

РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, РКП — реальная клиническая практика.

Изучение нового оригинального препарата из группы ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов, безусловно, является актуальной задачей. Выполнено рандомизированное контролируемое исследование (РКИ), при проведении которого использован простой слепой метод. Больные контрольной группы (n=50) получали препарат сравнения (Интегрилин), больные основной группы (n=107) получали изучаемый препарат (Ангипур). Исследование относится к так называемым исследованиям 2 фазы клинических испытаний, основная цель которых — доказать приемлемую переносимость изучаемого препарата у больных, для которых он предназначен, подтвердить величины рекомендуемых доз, сделать предварительные выводы о его эффективности. Критерии включения и невключения четко оговорены. При анализе использовались только методы описательной статистики.

Казалось бы, все формальные требования к проведению исследований 2 фазы соблюдены, и можно рекомендовать проведение 3 фазы исследования. Однако читателю интересно знать, есть ли какие-либо недочеты в проведении исследования, насколько оно отражает реальную клиническую практику (РКП), можно ли было сделать его не только "регистрационным", но и заслуживающим внимания с точки зрения оценки реальной эффективности изученных в нем препаратов. Тем более что РКИ в России проводятся нечасто, а результаты исследований 2 фазы публикуются редко.

РКИ часто предъявляют претензии, что в них включаются "рафинированные" больные, не отражающие РКП. На самом деле, этот недостаток свойственен далеко не всем РКИ, но в данном РКИ он особенно бросается в глаза. Поверит ли кто-нибудь, что при инфаркте миокарда с подъемом

сегмента ST из 157 больных ни один не умер? К сожалению, на практике такого не бывает, показатели больничной летальности колеблются от 6 до 13% и более [1-4]. Из этого следует, что критерии включения и исключения были подобраны таким образом, чтобы максимально исключить больных с тяжелым течением болезни.

Еще более странным выглядит частота несмертельных осложнений в остром периоде. Их было всего 4. Между тем, в одном из регистров острого коронарного синдрома частота опасных аритмий составила 25,9%, кардиогенного шока — 9,7%, аневризмы левого желудочка — 4,9%, мозгового инсульта — 8,5% [1]. Объяснение, по-видимому, все в том же — выбранных критериях включения и исключения больных, обеспечивших создание крайне селективной группы больных.

В исследованиях такого рода вполне можно попытаться оценить не только переносимость, но и эффективность проводимой в исследовании терапии. Для этого надо было сформировать понятие комбинированной конечной точки (смерть + любые осложнения острого инфаркта миокарда) и сравнить вероятность достижения этой конечной точки в двух группах больных. Но поскольку в этом исследовании таких точек практически не было, проводить такой анализ было бессмысленно.

Есть и еще ряд замечаний к статье: отсутствуют данные о сопутствующих заболеваниях (указано только их количество), соответственно невозможно оценить степень мультиморбидности и виды сопутствующих заболеваний: 36 (22,9%) па-

циентов страдали сопутствующими хроническими заболеваниями, но в РКП (по данным регистров пациентов с острым коронарным синдромом) доля пациентов с артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, перенесенными ранее острым инфарктом миокарда, острым нарушением мозгового кровообращения, наличием сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких существенно выше [2, 3]. Практически отсутствуют данные о терапии, как догоспитальной, так и проводившейся в стационаре, сердечно-сосудистых факторах риска.

Ничего не сказано о методике оценки нежелательных явлений, определении их связи с изучаемыми лекарственными препаратами. Не совсем корректно звучит фраза: "...показателями безопасности были... частота сердечных сокращений, артериальное давление, электрокардиография, показатели общего и биохимического анализов крови, коагулограммы", поскольку не представлены данные об отклонении этих показателей от границ нормы, нет данных по пациентам в каждой группе.

Таким образом, исследование, которое могло бы быть крайне интересным для клинициста и специалиста по доказательной медицине, сведено к обычному регистрационному исследованию, а его результатами могут воспользоваться только административные органы, принимающие решение о разрешении следующей стадии испытаний.

Отношения и деятельность: нет.

Литература/References

1. Isezuo S, Sani MU, Talle A, Johnson A, et al. RACE-Nigeria Registry Investigators. Registry for Acute Coronary Events in Nigeria (RACE-Nigeria): Clinical Characterization, Management, and Outcome. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(1):e020244. doi:10.1161/JAHA.120.020244.
2. Martsevich SYu, Ginzburg ML, Kutishenko NP, et al. A Lyubertsy study of mortality among patients with prior acute myocardial infarction: the first results of the LIS study. *The Clinician.* 2011;5(1):24-8. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П. и др. Люберецкое исследование по изучению смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда. Первые результаты исследования "ЛИС". *Клиницист.* 2011;5(1):24-8. EDN NDCYFH.
3. Masoudi F, Ponirakis A, Yeh R, et al. Cardiovascular Care Facts: A Report From the National Cardiovascular Data Registry: 2011. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(21):1931-1947. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.099.
4. Yu T, Jiao Y, Song J, et al. Hospital mortality in acute coronary syndrome: adjustment of GRACE score by D-dimer enables a more accurate prediction in a prospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):252. doi:10.1186/s12872-019-1239-4.

Опыт применения сакубитрил/валсартана в лечении артериальной гипертензии

Ощепкова Е. В.

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

Цель обзора — провести анализ антигипертензивной эффективности и безопасности комбинации сакубитрил/валсартан (сак/валс), представителя нового класса ингибиторов рецепторов ангиотензина II/неприлизина (АРНИ), у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) по данным клинических исследований, в т.ч. рандомизированных, и метаанализов, опубликованных в открытой печати. Рандомизированные клинические исследования, проведенные в разных возрастных, этнических и клинических когортах пациентов с АГ, а также выполненные метаанализы показали более значимый антигипертензивный эффект сак/валс по сравнению с монотерапией блокаторами рецепторов ангиотензина II, подтвержденный данными офисного артериального давления (АД) и 24-часового мониторинга АД. При 1-2 ст. АГ при сравнении сак/валс с валсартаном или олмесартаном продемонстрирована большая степень снижения систолического и диастолического АД на $\sim 5/2$ мм рт.ст. в исследованиях продолжительностью 8-12 нед. Установлен дозозависимый эффект сак/валс. Получен положительный опыт применения сак/валс при разных клинических вариантах АГ (рефрактерная АГ, изолированная систолическая АГ у пожилых, АГ в сочетании с хронической сердечной недостаточностью, с хронической болезнью почек), а также успешного использования сак/валс в комбинации с другими антигипертензивными препаратами. В длительных исследованиях (52 нед.) у пожилых пациентов с АГ показаны положительные эффекты

сак/валс в снижении центрального аортального давления, систолического АД в ночные часы и уменьшении пульсового АД. Несколько метаанализов показали одинаковые профили переносимости по сравнению с контрольными группами и отсутствие повышенного риска нежелательных явлений.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, антигипертензивные препараты, натрийуретические пептиды, класс ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, хроническая сердечная недостаточность.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 15/06-2023

Рецензия получена 20/07-2023

Принята к публикации 21/07-2023



Для цитирования: Ощепкова Е. В. Опыт применения сакубитрил/валсартана в лечении артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(7):3636. doi:10.15829/1728-8800-2023-3636. EDN OVRQPK

Experience of sacubitril/valsartan therapy in hypertension

Oshchepkova E. V.

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

The aim of the review was to analyze the antihypertensive efficacy and safety of sacubitril/valsartan combination, a representative of a new class of angiotensin receptor-neprilysin inhibitors (ARNIs), in patients with hypertension (HTN) according to clinical trials, including randomized, and meta-analyses. Randomized clinical trials conducted in different age, ethnic and clinical cohorts of HTN patients, as well as meta-analyses showed a more significant antihypertensive effect of sacubitril/valsartan compared with monotherapy with angiotensin II receptor blockers, confirmed by office blood pressure (BP) and 24-hour BP monitoring. At grade 1-2 HTN, sacubitril/valsartan showed greater reduction in systolic and diastolic blood pressure by $\sim 5/2$ mm Hg compared to valsartan or olmesartan according to 8-12-week studies. A dose-dependent effect of sacubitril/valsartan was established. A favorable experience was obtained with sacubitril/valsartan use in various clinical variants of HTN (refractory HTN, isolated systolic HTN in the elderly, HTN in combination with heart

failure, with chronic kidney disease), as well as the successful use of sac/vals in combination with other antihypertensive drugs. In long-term studies (52 weeks) in elderly patients with HTN, the positive effects of sacubitril/valsartan in reducing central aortic pressure, systolic blood pressure at night and a decrease in pulse pressure have been shown. Several meta-analyses have shown similar tolerability profiles compared to controls and no increased risk of adverse events.

Keywords: hypertension, cardiovascular diseases, antihypertensive drugs, natriuretic peptides, class of angiotensin receptor-neprilysin inhibitors, heart failure.

Relationships and Activities: none.

Oshchepkova E. V. ORCID: 0000-0003-4534-9890.

*Corresponding author: arthyplab@list.ru

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: arthyplab@list.ru

[Ощепкова Е. В.* — д.м.н., профессор, г.н.с. отдела гипертензии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-4534-9890].

Received: 15/06-2023
 Revision Received: 20/07-2023
 Accepted: 21/07-2023

For citation: Oshchepkova E. V. Experience of sacubitril/valsartan therapy in hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(7):3636. doi:10.15829/1728-8800-2023-3636. EDN OVRQKP

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, АГТ — антигипертензивная терапия, АГЭ — антигипертензивный эффект, АД — артериальное давление, АДоф — офисное измерение АД, амл — амлодипин, АМР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы (АРНИ), АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ББ — β-блокаторы, БКК — блокаторы кальциевых каналов, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, валс — валсартан, ГЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка, Д — диуретики, ДАД — диастолическое АД, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибиторы АПФ, ИМ — инфаркт миокарда, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИСАГ — изолированная систолическая АГ, ЛЖ — левый желудочек, НЕП — неприлизин, НУП — натрийуретические пептиды, НЯ — нежелательные явления, олм — олмесартан, ОШ — отношение шансов, ПД — пульсовое давление, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РАГ — резистентная АГ, РКИ — рандомизированные клинические исследования, САД — систолическое АД, САДц — центральное аортальное давление, сак — сакубитрил, сак/валс — комбинация сакубитрил/валсартана, САС — симпатoadренальная система, СД — сахарный диабет, СМАД — мониторинг АД, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СПВ — скорость пульсовой волны, ССА — синдром старческой астении, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССР — сердечно-сосудистый риск, ССС — сердечно-сосудистая система, ФВ — фракция выброса, ФР — факторы риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, АНР — предсердный НУП, ВНР — мозговой НУП, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Артериальная гипертензия (АГ) — наиболее распространенное сердечно-сосудистое заболевание среди взрослого населения, составляющее, в среднем, 30-40%.
- Сакубитрил/валсартан — первый представитель класса ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторов (АРНИ) — был одобрен для лечения эссенциальной АГ в 2021г в России.

Что добавляют результаты исследования?

- Клинические исследования, показали более значимый антигипертензивный эффект сакубитрила/валсартана по сравнению с монотерапией блокаторами рецепторов ангиотензина II.
- Получены положительные результаты терапии сакубитрилом/валсартаном при различных клинических вариантах АГ и его применения в комбинации с другими антигипертензивными препаратами.

Key messages

What is already known about the subject?

- Hypertension (HTN) is the most common cardiovascular disease among the adult population, averaging 30-40%.
- Sacubitril/valsartan, the first member of angiotensin receptor-nepilysin inhibitors (ARNI), was approved for the treatment of essential hypertension in 2021 in Russia.

What might this study add?

- Clinical studies have shown a more significant antihypertensive effect of sacubitril/valsartan compared with monotherapy with angiotensin II receptor blockers.
- Favorable results of therapy with sacubitril/valsartan in various clinical variants of hypertension and its use in combination with other antihypertensive drugs have been obtained.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) и ведущим фактором риска (ФР) других тяжелых ССЗ — ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда (ИМ), нарушений ритма сердца, хронической сердечной недостаточности (ХСН), а также инсульта и хронической болезни почек (ХБП). В исследовании PURE (Prospective URban Epidemiological study) подтверждена роль АГ как ведущего ФР развития фатальных и нефатальных ССЗ и смерти от всех причин [1]. Распространенность АГ среди взрослого населения, в среднем, составляет 30-45% с большими вариациями в разных странах [2]. В российской популяции по данным исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) распространенность АГ в выборке населения 25-64 лет составила 44%. Антигипертензивную терапию (АГТ) принимали 60,9% женщин и 39,5% мужчин. Эффективно

лечились только 53,5% женщин и 41,4% мужчин. С возрастом доля респондентов с эффективным контролем артериального давления (АД) значительно снижалась ($p < 0,0005$) [3]. Оценка лечения амбулаторных пациентов с АГ по данным национального регистра АГ показала, что целевое АД ($< 140/90$ мм рт.ст.) в 2010г достигалось у 40,2%, в 2020г — у 47,2%. С 2010 по 2020гг увеличивается число больных АГ очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) (с 18,1 до 57,3%) вследствие перенесенного ИМ, развившейся ХСН [4]. Увеличение продолжительности жизни, старение населения, увеличение числа малоподвижных пациентов с избыточной массой тела и ожирением, рост ФР создает предпосылки к повышению заболеваемости АГ во многих странах мира. Согласно прогнозу, к 2025г число пациентов с АГ увеличится на 15-20% и достигнет почти 1,5 млрд человек [5]. До 50-летнего возраста наблюдается повышение как систолического АД (САД), так и диастолического АД (ДАД). После 50 лет ДАД имеет тенденцию к снижению, а САД

прогрессивно повышается, наблюдается различная представленность разных подтипов АГ в популяции [6]. Заболеваемость АГ увеличивается с возрастом, достигая $\geq 60\%$ у лиц >60 лет. Преобладающей формой у лиц >60 лет становится изолированная систолическая АГ (ИСАГ), при которой повышается только САД, а ДАД снижается <90 мм рт.ст. [7]. В последние десятилетия достигнут прогресс в понимании патофизиологии, рисков, связанных с АГ, профилактике и лечении эффективными лекарственными средствами. Получены доказательства, что снижение АД у пациентов с АГ может существенно снизить преждевременную заболеваемость ССЗ и смертность. Созданные медикаментозные и немедикаментозные методы лечения позволяют добиться коррекции АГ и предотвратить развитие ее осложнений. Несмотря на это, контроль АД у пациентов с АГ остается неудовлетворительным [8, 9], что и обуславливает то, что АГ остается большим бременем для здравоохранения в силу высокой инвалидизации, заболеваемости и смертности населения. Экспертами обсуждаются потенциальные возможности трансляции достижений фундаментальной науки в области патогенеза АГ в клиническую практику с целью поиска новых терапевтических мишеней; полагают, что среди причин недостаточной эффективности контроля АГ, связанных с медицинскими, врачебными, социальными факторами и плохой приверженностью лечению пациентов, существуют и другие механизмы АГ, противодействующие снижению АД [10]. С увеличением числа пациентов с АГ во всем мире потребность в более эффективных антигипертензивных препаратах (АГП) для достижения целевого АД и снижения риска ССЗ имеет большое клиническое значение.

Роль натрийуретических пептидов (НУП) в сердечно-сосудистой системе (ССС)

Повышенная активность ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатoadреналовой (САС) систем — ведущие механизмы развития и прогрессирования АГ, среди которых: вазоконстрикция, дисфункция эндотелия, задержка натрия, нарушение функции барорефлекса, жесткость артерий и др. Активация РААС также вызывает гипертрофию миокарда левого желудочка (ЛЖ) (ГЛЖ), фиброз, почечную дисфункцию и т.д. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), воздействующие на РААС, — основные АГП, используемые уже на старте лечения АГ в комбинации с блокаторами кальциевых каналов (БКК) или диуретиками (Д) [11, 12]. Другая гормональная система, обеспечивающая регуляцию ССС, включая уровень АД — НУП, обнаружен-

ные в 80-х годах прошлого столетия в предсердиях крыс, при введении которых животным снижалось кровяное давление и увеличивалась экскреция натрия [13]. Эти работы положили начало исследованиям сердца как эндокринного органа. В настоящее время выделено порядка 8 НУП, среди которых хорошо изучены: предсердный НУП (Atrial Natriuretic Peptide, ANP), мозговой НУП (Brain Natriuretic Peptide, BNP) и НУП С-типа, осуществляющие регуляцию и поддержание сердечно-почечного гомеостаза посредством дилатации артерий и противодействия объемной перегрузке сердца, подавления активности РААС и САС. ANP и BNP синтезируются в основном в сердце: ANP — в предсердиях при их растяжении; BNP — миоцитами желудочков в ответ на перегрузку объемом, приводящую к их растяжению; НУП С-типа вырабатывается в эндотелиальных клетках сосудов в ответ на провоспалительные цитокины. Предсердные НУП и НУП В-типа проявляют диуретические и натрийуретические эффекты за счет образования циклического гуанозинмонофосфата [14, 15]. НУП синтезируются в виде прегормонов с последующим преобразованием в активные гормоны. НУП, продуцируемые кардиомиоцитами, воздействуют на клетки-мишени через специфические рецепторы растворимой гуанилилциклазы А (GC-A) и В типов. НУП усиливают натрийурез путем ингибирования реабсорбции натрия в проксимальном и дистальном отделах нефрона, что, в свою очередь, вызывает диурез. ANP и BNP высвобождаются в ответ на перегрузку давлением и объемом, вызванную сердечной недостаточностью [16]. НУП также обладают антипролиферативным и антифибротическим эффектами на органы-мишени, участвуют в метаболической регуляции: окислении липидов, образовании и дифференцировке адипоцитов, активации адипонектина, секреции инсулина и толерантности к углеводам, что может обеспечивать защиту от развития метаболического синдрома. Генетические модели гена *ANP* или рецептора GC-A подтвердили, что оба сердечных гормона имеют огромное значение для гомеостаза АД, при их дефиците или дисбалансе может развиваться АГ [17]. Исследования с использованием более сложных технологий (чувствительные масс-спектрометрические методы) показали, что у пациентов с ХСН и высоким уровнем BNP в плазме, оцениваемым с помощью обычного диагностикума (Biosite), недостаточно зрелого BNP 1-32, вследствие чего может изменяться процессинг proBNP 1-108 и/или BNP 1-32 и возникает относительный дефицит защитного НУП, что в последующем было подтверждено [18]. Данные литературы по вопросу о том, имеется ли повышение НУП или их снижение при АГ, противоречивы, генетические исследования обнаруживают генетический полиморфизм особенно на стадии

предшественников НУП [19]. Более поздние исследования свидетельствуют о существовании относительного дефицита биологически активных сердечных НУП при АГ [20].

Свойства неприлизина (НЕП) и препаратов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторов (АРНИ)

К вазопептидазам, помимо известного ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), относится НЕП (цинксодержащая металлопротеиназа, нейтральная эндопептидаза), которая является мишенью для фармакологического воздействия. НЕП имеет большое значение для катаболизма вазоактивных пептидов и пептидов, участвующих в диурезе и натрийурезе, в т.ч. НУП, ангиотензина I, брадикинина и эндотелина-1. НЕП также вызывает деградацию опиоидных пептидов, вещества P, пептидов, участвующих в механизмах воспаления, β -амилоидного белка и гастринина. Считают, что физиологический эффект НЕП зависит от баланса между его действием на сосудорасширяющие и сосудосуживающие пептиды. Ингибитор НЕП повышает уровни циркулирующих НУП и брадикинина, но также повышает и вазоконстрикторы — ангиотензин II и эндотелин-1. На основании теоретических и экспериментальных разработок было сделано заключение, что препарат, который одновременно ингибировал бы как НЕП, так и эффекты РААС, снижая при этом системное и почечное сосудистое сопротивление, содержание альдостерона и увеличение натрийуреза и диуреза, был бы полезным в лечении ХСН и АГ. Синергический эффект ингибирования НЕП и блокады РААС может также предотвращать фиброз и гипертрофию миокарда, повышать скорость клубочковой фильтрации и предотвращать фиброз в почках.

Создан новый класс препаратов АРНИ (ARNI), сочетающий ингибитор НЕП (сакубитрил — сак) и БРА, известный как БРА с ингибированием нейтральной эндопептидазы [16, 21]. Гидролизруется сак под воздействием карбоксилэстеразы в печени в ингибитор НЕП. На первом этапе эналаприл был объединен с сакубитрилом, который вызывал повышенный риск ангионевротического отека из-за накопления брадикинина, что препятствовало его использованию в лечении. Затем был создан препарат, получивший название LCZ696, представляющий собой двойной ингибитор рецептора ангиотензина II и НЕП в виде единой молекулы, синтезированной путем совместной кристаллизации валсартана (валс) и пролекарства-ингибитора НЕП — сак. Валс характеризуется высоким сродством к рецепторам ангиотензина II (подтип AT1) и хорошей переносимостью. В РФ комбинация сакубитрил/валсартан (сак/валс) зарегистрирована под торговым названием Юперо для лечения

больных с ХСН и эссенциальной АГ. Клинические испытания сак/валс в лечении ХСН выявили также их потенциал в контроле повышенного АД. Проведены рандомизированные клинические исследования (РКИ) в разных возрастных, этнических и различных по клинико-инструментальным характеристикам группах пациентов с АГ, а также метаанализы, показавшие хороший потенциал сак/валс в качестве АГП [22, 23]. В одном из первых крупных международных РКИ [24] изучены антигипертензивный эффект (АГЭ) и переносимость разных доз сак/валс — 100, 200 и 400 мг/сут. в сравнении с валс в дозах 80, 160 и 320 мг/сут. или плацебо. Обследовано 1328 пациентов с АГ 1-2 ст. из 18 стран. Большинство пациентов были европеоидной расы (87%) и мужчинами (57%) среднего возраста 53 года (18-75 лет), средняя продолжительность АГ составила 6,8 лет. Контроль АД осуществлялся с помощью офисного измерения АД (АДоф), у части пациентов — 24 ч мониторинга АД (СМАД). Частота преждевременного прекращения лечения варьировала от 4 до 7% в группах изучаемого препарата и была ниже во всех группах пациентов, принимавших сак/валс, чем в группах сравнения. Значимое снижение среднего ДАД и САД регистрировалось уже в течение первой нед. лечения во всех группах активного лечения, наибольший АГЭ наблюдался к 4 нед. лечения и был максимально выражен при использовании дозы 400 мг сак/валс. В целом результаты исследования продемонстрировали, что лечение пациентов с АГ 1-2 ст. сак/валс обеспечивает большую степень снижения АД по сравнению с валс. Результаты АДоф и СМАД дали основание считать, что сак/валс по сравнению с валс в большей степени снижает САД, чем ДАД, тем самым уменьшая пульсовое давление (ПД). Известно, что высокое ПД является маркером жесткости артерий и независимым предиктором ССЗ и сердечно-сосудистой смерти [25, 26]. Его снижение может быть полезным для пациентов с ИСАГ, у которых имеет место высокая сосудистая жесткость, а также при диастолической дисфункции ЛЖ. Нежелательные явления (НЯ), развившиеся во время 8-нед. периода лечения были нечастыми, легкими и носили транзиторный характер, дозозависимости в развитии НЯ не отмечено.

В другом многоцентровом международном, включая РФ, РКИ подтверждена эффективность сак/валс по сравнению с олмесартаном (олм) у 376 пациентов АГ с 1-2 ст. АГ как по данным АДоф, так и по СМАД [27]. Следует отметить, что ранее у этих пациентов не удавалось эффективно контролировать АД 20 мг олм. Через 8 нед. лечения в группе сак/валс среднее 24-часовое САД по сравнению с группой олм статистически значимо было ниже

СЕРДЦА ПАЦИЕНТОВ В ВАШИХ РУКАХ



Гипертрофия левого желудочка сегодня может привести к ХСН завтра¹

- ◆ АГ является причиной СН в 95% случаев²
- ◆ У половины пациентов после постановки диагноза ХСН продолжительность жизни не превышает 5 лет³
- ◆ Дисбаланс систем САС, РААС и НУП – ведущий механизм прогрессирования ХСН⁴⁻⁸
- ◆ За год в России умирают более 600 тысяч больных сердечной недостаточностью²

АГ — артериальная гипертензия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, САС — симпато-адреналовая система, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, НУП — натрийуретические пептиды.

1. Messeri F.H. et al. JACC: Heart Fail. 2017; 5(8):543–551. 2. Фомин И.В. Российский кардиологический журнал. 2016; 8 (136): 7–13. 3. Roger V.L. et al. JAMA. 2004;292(3):344–350. 4. Клинические рекомендации по хронической сердечной недостаточности МЗ РФ. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/134>; 5. Braunwald E. JACC. 2015;65:1029–41. 6. Brewster U.C. et al. Am J Med Sci. 2003;326(1):15–24. 7. Pandey K.N. J Am Soc Hypertens. 2008 July 1; 2(4): 210–226. 8. Хирманов В.Н. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2016; 6(2):3–25.

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».

ООО «Новартис Фарма», 125315, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 70. Тел.: +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68, www.novartis.ru
502325/GenMed/All/0822/1

(-4,3 vs -1,1 мм рт.ст., $p < 0,001$). Большая доля пациентов достигла контроля АД с помощью сак/валс по сравнению с олм.

Изучение комбинации сак/валс

Эффективность и безопасность сак/валс у больных АГ

Исследование эффективности и безопасности сак/валс проведено у пациентов с тяжелой АГ в 8-нед. многоцентровом открытом исследовании. Пациенты с 3 ст. АГ (САД ≥ 180 , ДАД ≥ 110 мм рт.ст.) характеризуются очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Установлено экспоненциальное повышение смертности от ССЗ и инсульта с повышением АД, начиная с уровня $\geq 115/75$ мм рт.ст. [28]. В азиатской популяции выявлена более сильная связь АГ и риском развития инсульта по сравнению с европеоидной популяцией [29]. Наиболее ранний, эффективный и быстрый контроль АД у пациентов с АГ 3 ст. необходим для снижения ССР [30]. Исследование проведено с участием 35 пациентов, преимущественно мужчин японского происхождения в возрасте ≥ 20 лет с диагнозом АГ 3 ст. [31]. Средний возраст пациентов составил 51,3 года, 11,4% были ≥ 65 лет. В исследование включались ранее не леченные пациенты (с вновь диагностированной АГ или не получавшие АГП в течение 4 нед. до скрининга) с уровнем САД ≥ 180 и < 220 мм рт.ст. или уровнем ДАД ≥ 110 и < 120 мм рт.ст., а также пациенты, получавшие АГП, с уровнем САД ≥ 180 и < 220 мм рт.ст. или ДАД ≥ 110 и < 120 мм рт.ст., для которых устанавливался вводный период без лечения. Начальная доза сак/валс составила 200 мг, при недостижении ДАД < 100 и САД < 160 мм рт.ст. и отсутствии НЯ через 2 нед. или через 4 нед. ДАД < 90 и САД < 140 мм рт.ст. доза повышалась до 400 мг. Для пациентов, у которых не достигнуто целевое ДАД < 90 и САД < 140 мм рт.ст. на сак/валс в дозе 400 мг, добавлялись другие АГП в свободной или фиксированной форме, кроме БРА или АПФ. К концу лечения большинство пациентов получали дозу в 400 мг, а 60% дополнительно получали другие АГП для достижения целевого АД. Снижение АД при приеме сак/валс наблюдалось уже на 1 нед., наибольшее снижение к 8 нед. лечения (степень снижения составила 35,3/22,1 мм рт.ст.). На 4 нед., когда еще не были добавлены другие АГП, сак/валс обеспечил снижение АД на 23,1/14,0 мм рт.ст. Снижение ПД на 8,3 \pm 10,1 мм рт.ст. наблюдалось на 1 нед. лечения, максимальное его снижение на 8 нед. (среднее снижение на 13,2 \pm 12,6 мм рт.ст. от исходного уровня). Целевые САД и ДАД были достигнуты в 85,7 и 100% случаев к 8 нед. Среди 48,6% пациентов, сообщивших хотя бы об одном НЯ, наиболее часто назывался назофарингит. Данное исследование показало, что препарат сак/валс, первый в классе ARNI, в целом

безопасен и эффективен, в т.ч. для снижения САД и ПД при лечении тяжелой АГ у пациентов азиатского региона.

Эффективность и безопасность сак/валс у больных с ХСН

Эффективность и безопасность сак/валс изучена у пациентов с ХСН. Проспективное исследование с участием 8442 пациентов с ХСН и фракцией выброса (ФВ) ЛЖ $< 40\%$ PARADIGM-HF (Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial) продемонстрировало снижение смертности и госпитализации по причине декомпенсации ХСН при лечении сак/валс по сравнению с эналаприлом. Анализ безопасности показал, что у пациентов, получавших сак/валс, чаще наблюдалась симптоматическая гипотензия, чем в группе эналаприла (14 vs 9,2%, $p < 0,001$), однако этот побочный эффект редко приводил к прекращению лечения (0,9 vs 0,7%, $p = 0,38$) [32]. В исследовании PARADIGM-HF в основном пациенты были с нормотензией.

Показана эффективность сак/валс у пациентов с ХСН со сниженной ФВ и АГ не только на уровень АД, но и на патологически измененные показатели функционального состояния сердца и сосудов [33]. Группа "вмешательства", которых лечили сак/валс, составила 30 пациентов среднего возраста 74,37 \pm 3,5 лет, группа контроля — 30 пациентов сопоставимого возраста и пола. До включения в исследование всех больных лечили β -блокаторами (ББ) и вазодилататорами; после рандомизации больные группы контроля получали валс 80 мг 2 раза/сут.; группы "вмешательства" — сак/валс 50 мг 2 раза/сут., при хорошей переносимости дозу увеличивали до 100 мг 2 раза/сут. Целевое САД было < 130 , ДАД < 80 мм рт.ст. Для достижения целевого АД увеличивали дозы/или добавляли другие АГП, за исключением препаратов РААС. Клиническая эффективность в группе "вмешательства" составила 93,3%, в группе контроля — 83,3%. У больных, получавших сак/валс, выявлено значимое улучшение ФВ ЛЖ, вазодилататорной функции плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, функции эндотелия (повышение оксида азота (NO) и снижение эндотелина-1), а также повышение уровня адипонектина, снижение активности матричной металлопротеиназы-9 и более выраженное снижение N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сравнении с пациентами контрольной группы.

Сак/валс и резистентная АГ (РАГ)

Получен положительный опыт применения сак/валс для лечения РАГ у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ в исследовании PARAGON-HF (Prospective Comparison of ARNI with ARB Global Outcomes in HF with Preserved Ejection Fraction) [34].

У пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ часто наблюдается трудно контролируемая АГ, несмотря на использование нескольких классов АГП. Имеются данные, что РАГ встречается у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ так часто, как и в целом среди пациентов с АГ — 10-20% [35, 36]. Большая выборка пациентов, включенных в исследование PARAGON-HF, позволила *post hoc* изучить распространенность РАГ при ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ и влияние ингибирования НЕП на АД у них. РАГ определялась при недостижении целевого АД (САД <140, ДАД <90 мм рт.ст.), несмотря на использование трех АГП разных классов в максимально переносимых дозах, включая диуретики (Д). В конце лечения 4795 пациентов были классифицированы в соответствии с уровнем САД. РАГ определялась при САД \geq 140 мм рт.ст. (при сахарном диабете (СД) \geq 135 мм рт.ст.), несмотря на лечение валс, БКК и Д. РАГ к антагонистам минералокортикоидных рецепторов (АМР) определялась при недостижении целевого АД, несмотря на вышеуказанную 3-компонентную АГТ+АМР. В качестве первичной точки исследования PARAGON-HF оценивалась совокупность госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и смерти от сердечно-сосудистых причин. РАГ среди всех исследуемых пациентов диагностирована у 15,2%, АМР-РАГ — у 2,8%. Средний возраст пациентов с РАГ составил 72,5 \pm 8,2 лет. У пациентов с РАГ был чаще СД, чем у пациентов с контролируемой АГ (60,5 vs 35,6%), регистрировался более низкий уровень NT-проBNP (744 vs 962 пг/мл), соответственно. Лечение проводилось двойным слепым методом валс (целевая доза 160 мг 2 раза/сут.) или сак/валс (целевая доза 97/103 мг 2 раза/сут.). У пациентов с РАГ степень снижения САД на 4-й и 16-й нед. лечения была более выраженной при применении сак/валс по сравнению с валс и составила, в среднем, -4,8 (от -7,0 до -2,5) и -3,9 (от -6,6 до -1,3) мм рт.ст.; с АМР-РАГ: -8,8 (от -14,0 до -3,5) и -6,3 (от -12,5 до -0,1) мм рт.ст., соответственно. Доля пациентов с РАГ, достигших целевого САД к 16-й нед., в группе сак/валс, составила 47,9%, в группе валс — 34,3% (отношение рисков 1,78, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,30-2,43); у пациентов с АМР-РАГ — 43,6 vs 28,4% (отношение рисков 2,63, 95% ДИ: 1,18-5,89) в группе валс. Число случаев сердечно-сосудистой смерти, госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью, новых случаев инсульта и ИМ среди пациентов с РАГ за период наблюдения было выше и составило 17,3; 95% ДИ: 15,6-19,1 на 100 человеко-лет; среди пациентов с контролируемым САД — 13,4; 95% ДИ: 12,7-14,3 на 100 человеко-лет, скорректированный коэффициент составил 1,28 (95% ДИ: 1,05-1,57). Исследование показало возможность применения сак/валс в лечении РАГ у пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ, даже у тех,

у кого ранее не удавалось контролировать высокое АД, несмотря на лечение по меньшей мере 4 классами АГП, включая АМР.

Положительные опыт лечения РАГ с использованием сак/валс в дозе 200/400 мг получен в многоцентровом исследовании при добавлении его к \geq 3-м АГП, на которых не достигалось целевое АД. Препараты РААС в дальнейшем исключались. Снижение офисных САД и ДАД составило 19,4/11,8 мм рт.ст. к 8-й нед. лечения ($p<0,001$). Частота контроля САД по данным СМАД составила 78,8% (день) и 74,2% (ночь), ДАД — 74,2% (день) и 54,5% (ночь) [37].

Эффективность и переносимость сак/валс в пожилом возрасте

Ряд исследований по изучению эффективности и переносимости сак/валс выполнен у пациентов АГ пожилого возраста (\geq 60 лет). В многоцентровом РКИ PARAMETER (Prospective Comparison of Angiotensin Receptor Nephilysin Inhibitor With Angiotensin Receptor Blocker Measuring Arterial Stiffness in the Elderly), в котором участвовало 12 стран с разным этническим составом пациентов, проведена оценка краткосрочных и долгосрочных эффектов (12 и 52 нед.) сак/валс по сравнению с олм на уровень центрального аортального давления (САДц), АДоф, показателей СМАД, центральной гемодинамики, жесткости артерий и NT-проBNP у пожилых пациентов с ИСАГ и повышенным уровнем ПД. В исследовании использовался новый неинвазивный метод СМАД, позволяющий оценивать САДц и центральное ПД. 432 пациента с ИСАГ рандомизированы на лечение сак/валс в дозе 200 мг или олм 20 мг в течение 4 нед. с последующим титрованием первоначальных доз. Через 12 нед. пациентам с неконтролируемым АД добавлялись другие АГП. Потребность в дополнительной АГТ была значимо реже у пациентов, получавших сак/валс, по сравнению с олм ($p<0,002$). В группе сак/валс большая доля пациентов оставалась на монотерапии по сравнению с группой олм (68% vs 53%). Дополнительная терапия амлодипином (\pm гидрохлоротиазид) потребовалась 32% пациентам в группе сак/валс и 47% в группе олм. В исследовании PARAMETER впервые было показано более выраженное положительное влияние уже к 12 нед. лечения сак/валс на САДц, степень снижения которого составила 12,6 мм рт.ст. (среднее 14,6-10,6) vs 8,9 мм рт.ст. (среднее 10,9-6,9) ($p<0,01$) на олм; на центральное ПД, степень снижения составила 6,4 мм рт.ст. (7,7-5,1) vs 4,0 мм рт.ст. (5,3-2,6) ($p<0,012$), соответственно. Исследование показало преимущество сак/валс по сравнению с обычной блокадой РААС. Подчеркнуто, что к 52 нед. лечения положительная динамика в этих показателях нарастала на лечении сак/валс в отличие от лечения олм. По данным СМАД сак/валс также более

эффективно снижал САД и ПД (показатель жесткости артерий), чем олм, особенно в ночные часы. Пациенты пожилого возраста с АГ, включая ИСАГ, с СД и ХБП часто имеют нарушения суточного ритма АД и статус "нондиппера", ассоциирующиеся с высоким ССР [38]. Снижение повышенной скорости пульсовой волны (СПВ) у пациентов с ИСАГ (исходно среднее 10,2 м/с) и высокого ПД (исходно ≈ 70 мм рт.ст.), отсутствие чрезмерного снижения ДАД, обеспечивают улучшение центральной и периферической гемодинамики и не ухудшают коронарную перфузию. Эти позитивные эффекты, регистрируемые при лечении сак/валс, также важны и для лечения пациентов с АГ и ХСН с сохраненной ФВ, которые часто имеют систолическую гипертензию, высокую жесткость артерий и повышенное ПД. Снижение уровня NT-проBNP в сыворотке крови от исходного к 12 нед. лечения было больше у пациентов, получавших сак/валс (34%) по сравнению с олм (20%), к 52 нед. эта разница уменьшалась. Более выраженное снижение уровня NT-проBNP при лечении сак/валс указывает на его большую роль в снижении нагрузки на левые отделы сердца. Лечение как сак/валс, так и олм в целом хорошо переносилось. Общая частота серьезных НЯ была низкой и сходной между сак/валс (7%) и олм (5,8%).

В многоцентровом двойном слепом исследовании RATIO, включившем 907 пациентов среднего возраста 61,5 лет с ИСАГ 1-2 ст. (офисное САД составило 150-179 мм рт.ст., среднее 24-ч амбулаторное АД — 142/82,1 мм рт.ст.) была поставлена цель — определение оптимальной дозы сак/валс для пожилых пациентов [39]. Исследование проводилось в разных режимах: сак/валс в дозе 400 мг/сут. сравнивался с валс в дозе 320 мг 1 раз/сут.; валс 320 мг — со свободным сакубитрилом в дозах 50, 100, 200 или 400 мг 1 раз/сут. или с плацебо. В конце 8-нед. лечения сак/валс в дозе 400 мг в сравнении с валс в дозе 320 мг продемонстрировал большую степень снижения САД (21,8 vs 16,1 мм рт.ст.; $p < 0,05$) и 24-ч АД (13,0 vs 9,6 мм рт.ст.; $p < 0,05$), соответственно. Не выявлено различий по степени снижения САД у пациентов старше или моложе 65 лет. Авторы пришли к выводу, что сак/валс в дозе 400 мг превосходит 320 мг валс и является оптимальной дозой для снижения САД в любом возрасте, включая пожилых лиц, а также безопасен и хорошо переносится.

В РКИ изучена эффективность сак/валс при 14-нед. лечении у пациентов пожилого возраста с ИСАГ азиатской популяции [40]. 588 пациентов среднего возраста 70,7 лет с исходным уровнем САД/ДАД=160,3/84,9 мм рт.ст., и высоким ПД (75,4 мм рт.ст.), рандомизированы на лечение сак/валс или олм. Первоначально пациенты получали 100 мг сак/валс или 10 мг олм 1 раз/сут., на 4 нед.

дозу увеличивали до 200 мг и до 20 мг; на 10 нед. для пациентов с АД $> 140/90$ мм рт.ст. дозы были увеличены до 400 мг и 40 мг (соответственно для каждого препарата). На 10 нед. лечения сак/валс обеспечил большее снижение АД по сравнению с олм (22,71 vs 16,11 мм рт.ст., соответственно, $p < 0,001$). На 14 нед. снижение САД и ПД по сравнению с исходным уровнем было значительно больше при применении сак/валс, а в группе олм большее количество пациентов нуждались в повышении дозы. Оба режима лечения хорошо переносились. Исследование показало, что сак/валс более эффективен, чем олм в снижении АД у азиатских пациентов с ИСАГ пожилого возраста.

Крупное РКИ по изучению эффективности и безопасности сак/валс в сравнении с олм выполнено у японских пациентов с АГ 1-2 ст. [41]. Был включен 1161 пациент (70,5% мужчин); среднего возраста 58,7 лет; 32,9% ≥ 65 лет, 74,8% пациентов ранее лечились АГП без эффективного контроля АД. Пациенты рандомизированы в соотношении 1:1:1 в двойное слепое лечение сак/валс в дозе 200 мг, или сак/валс в дозе 400 мг (повышение дозы через 1 нед. приема 200 мг) или олм в дозе 20 мг 1 раз/сут. в течение 8 нед. Через 8 нед. лечения 200 мг сак/валс обеспечивал большую степень снижения САД по сравнению с олм, разница составила: -5,01 мм рт.ст. (-6,95, -3,06; $p < 0,001$). Сак/валс в дозе 400 мг также обеспечивал более выраженное снижение САД, чем олм на 8 нед. лечения, разница (95% ДИ) составила: -6,97 мм рт.ст. (-8,92, -5,03) ($p < 0,001$). Аналогичные результаты наблюдались для ДАД и ПД, причем обе дозы сак/валс обеспечивали большее снижение этих показателей по сравнению с исходным уровнем к 8 нед., чем использование олм ($p \leq 0,001$ для всех). Сак/валс в дозе 400 мг в большей степени снижал САД, ДАД и ПД, чем в дозе 200 мг. У пожилых пациентов сак/валс 200 мг и 400 мг показали большую степень снижения САД по сравнению с исходным уровнем к 8 нед. по сравнению с олм (-18,78, -19,52 и -11,51 мм рт.ст.), у лиц в возрасте < 65 лет степень снижения составила: -17,94, -20,53 и -14,10 мм рт.ст., соответственно. Разница в уровне САД, ДАД между группами сак/валс и олм оказалась больше у пациентов пожилого возраста. Обе дозы сак/валс приводили к большему снижению ПД у пожилых, чем у более молодых пациентов, в то время как олм обеспечивал одинаковое снижение ПД у пожилых и более молодых пациентов. К концу лечения у большей доли пациентов был достигнут целевой уровень АД сак/валс в дозе 400 мг, чем на олм в дозе 20 мг (21,8 vs 14,4%, отношение шансов (ОШ)=1,77, 95% ДИ: 1,21-2,59). В целом НЯ, включая серьезные, потребовавшие отмену лечения, были чаще на олм. Назофарингит был наиболее частым НЯ с одинаковой заболеваемостью во всех группах. Только один

случай гипотензии был зарегистрирован в группе сак/валс на дозе 400 мг. В течение 8-нед. периода лечения изменения в лабораторных показателях от исходного уровня, как правило, были небольшими. Авторы заключают, что сак/валс 200 и 400 мг превосходит по эффективности олм 20 мг в снижении САД на ~5 и 7 мм рт.ст., соответственно. Это преимущество в снижении САД является клинически значимым, т.к. известно, что снижение САД на каждые 10 мм рт.ст. снижает риск тяжелых ССЗ на 20%, ишемической болезни сердца на 17%, инсульта на 27%, ХСН на 28% и смертность от всех причин на 13% [42]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что лечение сак/валс может способствовать улучшению прогноза у пациентов с АГ, особенно лиц пожилого возраста с высокой жесткостью артерий — ведущим механизмом ИСАГ.

В исследовании Wang JG, et al. проведено сравнение сак/валс в дозе 200 мг 1 раз/сут. + амлодипин (амл) в дозе 5 мг 1 раз/сут. с монотерапией амл в дозе 5 мг 1 раз/сут. при лечении 266 пациентов азиатской популяции среднего возраста 55,4 лет с ИСАГ, неконтролируемой ранее монотерапией амл [43]. Через 12 нед. лечения комбинация сак/валс + амл значительно превосходила монотерапию амл в снижении АД. СМАД также продемонстрировало снижение 24-ч САД на 13,9 мм рт.ст. в группе сак/валс + амл по сравнению с 0,8 мм рт.ст. в группе амл ($p < 0,001$), важным фактом оказалось значимое снижение 24-ч ПД (на 5,8 vs 0,6 мм рт.ст., соответственно). Авторы заключают, что комбинация сак/валс + амл может быть эффективным средством лечения пациентов с неконтролируемой монотерапией ИСАГ у пожилых пациентов. Частота НЯ была одинаковой в разных группах (20,0 vs 21,3%, соответственно) и включала назофарингит, головокружение и инфекции верхних дыхательных путей.

Влияние сак/валс на ремоделирование ССС

Ремоделирование ССС — процесс, прогрессирующий с возрастом и при АГ, при котором в стенке артерии снижается содержание эластина, откладывается коллаген, развивается дисфункция эндотелия, меняется тонус гладкомышечных клеток и др. процессы, что в итоге приводит к артериоло- и артериосклерозу [44]. Потеря эластичности артерий сопровождается повышением САД при незначительном изменении ДАД и даже его снижением, что приводит к увеличению ПД. При этом увеличивается *post* нагрузка на сердце, происходит ремоделирование ЛЖ и ГЛЖ. Жесткость артерий и ГЛЖ ассоциируются с повышенным риском развития ССЗ у пациентов с АГ [45, 46], что и определяет цель лечения — не только снижение повышенного АД, но и возможность обратного ремоделирования ССС. Эффективное лечение АГ уменьшает жесткость артерий и ГЛЖ. Наиболее эффективными препаратами, оказывающими позитивные эф-

фекты на эти патологические процессы, помимо снижения АД, являются препараты, воздействующие на РААС. Ингибирование опосредованных ангиотензином II сигнальных путей вызывает обратное ремоделирование внеклеточного матрикса, улучшение эндотелиальной функции и снижение воспалительных процессов [47]. Улучшение структурно-функционального состояния периферических артерий приводит к уменьшению отраженной пульсовой волны и центрального ПД в аорте [48]. Ингибирование НЕП увеличивает биодоступность НУП, в числе их положительных эффектов на ССС — вазодилатация и уменьшение ремоделирования ЛЖ [49].

В многоцентровом РКИ изучено влияние сак/валс на ремоделирование ССС в сравнении с олм у пожилых пациентов с АГ [50]. Пациентам исходно и после 12 и 52 нед. лечения выполнялась магнитно-резонансная томография сердца и аорты для оценки растяжимости аорты и индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) и исследована СПВ. 114 пациентов с АГ 1 и 2 ст. среднего возраста $59,8 \pm 10,7$ лет были рандомизированы 1:1 на сак/валс или олм с учетом приема статинов и пероральной противодиабетической терапии. В течение первых 2 нед. пациенты получали сак/валс в дозе 200 мг/сут. (таблетка) + плацебо к олм (капсула) или олм в дозе 20 мг/сут. (капсула) + плацебо сак/валс (таблетка). Далее дозы титровали: сак/валс до 400 мг/сут. или олм до 40 мг/сут., которые принимались в течение последующих 10 нед. В дальнейшем для достижения целевого АД к терапии мог добавляться амл. Исходное САДоф было >140 и <180 мм рт.ст., ПД в плечевой артерии — >50 мм рт.ст., ИММЛЖ исходно не различались между группами. После 12 нед. лечения САДоф снизилось в группе сак/валс на 25,7; в группе олм — на 22,8 мм рт.ст. ($p > 0,05$), а после 52 нед. лечения снижение САД в группе сак/валс было более выраженным и статистически значимым, составив 26,1 мм рт.ст., в группе олм — 20,8 мм рт.ст., $p = 0,028$. ИММЛЖ снизился в большей степени в группе сак/валс по сравнению с группой олм к 12 нед. ($-6,36$ vs $-2,32$ г/м²), $p = 0,039$ и к 52 нед. ($-6,83$ г/м² vs $-3,55$ г/м²), $p = 0,029$. Эти различия оставались значимыми после поправки на САДоф при динамическом наблюдении ($p = 0,036$ и $0,019$ через 12 и 52 нед., соответственно). Важно отметить, что более выраженное уменьшение ИММЛЖ при лечении сак/валс по сравнению с олм было очевидным уже после 12 нед. лечения, когда не было значимых различий в САДоф и ДАДоф, а также САДц. Снижение центрального ПД также было более выраженным на лечении сак/валс в сравнении с олм к 52 нед. Исследование выявило клинические преимущества сак/валс в уменьшении ГЛЖ, снижении САДц и ПД у пожилых пациентов с АГ, что принципиально важно для улучшения их прогноза.

Сак/валс и синдром старческой астении

Неконтролируемая АГ представляет потенциальный риск развития ХСН [51]. Лечение пациентов пожилого возраста с АГ является сложной задачей из-за высокой гетерогенности сопутствующих заболеваний, возрастных нарушений функции печени, почек, когнитивной дисфункции, а также развития синдрома старческой астении (ССА). Распространенность ССА (хрупкость) у пожилых людей в Азии выше, чем в других странах [52]. Исследование, проведенное в Японии, подтвердило преобладание ССА у пациентов старческого возраста с ССЗ, достигающее ~35% [53]. Пожилые пациенты с ССА, как правило, исключались из многих клинических испытаний. Клиническая эффективность и безопасность сак/валс у пожилых (>65 лет) пациентов с II-IV функциональным классом по Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) ХСН, АГ и ССА были предметом проспективного когортного исследования у пожилых пациентов с АГ и ХСН в реальной клинической практике КНР [54]. При рандомизации 241 пациенту назначен сак/валс (начальная доза: 100 мг 2 раза/сут.), 227 — препарат РААС (олм 20 мг 1 раз/сут., или валс 80 мг 1 раз/сут., или ирбесартан 150 мг 1 раз/сут. или телмисартан 40 мг 1 раз/сут., или периндоприл 4 мг 1 раз/сут. или беназеприл 10 мг 2 раза/сут.). Другие препараты (кроме РААС и ингибиторов ренина) пациенты продолжали принимать в течение всего исследования. Дозировки препаратов РААС и сак/валс корректировались в соответствии с индивидуальной переносимостью и снижением АД при каждом визите. Лечение было прекращено в 1,2 и 1,3% случаев среди пациентов, получавших сак/валс и РААС из-за НЯ. 56,6% пациентов, получавших сак/валс, и 36,6%, получавших препараты РААС, достигли целевого АД через 3 мес., ОШ=1,547; 95% ДИ: 1,262-1,896 ($p<0,001$), через 6 мес. в 83,2% (сак/валс) и 71,8% (РААС), ОШ=1,159, 95% ДИ: 1,049-1,279 ($p=0,003$). Через 6 мес. лечения наблюдалось статистически более значимое снижение уровня NT-proBNP на сак/валс, чем на препаратах РААС: -1262,0 пг/мл (95% ДИ: от -3274,0 до -539,5 пг/мл) vs -919,0 пг/мл (от -1962,0 до -130,0 пг/мл) ($p=0,001$). Конечно-систолический размер ЛЖ уменьшился у пациентов на лечении сак/валс, по сравнению с теми, кто принимал препараты РААС. ФВ ЛЖ увеличилась в большей степени на сак/валс в сравнении с препаратами РААС на 4,0% (95% ДИ: 2,0-7,5) vs -1,0% (95% ДИ: -4,0-2,0) ($p=0,001$). К 6 мес. лечения у части пациентов, получавших сак/валс, наблюдалось улучшение на ≥ 2 функционального класса по NYHA ХСН (11,2 vs 3,5%, $p=0,002$), ухудшение класса ХСН больше обнаруживалось у пациентов, получавших препараты РААС: 17,2 vs 9,1% (сак/валс) ($p=0,01$). У пациентов в группе сак/валс наблюдался постоянный тренд к снижению

САД и ДАД к 3 и 6 мес. лечения по сравнению с пациентами, получавшими препараты РААС. Разница в снижении САД к 6 мес. составила 20 мм рт.ст., ДАД — 12 мм рт.ст. в пользу сак/валс. Оценка ССА по шкале FRAIL (Fatigue, Resistance, Ambulation, Illnesses, Loss of Weight) показала, что лечение сак/валс в большей степени улучшало показатели клинического состояния. Во время наблюдения 17,8% пациентов группы сак/валс и 18,5% в группе РААС сообщили о НЯ. Гиперкалиемия встречалась реже при сак/валс, чем при РААС ($p<0,05$), это важное наблюдение для пожилых пациентов с АГ и ХБП. Частота первичной комбинированной точки была выше среди пациентов, получавших препараты РААС — 26,9% (95% ДИ: 19,6-34,0) по сравнению с теми, кто получал сак/валс — 22,0 (95% ДИ: 16,7-27,3). В когорте пациентов, кто лечился препаратами РААС, наблюдался более короткий промежуток времени до развития сердечно-сосудистых событий по сравнению с теми, кто получал сак/валс. Исследование впервые продемонстрировало эффективность и безопасность сак/валс у пожилых пациентов с АГ и ХСН в реальных условиях. Показано более значимое снижение повышенного АД, уровня NT-proBNP и улучшение структурно-функционального состояния ЛЖ при использовании сак/валс по сравнению с препаратами, подавляющими активность РААС. Лечение сак/валс сопровождалось улучшением физической активности и клинической симптоматики, что принципиально важно для пациентов с ССА, т.к. пожилые люди нередко страдают этим синдромом, его наличие ассоциируется с риском повторной госпитализации по поводу ХСН и смертностью от всех причин [55].

Сак/валс у пациентов с солечувствительной АГ

Изучена эффективность сак/валс у пациентов с солечувствительной АГ [56]. Сравнялось лечение сак/валс в дозе 400 мг 1 раз/сут. с валс 320 мг 1 раз/сут. в течение 4 нед. у 75 пациентов. Через 4 нед. у пациентов, получавших сак/валс, наблюдалось большее увеличение натрийуреза, диуреза и снижение АД по сравнению с пациентами, получавшими валс. Степень снижения САД составила 13,3 мм рт.ст. в группе пациентов, получавших сак/валс, по сравнению с 5,8 мм рт.ст. в группе пациентов, получавших валс ($p=0,002$). Доля пациентов с НЯ была сопоставимой между группами (32,4 vs 32,8%), наиболее часто отмечены головокружение, гематурия, головная боль, назофарингит и кашель.

Использование сак/валс при ХБП

АГ является одним из ведущих ФР развития и прогрессирования ХБП и почечной недостаточности [57]. ХБП повышает риск развития и прогрессирования фатальных и нефатальных ССЗ. По данным одного из крупных метаанализов, в котором проанализированы исследования, выполненные в разных

странах, распространенность ХБП 1-5 стадии в среднем составила 13,4%, а 3-5 стадии — 10,6% [58]. АГ и ХБП — независимые ФР развития ССЗ, а их сочетание значительно повышает риск ССЗ и смерти. По данным исследования ЭССЕ-РФ снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) от незначительного (СКФ <90 мл/мин/1,73 м²) до терминального уровня регистрировалось у 26,5% респондентов. Среди больных АГ снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² было в 2 раза чаще, чем у лиц с нормальным уровнем АД [59]. Заболеваемость ХБП увеличивается по мере утяжеления АГ и максимальной оказывается при РАГ. Эффективное лечение АГ имеет крайне важное значение в профилактике ХБП [60]. Препараты РААС являются ведущими в лечении АГ с ХБП. Снижение повышенного АД и ингибирование РААС замедляют темп прогрессирования ХБП. Контроль АГ с ХБП остается неудовлетворительным [61]. По данным российского регистра АГ у амбулаторных пациентов с АГ и ХБП целевое АД достигалось в процессе лечения менее чем в 50% случаев [4].

В Японии выполнено многоцентровое открытое исследование, включающее период плацебо для "отмывания" эффектов предшествующего лечения АГП, 1-2 нед. для ранее нелеченых пациентов и 8-нед. период лечения сак/валс в дозе 100 мг с последующим титрованием до 200 или 400 мг в зависимости от достижения целевого АД [62]. Включено 32 пациента среднего возраста 65,8 лет с АГ и ХБП III-IV стадии. У 78,1% пациентов была ХПБ III стадии (СКФ ≥ 30 и <60 мл мин⁻¹ 1,73 м⁻²); у 21,9% — IV (СКФ ≥ 15 и <30 мл мин⁻¹ 1,73 м⁻²). Пациентам, которым ранее не удалось достичь целевого АД, назначен сак/валс на фоне продолжения приема БКК и Д. Среднее значение САД от исходного (151,6 \pm 10,3 мм рт.ст.) снизилось ко 2-й нед. с последующим снижением до 132,2 \pm 10,8 мм рт.ст. на 4-й нед. и оставалось стабильным к 8-й нед. лечения (131,2 \pm 11,1 мм рт.ст.). Разница в САД за период лечения составила 20,5 \pm 11,3 мм рт.ст. Исходное ДАД (86,9 \pm 10,8 мм рт.ст.) снизилось на 2-й нед., с последующим снижением на 4-й нед. (80,1 \pm 10,0 мм рт.ст.) и оставалось стабильным к 8-й нед. (78,8 \pm 10,7 мм рт.ст.). Степень снижения ДАД составила 8,3 \pm 6,3 мм рт.ст. К концу лечения у 57,1% пациентов с IV стадии ХПБ достигнуты целевые САД и ДАД, а с III стадией ХБП — у 60,0 и 76,0%, соответственно. Лабораторные показатели крови (креатинин, натрий, калий и др.) не претерпели существенных изменений, как и расчетной СКФ. Лечение сак/валс выявило снижение коэффициента альбумин/креатинин в моче на 15,1% от исходного уровня. Серьезных НЯ не выявлено. Исследование показало, что сак/валс может быть перспективным терапевтическим средством для лечения пациентов с АГ и ХБП, которое не только эффективно снижа-

ет повышенное АД, но и дополнительно реализует полезные почечные эффекты. Сак/валс, как следует из исследования, обладает уникальными свойствами с несколькими механизмами — подавлением активности РААС, вазодилатацией, натрий-уретическим эффектом как за счет воздействия на канальцы, так и улучшения медуллярного кровотока в почке. Ингибирование НЕП способствует усилению эффектов НУП, которые стимулируют натрийурез и диурез, подавляют активность САС и секрецию альдостерона. НУП также могут обеспечивать защиту почек у пациентов с почечной дисфункцией путем снижения внутривенного давления, антипролиферативного и антигипертрофического эффектов.

Эффективность сак/валс, показанная в метаанализах

Выполнен ряд метаанализов и аналитических обзоров, посвященных результатам исследования сак/валс при АГ. В метаанализе 11 РКИ, включивших 6028 пациентов с АГ, в которых лечение сак/валс сравнивалось с активным вмешательством/плацебо, подтверждены отчетливый АГЭ и безопасность применения нового препарата [63]. По сравнению с плацебо при использовании различных доз сак/валс — 100, 200 и 400 мг — снижение САД, в среднем, составило 8,94 (3,23-14,66, $p < 0,002$), 11,77 (10,21-13,33, $p < 0,001$) и 14,20 мм рт.ст. (12,12-16,29, $p < 0,001$), а среднее снижение ДАД — 5,51 (0,94-10,08, $p < 0,02$), 6,71 (5,57-7,84, $p < 0,001$) и 7,14 мм рт.ст. (5,68-8,60, $p < 0,001$), соответственно. Сравнение сак/валс с БРА показало, что препарат в дозе 200 мг снижает САД больше, чем БРА в среднем на 4,62 мм рт.ст. (3,33-5,90, $p < 0,001$), в дозе 400 мг — на 5,50 мм рт.ст. (2,94-8,07, $p < 0,001$); среднее ДАД — на 2,13 (1,69-2,57, $p < 0,001$) и >2,51 мм рт.ст. (1,80-3,21, $p < 0,001$), соответственно. Кроме того, на лечении сак/валс регистрировалось большее снижение АД, чем на БРА. Терапия в дозе 400 мг — наиболее эффективная, при этом НЯ не были клинически значимыми по сравнению с БРА или плацебо. АГЭ подтвержден данными СМАД. Вероятность эффективного контроля АД с помощью сак/валс по сравнению с БРА была статистически значимой в дозе 400 мг, ОШ=1,42 (1,10-1,83, $p < 0,007$) по сравнению с дозой 200 мг, для которой ОШ=1,05 (0,79-1,41, $p < 0,73$).

В метаанализе 12 РКИ, включивших 6064 пациентов с АГ, также было подтверждено, что сак/валс является более эффективным в снижении повышенного АД в сравнении с БРА. В дополнение к положительным сердечно-сосудистым эффектам блокады РААС сак/валс, ингибируя НЕП, способствует в большей степени снижению повышенного АД. Установлен дозозависимый эффект сак/валс. Авторы заключают, что при АГ с ХСН для снижения, повышенного АД предпочтение следу-

ет отдавать сак/валс [23]. В аналитическом обзоре Anderson SL, et al. были сделаны аналогичные заключения по эффективности и переносимости сак/валс [64]. В метаанализе De Vecchis R, et al. обобщен опыт лечения сак/валс АГ у пожилых лиц (>55 лет) [22]. Проанализировано 5 исследований с участием 1513 пациентов с АГ, в которых проводилось лечение АГ сак/валс в дозах 100-400 мг 1 раз/сут. в сравнении с олм или валс. Изучаемый препарат продемонстрировал значительно более выраженный АГЭ, чем БРА, как по данным АДоф, так и СМАД. Кроме того, по сравнению с БРА, АГЭ сак/валс более выражен в снижении САД, чем ДАД на протяжении всех 52 нед. лечения. Использование специальной статистической обработки данных подтвердило значительное терапевтическое преимущество в снижении САД на терапии сак/валс по сравнению с БРА. Частота возникновения НЯ составила 37,6% у пациентов, получавших сак/валс, и 28,7% у пациентов, принимавших БРА, наиболее частыми были назофарингит, гиперурикемия, инфекции верхних дыхательных путей и головокружение. Авторы заключают, что сак/валс имеет все основания для включения в арсенал АГП для лечения пожилых пациентов с АГ. Препарат оказывает быстрый эффект при преимущественно систолической или ИСАГ, типичной для пожилого возраста. К аналогичным выводам пришли и другие авторы, выполнив метаанализ 7 исследований, включавших 3323 пациентов среднего и пожилого возраста ≥ 55 лет, среди которых 1899 получали сак/валс, 1424 — БРА. Разница в снижении среднего САД и среднего ДАД на лечении сак/валс была статистически значимо больше, чем в контрольной группе [65]. Chrysant SG, проведя анализ ряда исследований, заключает, что сак/валс обладает выраженным АГЭ, является безопасным и хорошо переносится в краткосрочном периоде времени. Его положительные эффекты в снижении САДц и САД в ночные часы более важны, чем снижение периферического АД для профилактики ССО. Особое внимание автором уделено положительному опыту применения сак/валс в ряде клинических вариантов АГ (РАГ, ИСАГ, АГ в сочетании с ХСН, ХБП) и успешного использования сак/валс в комбинации с другими АГП. Предотвращение деградации НУП при применении сак/валс имеет преимущество у пациентов с АГ и ХСН, поскольку при обоих заболеваниях развиваются полезные для улучшения их течения мочегонный, натрийуретический и сосудорасширяющий эффекты [66].

Перспектива дальнейших исследований сак/валс

В одном исследовании при использовании сак/валс показано улучшение чувствительности к инсулину у пациентов с АГ и ожирением [67]. В публикации Wehland M, et al. [68] представлено

экспертное мнение по исследованиям сак/валс при АГ. Одновременное ингибирование РААС и НЕП оказывает более значимый эффект при АГ, чем ингибирование только одной мишени. РКИ продемонстрировали эффективный контроль АД при использовании сак/валс по сравнению с БРА. АГЭ монотерапии препаратом сак/валс в основном сравнивали с монотерапией БРА, эти данные демонстрируют большую степень снижения АД при его применении по сравнению с валс или олм с разницей в САД и ДАД — 5/2 мм рт.ст. в исследованиях продолжительностью 8-12 нед. Это различие клинически принципиально важно, т.к. позволяет достичь целевого АД у большего числа пациентов. Данных о прямом сравнении сак/валс с БКК, Д или ББ мало либо отсутствуют. Несколько метаанализов выявили одинаковые профили переносимости по сравнению с контрольными группами и отсутствие повышенного риска НЯ. Гиперлипидемия и гиперурикемия, потенциально представляющие риск ССО, в контролируемых условиях были редкими. Предотвращение деградации НУП при применении сак/валс имеет преимущество у пациентов с АГ и ХСН. При использовании сак/валс получены достоверные данные об эффективном снижении АДоф, 24-ч, а также САДц, что может быть полезным в предупреждении ССО при АГ. Важный вопрос при лечении АГ — защищает ли дополнительное снижение АД от повреждения органов-мишеней и приводит ли оно к меньшему количеству ССО? Исследования сак/валс были краткосрочными и предназначались, в основном, для оценки АГЭ и НЯ. Вместе с тем уже получены данные о том, что лечение в течение 1 года сак/валс привело к более выраженному снижению ИММЛЖ, что свидетельствует о более эффективной разгрузке левых отделов сердца, чем при применении только БРА. Важные направления дальнейших исследований — сравнение сак/валс с эффективными комбинациями АГП (БРА + дигидропиридиновые БКК или с тройной комбинацией (БРА/иАПФ+БКК+Д) в отношении влияния на органы-мишени при АГ и клинические исходы. Авторы высказывают опасение относительно потенциального риска повышения β -амилоидного белка и уменьшения нейропротективных фрагментов нейропептида Y вследствие ингибирования НЕП, что потенциально может быть ФР болезни Альцгеймера [69], а также возрастной макулярной дегенерации и церебральной амилоидной ангиопатии [70]. Очевидно, что для прояснения этого вопроса необходимы долгосрочные исследования у пациентов всех возрастов. Целесообразно и изучение метаболических эффектов у пациентов с ожирением/СД на лечении сак/валс. Необходимы долгосрочные проспективные исследования сак/валс для установления положительных ре-

зультатов по снижению высокого АД в снижении заболеваемости и смертности. Опасения по поводу безопасности ингибирования НЕП в риске развития болезни Альцгеймера в некоторой степени развеяны результатами международного многоцентрового РКИ "PERSPECTIVE: sacubitril/valsartan and cognitive function in HFmrEF and HFpEF", доложенными McMurtagh J на европейском конгрессе кардиологов (Барселона, 26.08.2022), в котором изучались когнитивные функции и отложение β -амилоида в головном мозге методом магнитно-резонансной томографии и позитронно-эмиссионной томографией у 592 пациентов (среднего возраста 72,4 лет, 46,8% женщины) с ХСН и ФВ ЛЖ >40%, получавших лечение сак/валс или валс в течение 3 лет. Через 36 мес. различий в СКФ между двумя группами лечения не было (разница: -0,0180, 95% ДИ: от -0,1230 до 0,0870, $p=0,74$). Нейровизуализация не выявила значимой разницы между двумя группами, наблюдалась тенденция к меньшему

накоплению β -пептидов амилоида в головном мозге при применении сак/валс по сравнению с валс.

Заключение

Проведенный анализ АГЭ и безопасности сак/валс показал эффективность этого представителя нового класса АРНИ у пациентов с АГ по данным клинических исследований, в т.ч. рандомизированных, и метаанализов, опубликованных в открытой печати.

Клинические исследования, показали более значимый АГЭ сак/валс по сравнению с монотерапией БРА.

Получены положительные результаты терапии сак/валс при различных клинических вариантах АГ и его применения в комбинации с другими АГП.

Отношения и деятельность: автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S, et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10226):795-808. doi:10.1016/S0140-6736(19)32008-2. Erratum in: *Lancet*. 2020;395(10226):784.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Blood Press*. 2018;27(6):314-40. doi:10.1080/08037051.2018.1527177. Erratum in: *Blood Press*. 2019;28(1):74.
3. Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among people aged 25-64: prevalence, awareness, treatment and control. Based on the materials of the ESSAY study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4-14. (In Russ.) Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4-14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
4. Aksenova AV, Oshchepkova EV, Chazova IE. Treatment of patients with arterial hypertension in real clinical practice in 2010-2020. (according to the national Register of arterial hypertension). *Therapeutic Archive*. 2022;94(1):9-17. (In Russ.) Аксенова А.В., Ощепкова Е.В., Чазова И.Е. Лечение больных артериальной гипертонией в реальной клинической практике в 2010-2020 гг. (по данным национального регистра артериальной гипертонии). *Терапевтический архив*. 2022;94(1):9-17. doi:10.26442/00403660.2022.01.201318.
5. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217-23. doi:10.1016/S0140-6736(05)17741-1.
6. Franklin SS, Gustin W 4th, Wong ND, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1997;96(1):308-15. doi:10.1161/01.cir.96.1.308.
7. Franklin SS, Jacobs MJ, Wong ND, et al. Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives: analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Hypertension*. 2001;37(3):869-74. doi:10.1161/01.hyp.37.3.869.
8. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *J Hypertens*. 2020;38(6):982-1004. doi:10.1097/HJH.0000000000002453.
9. Muntner P, Hardy ST, Fine LJ, et al. Trends in Blood Pressure Control Among US Adults With Hypertension, 1999-2000 to 2017-2018. *JAMA*. 2020;324(12):1190-200. doi:10.1001/jama.2020.14545.
10. Sigmund CD, Carey RM, Appel LJ, et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Hypertension: Barriers to Translation. *Hypertension*. 2020;75(4):902-17. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13887.
11. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda VV, 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 гипертония у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
12. Chazova IE, Zhernakova YuV, on behalf of experts. Clinical recommendations. 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 гипертонии. *Системные гипертензии*. 2019;16(1):6-31. doi:10.26442/2075082X.2019.1190179.
13. Cannone V, Burnett JC Jr. Natriuretic Peptides and Blood Pressure Homeostasis: Implications for MANP, a Novel Guanylyl Cyclase a Receptor Activator for Hypertension. *Front Physiol*. 2022;12:815796. doi:10.3389/fphys.2021.815796.
14. Suga S, Itoh H, Komatsu Y, et al. Cytokine-induced C-type natriuretic peptide (CNP) secretion from vascular endothelial cells — evidence for CNP as a novel autocrine/paracrine regulator from endothelial cells. *Endocrinology*. 1993;133(6):3038-41. doi:10.1210/endo.133.6.8243333.

15. Lee CY, Burnett JC Jr. Natriuretic peptides and therapeutic applications. *Heart Fail Rev.* 2007;12(2):131-42. doi:10.1007/s10741-007-9016-3.
16. Andersen MB, Simonsen U, Wehland M, et al. LCZ696 (Valsartan/Sacubitril) — A Possible New Treatment for Hypertension and Heart Failure. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2016;118(1):14-22. doi:10.1111/bcpt.12453.
17. Cannone V, Burnett JC Jr. Natriuretic Peptides and Blood Pressure Homeostasis: Implications for MANP, a Novel Guanylyl Cyclase a Receptor Activator for Hypertension. *Front Physiol.* 2022;12:815796. doi:10.3389/fphys.2021.815796.
18. Miller WL, Phelps MA, Wood CM, et al. Comparison of mass spectrometry and clinical assay measurements of circulating fragments of B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *Circ Heart Fail.* 2011;4(3):355-60. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.960260.
19. Newton-Cheh C, Larson MG, Vasani RS, et al. Association of common variants in NPPA and NPPB with circulating natriuretic peptides and blood pressure. *Nat Genet.* 2009;41(3):348-53. doi:10.1038/ng.328.
20. Mangiafico S, Costello-Boerrigter LC, Andersen IA, et al. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics. *Eur Heart J.* 2013;34(12):886-93. doi:10.1093/eurheartj/ehs262.
21. d'Uscio LV, Lüscher TF. Vasopeptidase inhibition and endothelial function in hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2001;3 Suppl 2:S6-14. doi:10.1007/s11906-001-0101-z.
22. De Vecchis R, Ariano C, Soreca S. A New Approach for Hypertension: the Case of Sacubitril/Valsartan Experienced in Randomized Controlled Trials That Selectively Restrict Its Use to the Hypertension of the Elderly. *J Clin Med Res.* 2018;10(11):853-4. doi:10.14740/jocmr3593w.
23. Geng Q, Yan R, Wang Z, Hou F. Effects of LCZ696 (Sacubitril/Valsartan) on Blood Pressure in Patients with Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cardiology.* 2020;145(9):589-98. doi:10.1159/000507327.
24. Ruilope LM, Dukat A, Böhm M, et al. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet.* 2010;375(9722):1255-66. doi:10.1016/S0140-6736(09)61966-8.
25. Safar ME. Systolic blood pressure, pulse pressure and arterial stiffness as cardiovascular risk factors. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:257-61. doi:10.1097/00041552-200103000-00015.
26. Haider AW, Larson MG, Franklin SS, Levy D; Framingham Heart Study. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med.* 2003;138(1):10-6. doi:10.7326/0003-4819-138-1-200301070-00006.
27. Cheung DG, Aizenberg D, Gorbunov V, et al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan in patients with essential hypertension uncontrolled by olmesartan: A randomized, double-blind, 8-week study. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2018;20(1):150-8. doi:10.1111/jch.13153.
28. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360(9349):1903-13. doi:10.1016/S0140-6736(02)11911-8. Erratum in: *Lancet.* 2003;361(9362):1060.
29. Perkovic V, Huxley R, Wu Y, et al. The burden of blood pressure-related disease: a neglected priority for global health. *Hypertension.* 2007;50(6):991-7. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.095497.
30. Franklin SS, Neutel JM. Initial combination therapy for rapid and effective control of moderate and severe hypertension. *J Hum Hypertens.* 2009;23(1):4-11. doi:10.1038/jhh.2008.72.
31. Kario K, Tamaki Y, Okino N, et al. LCZ696, a First-in-Class Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor: The First Clinical Experience in Patients With Severe Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2016;18(4):308-14. doi:10.1111/jch.12667.
32. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al.; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077.
33. Du H, Li X, Zhao W, Jiang N. The Difference between Sacubitril Valsartan and Valsartan on Vascular Endothelial Function, APN, MMP-9, and BNP Levels in Patients with Hypertension and Chronic Heart Failure. *J Healthc Eng.* 2022;2022:9494981. doi:10.1155/2022/9494981.
34. Jackson AM, Jhund PS, Anand IS, et al. Sacubitril-valsartan as a treatment for apparent resistant hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3741-52. doi:10.1093/eurheartj/ehab499.
35. Rossignol P, Claggett BL, Liu J, et al. Spironolactone and Resistant Hypertension in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Am J Hypertens.* 2018;31(4):407-14. doi:10.1093/ajh/hpx210.
36. Jin CN, Liu M, Sun JP, et al. The prevalence and prognosis of resistant hypertension in patients with heart failure. *PLoS One.* 2014;9(12):e114958. doi:10.1371/journal.pone.0114958.
37. Li W, Gong M, Yu Q, et al. Efficacy of angiotensin receptor neprilysin inhibitor in Asian patients with refractory hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2022;24(4):449-56. doi:10.1111/jch.14454.
38. Williams B, Cockcroft JR, Kario K, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan Versus Olmesartan on Central Hemodynamics in the Elderly With Systolic Hypertension The PARAMETER Study. *Hypertension.* 2017;69:411-20. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08556.
39. Izzo JL Jr, Zappe DH, Jia Y, et al. Efficacy and Safety of Crystalline Valsartan/Sacubitril (LCZ696) Compared With Placebo and Combinations of Free Valsartan and Sacubitril in Patients With Systolic Hypertension: The RATIO Study. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2017;69(6):374-81. doi:10.1097/FJC.0000000000000485.
40. Supasyndh O, Wang J, Hafeez K, et al. Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) Compared With Olmesartan in Elderly Asian Patients (≥65 Years) With Systolic Hypertension. *Am J Hypertens.* 2017;30(12):1163-9. doi:10.1093/ajh/hpx111.
41. Rakugi H, Kario K, Yamaguchi M, et al. Efficacy of sacubitril/valsartan versus olmesartan in Japanese patients with essential hypertension: a randomized, double-blind, multicenter study. *Hypertens Res.* 2022;45(5):824-33. doi:10.1038/s41440-021-00819-7.
42. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387(10022):957-67. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
43. Wang JG, Yukisada K, Sibulo A Jr, et al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) add-on to amlodipine in Asian patients with systolic hypertension uncontrolled with amlodipine monotherapy. *J Hypertens.* 2017;35(4):877-85. doi:10.1097/HJH.0000000000001219.
44. Cavalcante JL, Lima JA, Redheuil A, Al-Mallah MH. Aortic stiffness: current understanding and future directions. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(14):1511-22. doi:10.1016/j.jacc.2010.12.017.

45. Redheuil A, Wu CO, Kachenoura N, et al. Proximal aortic distensibility is an independent predictor of all-cause mortality and incident CV events: the MESA study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(24):2619-29. doi:10.1016/j.jacc.2014.09.060.
46. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2010;121(4):505-11. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886655.
47. Heeneman S, Sluimer JC, Daemen MJ. Angiotensin-converting enzyme and vascular remodeling. *Circ Res.* 2007;101(5):441-54. doi:10.1161/CIRCRESAHA.107.148338.
48. Schiffrin EL. Circulatory therapeutics: use of antihypertensive agents and their effects on the vasculature. *J Cell Mol Med.* 2010;14(5):1018-29. doi:10.1111/j.1582-4934.2010.01056.x.
49. Bavishi C, Messerli FH, Kadosh B, et al. Role of neprilysin inhibitor combinations in hypertension: insights from hypertension and heart failure trials. *Eur Heart J.* 2015;36:1967-73.
50. Schmieder RE, Wagner F, Mayr M, et al. The effect of sacubitril/valsartan compared to olmesartan on cardiovascular remodelling in subjects with essential hypertension: the results of a randomized, double-blind, active-controlled study. *Eur Heart J.* 2017;38(44):3308-17. doi:10.1093/eurheartj/ehx525.
51. Myhre PL, Selvaraj S, Solomon SD. Management of hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: is there a blood pressure goal? *Curr Opin Cardiol.* 2021;36(4):413-9. doi:10.1097/HCO.0000000000000852.
52. To TL, Doan TN, Ho WC, Liao WC. Prevalence of Frailty among Community-Dwelling Older Adults in Asian Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Healthcare (Basel).* 2022;10(5):895. doi:10.3390/healthcare10050895.
53. Tamura Y, Ishikawa J, Fujiwara Y, et al. Prevalence of frailty, cognitive impairment, and sarcopenia in outpatients with cardiometabolic disease in a frailty clinic. *BMC Geriatr.* 2018;18(1):264. doi:10.1186/s12877-018-0955-4.
54. Li X, Zuo C, Chen C, et al. Effectiveness and safety evaluation of sacubitril/valsartan in blood pressure control and clinical outcomes for elderly patients with heart failure and hypertension: A prospective cohort study. *Int J Cardiol.* 2023;371:244-51. doi:10.1016/j.ijcard.2022.09.050.
55. Kanenawa K, Isotani A, Yamaji K, et al. The impact of frailty according to Clinical Frailty Scale on clinical outcome in patients with heart failure. *ESC Heart Fail.* 2021;8(2):1552-61. doi:10.1002/ehf2.13254.
56. Wang TD, Tan RS, Lee HY, et al. Effects of sacubitril/valsartan (LCZ696) on natriuresis, blood pressures, and NT-proBNP in salt sensitive hypertension. *Hypertension.* 2017;69(1):32-41. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08484.
57. Bidani AK, Griffin KA. Pathophysiology of hypertensive renal damage: implications for therapy. *Hypertension.* 2004;44:595-601. doi:10.1161/01.HYP.0000145180.38707.84.
58. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease — A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(7):e0158765. doi:10.1371/journal.pone.0158765.
59. Oshchepkova EV, Dolgusheva YuA, Zhernakova YuV, et al. Prevalence of renal dysfunction in arterial hypertension (according to the epidemiological study of ESSE-RF). Systemic hypertension. 2015;12(3):19-24. (In Russ.) Ощепкова Е. В., Долгушева Ю. А., Жернакова Ю. В. и др. Распространенность нарушения функции почек при артериальной гипертензии (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Системные гипертензии. 2015;12(3):19-24.
60. Konta T, Ikeda A, Ichikawa K, et al. Blood pressure control in a Japanese population with chronic kidney disease: a baseline survey of a nationwide cohort. *Am J Hypertens.* 2012;25(3):342-7. doi:10.1038/ajh.2011.217.
61. Plantinga LC, Miller ER 3rd, Stevens LA, et al.; Centers for Disease Control and Prevention Chronic Kidney Disease Surveillance Team. Blood pressure control among persons without and with chronic kidney disease: US trends and risk factors 1999-2006. *Hypertension.* 2009;54(1):47-56. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.129841.
62. Ito S, Satoh M, Tamaki Y, et al. Safety and efficacy of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in Japanese patients with hypertension and renal dysfunction. *Hypertens Res.* 2015;38(4):269-75. doi:10.1038/hr.2015.1.
63. Malik AH, Aronow WS. Efficacy of Sacubitril/Valsartan in Hypertension. *Am J Ther.* 2022;29(3):e322-33. doi:10.1097/MJT.0000000000000925.
64. Anderson SL, Marrs JC. Sacubitril/valsartan: evaluation of safety and efficacy as an antihypertensive treatment. *Drugs Context.* 2018;7:212542.
65. Hong-Xing Wu, Ke-Ke Liu, Bo-Ning Li, et al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan in the treatment of middle-aged and elderly patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Palliat Med.* 2022;11(5):1811-25. doi:10.21037/apm-22-503.
66. Chrysant SG. Benefits and pitfalls of sacubitril/valsartan treatment in patients with hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2018;20(2):351-5. doi:10.1111/jch.13169.
67. Jordan J, Stinkens R, Jax T, et al. Improved insulin sensitivity with angiotensin receptor neprilysin inhibition in individuals with obesity hypertension. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;101:254-63. doi:10.1002/cpt.455.
68. Wehland M, Simonsen U, Buus NH, et al. An evaluation of the fixed-dose combination sacubitril/valsartan for the treatment of arterial hypertension. *Expert Opin Pharmacother.* 2020;21(10):1133-43. doi:10.1080/14656566.2020.1735356.
69. Rose JB, Crews L, Rockenstein E, et al. Neuropeptide Y fragments derived from neprilysin processing are neuroprotective in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 2009;29(4):1115-25. doi:10.1523/JNEUROSCI.4220-08.2009.
70. Ohno-Matsui K. Parallel findings in age-related macular degeneration and Alzheimer disease. *Prog Retin Eye Res.* 2011;30(4):217-38. doi:10.1016/j.preteyeres.2011.02.004.

Применение метода тромбаспирации у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: обзор литературы

Рябов В. В.^{1,2}, Самойлова Ю. О.¹, Гомбожапова А. Э.¹, Сиротина М. А.¹, Маслов Л. Н.¹

¹Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН. Томск;
²ФГБОУ ВО "Сибирский государственный медицинский университет" Минздрава России. Томск, Россия

Тромбаспирация не показала значимых преимуществ перед рутинным чрескожным коронарным вмешательством по снижению частоты больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE — Major Adverse Cardiovascular Events) в общей гетерогенной популяции больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнST). Однако она по-прежнему используется в клинической практике в случаях массивного тромбоза коронарной артерии. В настоящем обзоре приведены результаты исследований по применению тромбаспирации у пациентов с ИМнST с фокусом на положительные результаты. Согласно литературным данным, тромбаспирация оказалась эффективной в отдельных клинических группах больных с ИМнST: 1) пациенты с гипергликемией; 2) пациенты с высоким уровнем D-димера; 3) пожилые и хрупкие больные. С целью оценки эффективности реперфузии в рутинной практике по-прежнему используются только ангиографические характеристики, в то время как методы мультимодальной визуализации пока не получили широкого распространения. Более того, оптимальных и унифицированных протоколов тромбаспирации в настоящее время не разработано.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, тромбаспирация, феномен no-reflow.

Отношения и деятельность. Статья подготовлена при поддержке гранта РНФ № 23-25-00400.

Поступила 19/04-2023

Рецензия получена 18/05-2023

Принята к публикации 02/06-2023



Для цитирования: Рябов В. В., Самойлова Ю. О., Гомбожапова А. Э., Сиротина М. А., Маслов Л. Н. Применение метода тромбаспирации у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: обзор литературы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(7):3577. doi:10.15829/1728-8800-2023-3577. EDN RLXMLA

Thrombus aspiration in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a literature review

Ryabov V. V.^{1,2}, Samoilova Yu. O.¹, Gombozhapova A. E.¹, Sirochina M. A.¹, Maslov L. N.¹

¹Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical. Tomsk; ²Siberian State Medical University. Tomsk, Russia

Thrombus aspiration has not shown significant advantages over routine percutaneous coronary intervention in reducing the incidence of major adverse cardiovascular events (MACEs) in the general heterogeneous population of patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). However, it is still practically used in cases of massive coronary artery thrombosis. This review presents the results of studies on thrombus aspiration in patients with STEMI with a focus on favorable outcomes. According to the literature data, thrombus aspiration proved to be effective in following groups of STEMI patients: 1) patients with hyperglycemia; 2) patients with high D-dimer levels; 3) elderly and frail patients. In order to assess the effectiveness of reperfusion, only angiographic characteristics are still used in routine practice, while multimodal imaging methods have not yet become widespread. Moreover, optimal and unified thrombus aspiration protocols have not yet been developed.

Keywords: acute myocardial infarction, thrombus aspiration, no-reflow phenomenon.

Relationships and Activities. The article was supported by the Russian Science Foundation grant № 23-25-00400.

Ryabov V. V. ORCID: 0000-0002-4358-7329, Samoilova Yu. O.* ORCID: 0000-0001-7545-7388, Gombozhapova A. E. ORCID: 0000-0003-1281-3714, Sirochina M. A. ORCID: 0000-0002-4502-0836, Maslov L. N. ORCID: 0000-0002-6020-1598.

*Corresponding author:
samoilova.ssmu@yandex.ru

Received: 19/04-2023

Revision Received: 18/05-2023

Accepted: 02/06-2023

For citation: Ryabov V. V., Samoilova Yu. O., Gombozhapova A. E., Sirochina M. A., Maslov L. N. Thrombus aspiration in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a literature review. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(7):3577. doi:10.15829/1728-8800-2023-3577. EDN RLXMLA

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: samoilova.ssmu@yandex.ru

[Рябов В. В. — д.м.н., доцент, зам. директора по научной и лечебной работе, руководитель отделения неотложной кардиологии, зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС, в.н.с. лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, ORCID: 0000-0002-4358-7329, Самойлова Ю. О.* — м.н.с., врач-кардиолог, ORCID: 0000-0001-7545-7388, Гомбожапова А. Э. — н.с., врач-кардиолог, ORCID: 0000-0003-1281-3714, Сиротина М. А. — м.н.с. лаборатории экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0002-4502-0836, Маслов Л. Н. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0002-6020-1598].

ЕОК — Европейское общество кардиологов, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМпST — ИМ с подъемом сегмента ST, ИСКА — инфаркт-связанная коронарная артерия, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОКС — острый коронарный синдром, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, MACE — Major Adverse Cardiovascular Events (большие неблагоприятные сердечно-сосудистые события), MBG — Myocardial Blush Grade (степень миокардиального покраснения), TIMI — Thrombolysis In Myocardial Infarction (ангиографическая градация степени восстановления коронарного кровотока), TIG — TIMI thrombus grade.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Тромбоаспирация была предложена как способ снижения тромботической нагрузки и риска дистальной эмболизации при чрескожном коронарном вмешательстве.
- В настоящее время технология используется в случаях массивного тромбоза коронарной артерии.

Что добавляют результаты исследования?

- Тромбоаспирация продемонстрировала эффективность у пациентов с гипергликемией; высоким уровнем D-димера; пожилых и хрупких больных. Вероятно, более избирательный отбор пациентов с учетом не только ангиографических характеристик, но и их клинико-anamnestического портрета, позволит повысить эффективность и безопасность тромбоаспирации.
- Использование методов мультимодальной визуализации пока не получило широкого распространения, однако их применение в рутинной клинической практике может объективизировать оценку реперфузии при тромбоаспирации.

Key messages

What is already known about the subject?

- Thrombus aspiration has been proposed as a way to reduce the thrombus burden and the risk of distal embolization in percutaneous coronary intervention.
- The technology is currently being used in cases of massive coronary artery thrombosis.

What might this study add?

- Thrombus aspiration has been shown to be effective in patients with hyperglycemia, high D-dimer levels, elderly and frail patients. Probably, a more accurate selection of patients, taking into account not only angiographic characteristics, but also their clinical and anamnestic profile, will improve the efficiency and safety of thrombus aspiration.
- The use of multimodal imaging methods has not yet become widespread, but their use in routine clinical practice may objectify the assessment of reperfusion in thrombus aspiration.

Введение

Острый инфаркт миокарда (ИМ) является наиболее тяжелой формой проявления ишемической болезни сердца (ИБС). Ежегодно более трети всех случаев смерти в развитых странах обусловлено ИМ [1]. Основной причиной ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) является острый атеротромбоз коронарной артерии [2].

Первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) — предпочтительная реперфузионная стратегия при ведении пациентов с ИМпST, которая превзошла тромболитическую терапию по снижению частоты смертельных исходов, рецидивов инфарктов или инсультов [3]. В последние 30 лет совершенствование систем здравоохранения было нацелено на обеспечение реканализации инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА) в минимальные сроки с момента установки диагноза ИМпST [4, 5]. Это привело к увеличению частоты выполнения ЧКВ. Согласно данным регистров с 2014 по 2017 гг, в таких странах как Швеция и Венгрия, частота выполнения первичного ЧКВ у больных ИМпST составила 77,3 и 80,6%, соответственно [6].

Тем не менее, по мере накопления данных, было показано, что реканализация ИСКА не всегда приводит к восстановлению миокардиального кровотока. Это явление получило название фено-

мен "no-reflow". Основным патогенетическим механизмом "no-reflow" считают микроэмболию фрагментами тромба или атеросклеротической бляшки дистального русла, возникающую при баллонной дилатации или стентировании коронарной артерии. Все это приводит к снижению коронарного резерва, увеличению дистального сосудистого сопротивления, активации местной реакции воспаления с выделением эндотелина-1 и тромбоксана-A₂, запуском процесса нетоза в нейтрофилах (вид программируемой клеточной гибели нейтрофилов с выделением цитотоксичных по отношению к окружающим тканям внеклеточных ловушек, или NET — neutrophil extracellular traps) и последующим снижением перфузии миокарда [7-9]. Согласно имеющимся данным, частота данного феномена при экстренной ЧКВ достигает 20-37% [10]. Клиническими проявлениями феномена "no-reflow" могут быть рецидив болевого синдрома, одышка, жизнеугрожающие нарушения ритма. К последствиям феномена "no-reflow" относится увеличение риска развития неблагоприятных исходов заболевания: повторного ИМ, разрыва миокарда, ремоделирования левого желудочка и сердечной недостаточности, смерти [5, 10].

Для снижения тромботической нагрузки и риска дистальной эмболизации при ЧКВ была пред-

Таблица 1
Шкала TTG (TIMI thrombus grade score) [14]

Ангиографическая оценка коронарного тромбоза по шкале TTG	
TTG 0	нет ангиографических признаков тромбоза
TTG 1	вероятно наличие тромба, нарушение пристеночного контрастирования, неровность контуров сосуда
TTG 2	тромб размером не >1/2 инфаркт-ответственной артерии
TTG 3	продольный размер тромба >1/2, но <2 диаметров инфаркт-ответственной артерии
TTG 4	продольный размер тромба >2 диаметров инфаркт-ответственной артерии
TTG 5	массивный тромбоз инфаркт-ответственной артерии

Примечание: TTG — TIMI thrombus grade.

положена технология тромбодаспирации. Действительно, эффективное применение тромбодаспирации при ИМпСТ в ранних исследованиях, таких как TAPAS (Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study) (n=1071) [2], в 2012г привело к решению Европейского общества кардиологов (ЕОК) включить рутинное использование метода в клинические рекомендации по ведению больных ИМпСТ с классом ПА и уровнем доказательности В.

В дальнейшем, по мере проведения рандомизированных исследований с бóльшим количеством пациентов, мнение в отношении тромбодаспирации существенно изменилось. В исследованиях TOTAL (A randomized trial of routine aspiration ThrOmbecTomy with PCI versus PCI ALone in Patients with STEMI Undergoing Primary PCI) (n=10732) и TASTE (Thrombus Aspiration in ST-Elevation Myocardial Infarction) (n=7244) она не показала значимых преимуществ перед рутинным ЧКВ по снижению частоты больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE — Major Adverse Cardiovascular Events). Более того, ее использование было связано с увеличением риска развития инсультов [11, 12]. На этом основании, в 2017г ЕОК понизила класс рекомендаций по применению тромбодаспирации до III [2, 13].

Тем не менее, оба исследования имели ряд ограничений. В TASTE 4,9% пациентов, исходно распределенных в группу первичного ЧКВ, в итоге подверглись экстренной аспирации тромба. Аналогично, в TOTAL в 7,1% случаев проходимость артерии не могла быть восстановлена в ходе проведения рутинного ЧКВ, что также приводило к использованию тромбодаспирации. Таким образом, в исследованиях TOTAL и TASTE часть больных, исходно распределенных в группу рутинного ЧКВ, были переведены в группу больных с выполненной тромбодаспирацией. При этом основанием для этого были лишь ангиографические параметры. Это нашло отражение в рекомендациях ЕОК по ведению больных ИМпСТ 2017г в виде заключения о

том, что проведение тромбодаспирации допустимо в случаях степени TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) thrombus grade (TTG) score 4-5 (TTG 4: продольный размер тромба >2 диаметров ИСКА; TTG 5: массивный тромбоз ИСКА) (таблица 1) [14].

Неоднозначные отдаленные результаты применения тромбодаспирации в исследованиях также можно объяснить недостаточно объективной оценкой реперфузии, основанной только на показателях ангиографии. В настоящее время использование мультимодальных методов визуализации может дать дополнительную информацию об эффективности реперфузии миокарда. К этим методам относятся магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с гадолинием, контрастная эхокардиография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), позитронная эмиссионная томография [9]. Помимо этого, оптическая когерентная томография подтверждает наличие большого остаточного тромбоза после тромбодаспирации, что может стать причиной развития феномена "no-reflow" [15].

К другим возможным причинам неоднозначных результатов применения технологии тромбодаспирации можно отнести отсутствие четкой позиции о надлежащей технике выполнения процедуры. На качество выполнения аспирации тромба может повлиять как уровень мануальных навыков операторов, так и устройство катетеров: их аспирационной силы, возможности достигать целевого сегмента сосуда, способности вызвать катетер-индуцированную эмболизацию системного кровотока. Это предположение подтверждается результатами исследования TAPAS, где у 23% пациентов не удалось получить атеротромботический материал, что приравнивает исход ЧКВ с такой безуспешной тромбодаспирацией к исходам ЧКВ без тромбодаспирации [16]. Разработка и внедрение в рутинную клиническую практику оптимального протокола выполнения тромбодаспирации может кардинально изменить положение технологии не только в будущих клинических рекомендациях, но и исследовательской практике.

В последние годы интерес вызывает состав коронарных тромбов. Один из ведущих факторов, определяющих судьбу атеромы — это активность воспалительного процесса в бляшке и окружающих ее тканях [17, 18]. Тромб представляет собой гетерогенный субстрат, изучение которого дает возможность охарактеризовать локальную воспалительную реакцию при атеросклерозе и получить новые данные о механизмах, приводящих к дестабилизации атеросклеротической бляшки *in vivo*. Определение показателей локального воспаления, их сопоставление с показателями системной реакции, может внести вклад в разработку подходов к назначению противовоспалительной терапии больным, перенесшим ИМ, с целью вторичной профилактики

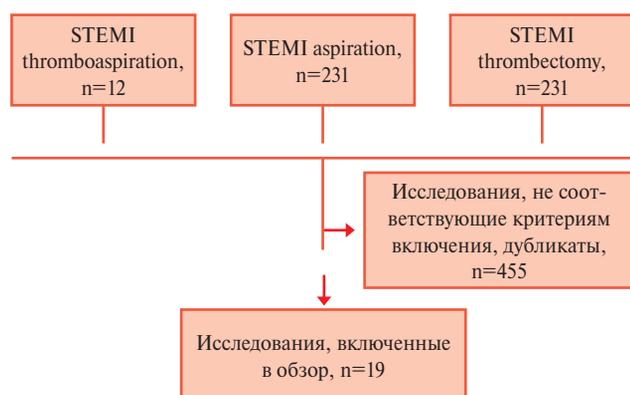


Рис. 1 Схема исследования.

МАСЕ. Таким образом, тромбоаспирация представляет собой потенциальный инструмент для получения и исследования материала с целью преодоления барьеров между фундаментальной и клинической кардиологией.

В настоящее время несмотря на то, что тромбоаспирация не рекомендована экспертным сообществом как рутинное вмешательство при ведении больных ИМпСТ, она по-прежнему используется в клинической практике. Отбор пациентов осуществляется оператором непосредственно во время ЧКВ на основе ангиографических характеристик. Предполагаем, что этих данных недостаточно для принятия решения о целесообразности использовании метода. Возможно, существуют группы больных, чей клинический портрет на данный момент не идентифицирован, но может стать основой для принятия положительного решения по выполнению тромбоаспирации.

Принимая во внимание новые данные, полученные с момента утверждения рекомендаций ЕОК по ведению больных ИМпСТ 2017г, и планируемый пересмотр рекомендаций в 2023г, был проведен анализ публикаций, посвященных применению тромбоаспирации у пациентов с ИМпСТ за последние 5 лет.

Целью настоящего обзора была оценка текущего статуса технологии тромбоаспирации в современной клинической и исследовательской практике с фокусом на положительные результаты ее применения.

Материал и методы

Проведен обзор публикаций из базы данных Pubmed по применению тромбоаспирации у пациентов с ИМпСТ за последние 5 лет (с 2018 по 2022гг) с фокусом на когорту больных, которым тромбоаспирация может быть полезна для снижения частоты МАСЕ (сердечная смерть, острый коронарный синдром, повторный ИМ, повторная реваскуляризация коронарных артерий, тромбоз стента, повторная госпитализация по поводу сердечной недостаточности, инсульт). Использовались такие ключевые слова и их сочетания, как: "STEMI и thromboaspiration"

"STEMI и aspiration", "STEMI и thrombectomy". Языковые ограничения не вводились. Критерии включения были следующие: исследуемая когорта — пациенты с ИМпСТ, подвергшиеся тромбоаспирации, ≥ 18 лет, наличие группы контроля, включающей пациентов, подвергшихся только первичному ЧКВ; свободный доступ к полному тексту статьи; сравнение между ЧКВ с последующей тромбоаспирацией и первичным ЧКВ; наличие сведений об отдаленных исходах (продолжительность наблюдения минимум 30 сут.). В обзор включены рандомизированные и нерандомизированные, проспективные и ретроспективные исследования. Были исключены статьи, в которых сравнивали различные устройства для тромбоаспирации и исследовали эффективность внутрикоронарного введения фармакологических агентов при лечении феномена "no-reflow".

Результаты

Эффективность тромбоаспирации в отдельных клинических группах пациентов

По результатам поиска было отобрано 474 статьи, критериям включения из которых соответствовало 19 работ (рисунок 1). Результаты обзора литературы подтвердили общую тенденцию и не продемонстрировали значимых преимуществ тромбоаспирации перед первичным ЧКВ в улучшении отдаленных исходов заболевания в общей гетерогенной популяции больных ИМ (таблица 2) [19-31]. В то же время, имеет место взаимосвязь между анамнестическими и лабораторно-инструментальными данными пациентов, подвергавшихся тромбоаспирации, с исходами заболевания. Так, результаты трех исследований, включавших в себя 4188 пациентов, продемонстрировали эффективность этого метода в отдельных клинических группах. Это пациенты: 1) с гипергликемией; 2) пожилые и хрупкие пациенты; 3) пациенты с высоким уровнем D-димера, высокой тромботической нагрузкой и окклюзией ИСКА (таблица 3) [32-34].

В работе Sardu C, et al. (2018) в группе тромбоаспирации у пациентов с гипергликемией реканализация коронарной артерии методом тромбоаспирации сопровождалась снижением частоты смерти от всех причин в течение года наблюдения. В исследовании Mone P, et al. (2021) применение тромбоаспирации у пожилых и хрупких пациентов приводило к увеличению степени миокардиального покраснения (Myocardial Blush Grade, MBG), снижению частоты смерти от всех причин, сердечно-сосудистой смерти, повторных госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и острого коронарного синдрома (ОКС) в течение 30 сут. В исследовании Li JF, et al. (2021) тромбоаспирация оказалась эффективной в снижении частоты смертельных исходов от всех причин у пациентов с высоким ($>1,5$ мг/л) уровнем D-димера. Таким образом, можно предположить, что при более избирательном отборе пациентов с учетом не только ангиографи-

Таблица 2

Использование тромбоаспирации в общей популяции больных ИМ

Автор	Год публикации	Количество пациентов	Устройство	Критерии включения	Критерии исключения	Конечные точки	Время наблюдения, результат
Kumar D, et al. [19]	2020	241	Не указано	ИМпST, с симптомами, развившимися не позднее 24 ч, возраст ≥ 18 лет	Начало симптомов > 24 ч, возраст < 18 лет, пациенты с потребностью в экстренном аортокоронарном шунтировании	Комбинированная первичная КТ: частота MACE, включающие повторную реваскуляризацию целевого сосуда, повторный ИМ, сердечную смерть. Критерием безопасности являлся тромбоз стента	Частота MACE в течение 1 года составила 4,2% в группе тромбоаспирации и 4,9% у пациентов с первичным ЧКВ (p=0,79). Не было различий по частоте встречаемости тромбоза стента между двумя группами (p=1,00)
Li P, et al. [10]	2019	204	Export AP	ИМпST с большой тромботической нагрузкой	Не указано	Частота MACE в течение 30 сут.	Не было различий в частоте MACE (p=0,335)
Bin N, et al. [20]	2021	334	Extracor Catheter; Tegimo Inc., Токио (Япония)	ИМпST с большой тромботической нагрузкой, не > 12 ч после появления симптомов	Не указано	Первичная КТ — частота MACE (реваскуляризация целевого сосуда, инсульт, повторный ИМ, сердечная смерть, тромбоз стента), вторичная — результат после процедуры. Последующее наблюдение закончилось через 12 мес. или во время MACE, в зависимости от того, что произошло раньше	Наблюдение в течение 12 мес. не выявило различий по частоте MACE (p=0,198)
Blumenstein J, et al. [21]	2018	1027	Eliminate (Terumo), Export (Medtronic; Invatec) и Pronto LP (Nicolai)	ИМпST	Пациенты без ИМпST и пациенты, у которых проводник не пересекал очаг поражения	Частота смерти от всех причин	В течение 689-сут. наблюдения по частоте летальных исходов различий не было (p=0,85)
Angerås O, et al. [22]	2018	42829	Не указано	ИМпST	Не указано	Первичная КТ смерть через 30 сут. Вторичная — внутрибольничные неврологические осложнения, смерть 1 год, тромбоз стента через 30 сут. и 1 год	Не было различий по частоте случаев смерти через 30 сут. (p=0,57) и через 1 год (p=0,37), частоте неврологических осложнений (p=0,76). Тромбоаспирация ассоциировалась с более низким риском развития тромбоза стента через 30 сут. (p<0,001), и через 1 год (p<0,001)

Таблица 2. Продолжение

Использование тромбоаспирации в общей популяции больных ИМ

Автор	Год публикации	Количество пациентов	Устройство	Критерии включения	Критерии исключения	Конечные точки	Время наблюдения, результат
Samy M, et al. [23]	2019	607	Не указано	Пациенты с ИМпСТ и ангинозным приступом > 30 мин ≤24 ч от момента появления боли	Острый тромбоз стента, возникший после планового ЧКВ, как причина ИМпСТ, противопоказания для ЧКВ и/или антитромбоцитарной терапии, неполные записи данных, АКШ в анамнезе	Разрешение сегмента ST, концентрация (пиковая) КФК-МВ, оценка кровотока по ТПМ, оценка тромбоза и МВС; МАСЕ (инсульт, ОКС, реваскуляризация, сердечная смерть) во время госпитализации и через 1 год	Аспирация тромба у пациентов с оценкой тромбоза ≥3 сопровождалась лучшим разрешением сегмента ST, более высокой степенью кровотока по ТПМ, меньшей пиковой концентрацией КФК-МВ и лучшей степенью перфузии по МВС. При этом различий по частоте МАСЕ через 1 год не было (p=0,4)
Ge J, et al. [24]	2019	182	Export Catheter; Medtronic Inc. (США)	Пациенты с ИМпСТ возраст ≤45 лет и симптомами в течение 12 ч до ЧКВ	Не указано	Первичная КТ — МАСЕ, включающая повторный ИМ, сердечную смерть, инсульт, повторная реваскуляризация в объеме ЧКВ или АКШ	Медиана наблюдения 875 (641-1052) сут. Частота развития МАСЕ была выше у пациентов с высокой тромботической нагрузкой (24 vs 9,8%, p=0,012). В группе пациентов с высокой тромботической нагрузкой частота МАСЕ была ниже у пациентов с тромбоаспирацией относительно пациентов с первичным ЧКВ (14,5 vs 39,5%, p=0,018)
Hizoh I, et al. [25]	2018	1255	QuickCat (Spectranetics, Colorado Springs, США)	ИМпСТ	Не указано	Первичная КТ — смерть от всех причин в течение 1 года	Частота смерти в группе тромбоаспирации составила 15,5 и 14,5% в группе первичного ЧКВ (с со степенью кровотока ТПМ 0-1 частота смерти составила 15,6% в группе тромбоаспирации vs 16,7% в группе первичного ЧКВ (p=0,76)
Konstantinou K, et al. [26]	2022	128	Export Advance, Medtronic (США) и Hunter ST, INT (Испания)	ИМпСТ с тромбозом стента имплантированного в нативную коронарную артерию. Скорость клубочковой фильтрации при поступлении >30 мл/мин	Не указано	Степень кровотока по ТПМ и выживаемость без реваскуляризации целевого поражения или сердечной смерти	Не было значимых различий в степени кровотока ТПМ III (p=0,052) и в выживаемости через 1000 сут. (p=0,8)

Таблица 2. Продолжение

Использование тромбоаспирации в общей популяции больных ИМ

Автор	Год публикации	Количество пациентов	Устройство	Критерии включения	Критерии исключения	Конечные точки	Время наблюдения, результат
Tung YC, et al. [27]	2020	9100	Не указано	ИМпСТ	Не указано	Инсульт и смерть от всех причин при госпитализации, а также через 30 сут. и через 1 год	Не было различий в частоте случаев смерти во время госпитализации (p=0,29) и через год (p=0,29). Не было различий в частоте инсультов во время госпитализации (p=0,3) и через 1 год (p=0,85). Частота смерти в течение 1 года была ниже среди пациентов с тромбоаспирацией (p=0,03)
Petrea D, et al. [28]	2020	6366	Не указано	ИМпСТ с симптомами до 12 ч	Пациенты без нежелательной коронарографии/или с отсроченной ангиографией и ЧКВ, системный тромболитис, хирургическая реваскуляризация	Частота инсультов в течение 30 сут.	Тромбоаспирация ассоциировалась с более высокой частотой инсульта (p=0,03). За время наблюдения (60 мес.) отмечено 114 (4,8%) смертей от всех причин в группе тромбоаспирации vs 265 (6,6%) в группе первичного ЧКВ (p=0,02)
Seong SW, et al. [29]	2020	3749	Не указано	ИМпСТ с симптомами не > 12 ч до ЧКВ, степень кровотока по шкале TIMI 0-1	Не указано	Первичная КТ комбинированная — МАСЕ (смерть от сердечно-сосудистых событий, повторного ИМ или инсульта) в течение 30 сут. и 1 год	Тромбоаспирация не снижала риск развития МАСЕ (p=0,291)
Qin X, et al. [30]	2020	563	Export AP catheter, Medtronic, United States	ИМпСТ с клиническими симптомами не > 12 ч до ЧКВ и с возрастом ≥ 18 лет	Пациенты, получившие фибринолитическую терапию, не подвергшиеся ЧКВ. АКШ в анамнезе, потерянные при наблюдении	Первичная КТ — МАСЕ, включала комбинацию сердечной смерти, кардиогенного шока, повторного ИМ, госпитализацию по поводу сердечной недостаточности. Вторичные КТ определялись как отдельные компоненты МАСЕ, а также включали смерть от всех причин. Инсульт был КТ безопасностью. Срок наблюдения составил 5 лет	По частоте МАСЕ через 5 лет группы не различались между собой (p=0,171). Тромбоаспирация была связана с повышением риска инсульта через 5 лет (p=0,022)
Huang YX, et al. [31]	2022	234	AngioJet Ultra (Boston Scientific) (реолитическая тромбэктомия)	ИМпСТ с высокой тромботической нагрузкой	Возраст < 18 лет, отказ от ЧКВ, противопоказания к ЧКВ, диаметр < 2,5 мм, кальцификация и выраженная извитость пораженной артерии, показания к экстренному АКШ	МАСЕ (смерть, сердечная недостаточность, повторная госпитализация с целью реваскуляризации и по поводу нестабильной стенокардии в течение 12 мес.). Исходом безопасности считали инсульт в течение 12 мес.	Не было значимых различий в частоте МАСЕ (p=0,161), и в частоте инсульта (p=0,646)

Примечание: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИМ — инфаркт миокарда, ИМпСТ — ИМ с подъемом сегмента ST, КФК-МВ — креатинфосфокиназа-сердечная фракция, КТ — конечная точка, ОКС — острый коронарный синдром, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, МАСЕ — Major Adverse Cardiovascular Events (большие неблагоприятные сердечно-сосудистые события), MBG — Myocardial Blush Grade (степень миокардиального покраснения), TIMI — Thrombolysis In Myocardial Infarction (ангиографическая градация степени восстановления коронарного кровотока).

Таблица 3

Клинические характеристики пациентов с успешным применением тромбоаспирации

Автор	Год	Количество пациентов	Устройство	Критерии включения	Критерии исключения	Конечные точки	Результат
Li JF, et al. [32]	2021	1295.	Не указано	ИМпST, возраст ≥ 18 лет, поступление до 12 ч от начала симптомов, степень кровотока по TIMI 0-1	Противопоказания к контрастным веществам, АКШ в анамнезе, кардиогенный шок, фибринолиз, ожидаемая продолжительность жизни < 6 мес., недавняя травма или операция, отсутствие информированного согласия	Первичная КТ — смерть от всех причин, вторичная КТ — повторная госпитализация, впервые возникшая сердечная недостаточность, инсульт, повторное ЧКВ. Средний период наблюдения 2,5 года	Не было различий в частоте смерти ($p=0,185$). Различий по частоте достижения вторичных КТ также не было. Однако по мере увеличения уровня D-димера частота случаев смерти от всех причин в группе пациентов с одной только ЧКВ постепенно увеличивалась (4,3 vs 6,0 vs 7,0 vs 14,7%, $p<0,001$), частота случаев смерти в группе тромбоаспирации не различалась среди квартилей (4,6 vs 5,0 vs 4,0 vs 3,75%, $p=0,85$). У пациентов из 3 и 4 кв. ЧКВ без тромбоаспирации ассоциировалась с более высокой частотой смерти от всех причин, нежели в группе с тромбоаспирацией (3 кв.: 4,0 и 7,0%, $p=0,029$; 4 кв.: 3,75 и 14,7%, $p<0,001$)
Sardu C, et al. [33]	2018	2504	Не указано	Первичный ИМпST с симптомами до 12 ч, степень стеноза коронарной артерии минимум 50%, техническая возможность выполнения тромбоаспирации, возраст ≥ 18 лет; отдельно была выделена группа пациентов с гипергликемией во время инфаркта (гликемия > 140 мг/дл)	Фракция выброса левого желудочка $< 25\%$, ИМ, ЧКВ, АКШ и фибринолиз в анамнезе	Первичная КТ включала смерть от всех причин, сердечную смерть, повторную госпитализацию по поводу сердечной недостаточности, коронарной болезни сердца, инсульта через 1 год	Не было различий в частоте случаев смерти между пациентами с тромбоаспирацией и первичный ЧКВ ($p=0,065$). Однако в подгруппе пациентов с гипергликемией наблюдалась более низкая частота смерти в группе с тромбоаспирацией ($p=0,019$)
Mone P, et al. [34]	2021	389	Не указано	Хрупкие пациенты (в соответствии с критериями Фрида) с ИМпST и с симптомами до 12 ч, возраст ≥ 65 лет	Возраст < 65 лет, отсутствие признаков хрупкости, пациенты с предшествующим ИМ, реваскуляризацией, фибринолизом, неизлечимым раком, фракция выброса левого желудочка $< 25\%$	Смерть от всех и от сердечно-сосудистых причин, повторные госпитализации по поводу сердечной недостаточности и ОКС. Пациенты наблюдались в течение 30 сут.	Частота смерти от всех причин составила 7,0% у пациентов только с первичной ЧКВ, по сравнению с 3,0% у пациентов с тромбоаспирацией и ЧКВ ($p=0,036$). Смерть от сердечно-сосудистых причин составила 6,0% в группе первичной ЧКВ и 3,0% в группе тромбоаспирации ЧКВ ($p=0,028$). Повторные госпитализации по поводу сердечной недостаточности имели место у 7,5% пациентов с первичным в ЧКВ и у 4,0% в группе тромбоаспирации ($p=0,025$). Повторные госпитализации по поводу ОКС имели место у 10,0% пациентов, у 4,5% пациентов из группы тромбоаспирации ($p=0,016$)

Примечание: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИМ — инфаркт миокарда, ИМпST — ИМ с подъемом сегмента ST, кв. — квартиль, КТ — конечная точка, ОКС — острый коронарный синдром, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, TIMI — Thrombolysis In Myocardial Infarction (ангиографическая градация степени восстановления коронарного кровотока).

Таблица 4

Применение методов мультимодальной визуализации

Автор	Год публикации	Количество пациентов	Устройство	Критерии включения	Критерии исключения	Конечные точки	Время наблюдения, результат
Freund A, et al. [35]	2019	144	6-F (Export AP; Medtronic, Миннеаполис, Миннесота)	ИМпСТ с симптомами 12-48 ч до ЧКВ	Тромболизис, противопоказания к проведению МРТ, тяжелые сопутствующие заболевания с ожидаемой продолжительностью жизни <6 мес.	Первичная КТ — степень микроваскулярной обструкции при поздней МРТ с гадолинием, через 1-4 сут. после ЧКВ	Не было различий в степени микроваскулярной обструкции через 1-4 сут. и в частоте МАСЕ через 4 года у пациентов с первичным ЧКВ и тромбоаспирацией (p=0,68)
Rezq A, et al. [36]	2018	60	Diver Clot Extraction (C.E.) (Invatec, Италия)	Пациенты с ИМпСТ возрастом от 18 до 90 лет 12-48 ч до поступления	Тромболизис; коронарная реваскуляризация в анамнезе методом ЧКВ или АКШ, ИМ в анамнезе; язва желудка с признаками кровотечения или тяжелый гастрит в течение последних 6 мес.; тяжелое заболевание печени; геморрагический диатез	Первичная КТ — индекс спасения миокарда по данным ОФЭКТ в день поступления и через 4 сут. Вторичные результаты: ангиографические маркеры успешности реперфузии, клинические исходы (смерть от всех причин и сердечная смерть, инсульт, реваскуляризация, повторная госпитализация) через 30 сут. и 6 мес.	Тромбоаспирация была ассоциирована лучшим индексом спасения миокарда по сравнению с группой первичного ЧКВ (p<0,001) и лучшим показателем кровотока по TIMI (p=0,003), степенью покраснения миокарда (p<0,001) и уменьшением диастолического размера левого желудочка (p=0,004) по сравнению с контрольной группой. По исходам через 30 сут. и 6 мес. группы не различались

Примечание: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИМ — инфаркт миокарда, ИМпСТ — ИМ с подъемом сегмента ST, КТ — конечная точка, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, МАСЕ — Major Adverse Cardiovascular Events (большие неблагоприятные сердечно-сосудистые события), TIMI — Thrombolysis In Myocardial Infarction (ангиографическая градация степени восстановления коронарного кровотока).

ческих характеристик, но и клинических данных, тромбоаспирация может применяться как эффективный и безопасный метод лечения пациентов с ИМпСТ. Безусловно, ввиду ограниченной мощности этих исследований, требуется продолжение изучения применения тромбоаспирации у данных групп больных.

Методы мультимодальной визуализации в оценке эффективности тромбоаспирации

С целью оценки эффективности реперфузии в современной практике по-прежнему широко используются ангиографические параметры: шкала TIMI (ангиографическая градация степени восстановления коронарного кровотока), где TIMI 0 — отсутствие кровотока, TIMI 1 — минимальный кровоток, TIMI 2 — неполное восстановление кровотока, TIMI 3 — полное восстановление кровотока, и степень MBG (ангиографическая градация перфузии миокарда), где MBG 0 — отсутствие перфузии, MBG 1 — перфузия регистрируется при введении контрастного вещества, но немедленно исчезает после вымывания контраста из ствола коронарной артерии, MBG 2 и MBG 3 — перфузия регистрируется при введении контраста и на протяжении 3 или >3

сердечных сокращений после вымывания контраста из ствола коронарной артерии, соответственно, но исчезает до нового введения контраста, MBG 4 — перфузия регистрируется на протяжении длительного периода времени и полностью не исчезает до нового введения контраста. Оценка структурно-функциональных показателей миокарда, размеров некроза, рубца, степени микроваскулярной обструкции, геморрагического пропитывания путем применения методов мультимодальной визуализации пока не получила широкого распространения. Это, вероятно, связано с высокой стоимостью и ограниченной доступностью данных методов. В двух исследованиях, вошедших в наш анализ, использовались методы МРТ сердца с гадолинием для оценки степени микроваскулярной обструкции и ОФЭКТ с целью оценки индекса спасения миокарда (таблица 4) [35, 36]. В исследовании Freund A, et al. (2019) тромбоаспирация не продемонстрировала эффективности в уменьшении степени микроваскулярной обструкции во время госпитализации и частоты развития МАСЕ через 4 года. В исследовании Rezq A, et al. (2018) тромбоаспирация ассоциировалась с лучшим индексом спасения миокарда по данным

ОФЭКТ по сравнению с группой первичного ЧКВ, более высоким показателем кровотока по шкале TIMI, степенью MVG и уменьшением диастолического размера левого желудочка. Однако в указанной работе наблюдалось несоответствие между успешным восстановлением реперфузии, установленной по данным ОФЭКТ, и исходами заболевания через 30 сут. и 6 мес., которые не отличались от таковых в группе у пациентов с первичным ЧКВ. Возможно, более широкое применение методов мультимодальной визуализации позволит найти более объективный подход к оценке реперфузии. Безусловно, этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Литература/References

1. Reed GW, Rossi JE, Cannon CP. Acute myocardial infarction. *Lancet Lond Engl.* 2017;389(10065):197-210. doi:10.1016/S0140-6736(16)30677-8.
2. Drapkina OM, Klimenkov AV, Ivashkin VT. The role of modern antithrombotic agents in cardiovascular disease prevention. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2006;5(7):124-30. (In Russ.) Драпкина О.М., Клименков А.В., Ивашкин В.Т. Роль современных антитромботических препаратов в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2006;5(7):124-30.
3. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
4. Bellis A, Di Gioia G, Mauro C, et al. Reducing Cardiac Injury during ST-Elevation Myocardial Infarction: A Reasoned Approach to a Multitarget Therapeutic Strategy. *J Clin Med.* 2021;10(13):2968. doi:10.3390/jcm10132968.
5. Fajar JK, Heriansyah T, Rohman MS. The predictors of no reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with ST elevation myocardial infarction: A meta-analysis. *Indian Heart J.* 2018;70(Suppl 3):S406-18. doi:10.1016/j.ihj.2018.01.032.
6. Blöndal M, Ainla T, Eha J, et al. Comparison of management and outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction patients in Estonia, Hungary, Norway, and Sweden according to national ongoing registries. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2022;8(3):307-14. doi:10.1093/ehjqcco/qcaa098.
7. Gupta S, Gupta MM. No reflow phenomenon in percutaneous coronary interventions in ST-segment elevation myocardial infarction. *Indian Heart J.* 2016;68(4):539-51. doi:10.1016/j.ihj.2016.04.006.
8. Vyshlov EV, Krylov AL, Syrkina AG, et al. Two-Stage Revascularization in Patients with Acute Myocardial Infarction and Massive Coronary Thrombosis. *Kardiologiya.* 2019;59(2):5-9. (In Russ.) Вышлов Е.В., Крылов А.Л., Сыркина А.Г. и др. Двухэтапная реваскуляризация у пациентов с острым инфарктом миокарда и массивным тромбозом коронарной артерии. *Кардиология.* 2019;59(2):5-9. doi:10.18087/cardio.2019.2.10224.
9. Frolov AA, Pochinka IG, Shakhov BE, et al. The phenomenon of coronary microvascular obstruction (no-reflow) during percutaneous coronary interventions in patients with myocardial infarction. *Circulatory pathology and cardiac surgery.* 2020;24(1):18-27. (In Russ.) Фролов А.А., Починка И.Г.,

Заключение

Обзор литературы подтвердил отсутствие единого подхода к технике выполнения тромбаспирации, к выбору катетера с тем или иным устройством. Можно предположить, что разработка и внедрение в рутинную клиническую практику оптимальных протоколов тромбаспирации позволит увеличить эффективность процедуры, а также получать больший объем тромботического материала, в том числе для последующего изучения.

Отношения и деятельность. Статья подготовлена при поддержке гранта РНФ № 23-25-00400.

- Шахов Б.Е и др. Феномен коронарной микрососудистой обструкции (no-reflow) при проведении чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с инфарктом миокарда. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2020;24(1):18-27. doi:10.21688/1681-3472-2020-1-18-27.
10. Li P, Ruan JW, Liu M, et al. Thrombus aspiration catheter improve the myocardial reperfusion of STEMI patients with high thrombus load during the emergency PCI operation. *J Cardiothorac Surg.* 2019;14(1):172. doi:10.1186/s13019-019-0974-z.
11. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, et al. Outcomes after thrombus aspiration for ST elevation myocardial infarction: 1-year follow-up of the prospective randomised TOTAL trial. *Lancet Lond Engl.* 2016;387(10014):127-35. doi:10.1016/S0140-6736(15)00448-1.
12. Lagerqvist B, Fröbert O, Olivecrona GK, et al. Outcomes 1 year after thrombus aspiration for myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2014;371(12):1111-20. doi:10.1056/NEJMoa1405707.
13. Maznev DS, Boldueva SA, Leonova IA, et al. Frequency of use of manual thrombaspiration in myocardial infarction according to the data of three hospitals of Saint Petersburg and Leningrad region. *Consilium Medicum.* 2019;21(10):34-8. (In Russ.) Мазнев Д.С., Болдуева С.А., Леонова И.А. и др. Частота использования мануальной тромбаспирации при инфаркте миокарда по данным трех стационаров Санкт-Петербурга и Ленинградской области. *Consilium Medicum.* 2019;21(10):34-8. doi:10.26442/20751753.2019.10.190513.
14. Azarov AV, Semitko SP, Zhuravlev AS, et al. Delayed endovascular surgery in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction due to massive culprit arterial thrombosis in the prevention of slow/no-reflow phenomenon. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(5):2761. (In Russ.) Азаров А.В., Семитко С.П., Журавлев А.С. и др. Роль отсроченного эндоваскулярного вмешательства у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным тромбозом инфаркт-ответственной коронарной артерии в профилактике развития феномена "slow/no-reflow". *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(5):2761. doi:10.15829/1728-8800-2021-2761.
15. Bhindi R, Kajander OA, Jolly SS, et al. Culprit lesion thrombus burden after manual thrombectomy or percutaneous coronary intervention-alone in ST-segment elevation myocardial infarction: the optical coherence tomography sub-study of the TOTAL (Thrombus aspiration versus PCI Alone) trial. *Eur Heart J.* 2015;36(29):1892-900. doi:10.1093/eurheartj/ehv176.
16. Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2008;358(6):557-67. doi:10.1056/NEJMoa0706416.

17. Chen R, Liu C, Zhou P, et al. Associations of NETs with inflammatory risk and atherosclerotic severity in ST-segment elevation myocardial infarction. *Thromb Res.* 2021;203:5-11. doi:10.1016/j.thromres.2021.04.015.
18. Shalnev VI. Acute coronary syndrome: how to reduce the residual inflammatory risk? *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(2):3720. (In Russ.) Шальнев ВИ. Острый коронарный синдром: как снизить остаточный воспалительный риск? *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(2):3720. doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3720.
19. Kumar D, Patra S, Pande A, et al. Long-term clinical outcomes of thrombus aspiration in STEMI patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiovasc Dis.* 2020;10(2):117-23.
20. Bin N, Zhang F, Song X, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention improved outcome in patients with STEMI and a large thrombus burden. *J Int Med Res.* 2021;49(5):3000605211012611. doi:10.1177/03000605211012611.
21. Blumenstein J, Kriebbaum SD, Leick J, et al. Outcome of thrombus aspiration in STEMI patients: a propensity score-adjusted study. *J Thromb Thrombolysis.* 2018;45(2):240-9. doi:10.1007/s11239-017-1601-2.
22. Angerås O, Haraldsson I, Redfors B, et al. Impact of Thrombus Aspiration on Mortality, Stent Thrombosis, and Stroke in Patients with ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: A Report From the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(1):e007680. doi:10.1161/JAHA.117.007680.
23. Samy M, Nassar Y, Mohamed AH, et al. To Whom Thrombus Aspiration May Concern? *Open Access Maced J Med Sci.* 2019;7(11):1774-81. doi:10.3889/oamjms.2019.546.
24. Ge J, Li J, Dong B, et al. Determinants of angiographic thrombus burden and impact of thrombus aspiration on outcome in young patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019;93(5):E269-76. doi:10.1002/ccd.27944.
25. Hizoh I, Banhegyi G, Domokos D, et al. Impact of Selective Aspiration Thrombectomy on Mortality in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 2018;121(7):796-804. doi:10.1016/j.amjcard.2017.12.033.
26. Konstantinou K, Davies JR, Alsanjari O, et al. Clinical effectiveness of thrombus aspiration during percutaneous coronary intervention for stent thrombosis in a contemporary setting. *Hell J Cardiol HJC Hell Kardiologike Epitheorese.* 2022;66:11-8. doi:10.1016/j.hjc.2022.03.004.
27. Tung YC, See LC, Chang SH, et al. All-cause mortality and the risk of stroke with selective aspiration thrombectomy in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: A nationwide retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(22):e19590. doi:10.1097/MD.00000000000019590.
28. Perera D, Rathod KS, Guttman O, et al. Routine aspiration thrombectomy is associated with increased stroke rates during primary percutaneous coronary intervention for myocardial infarction. *Am J Cardiovasc Dis.* 2020;10(5):548-56.
29. Seong SW, Ahn KT, Kim M, et al. Impact of Thrombus Aspiration on Clinical Outcomes in Korean Patients with ST Elevation Myocardial Infarction. *Chonnam Med J.* 2020;56(1):36-43. doi:10.4068/cmj.2020.56.1.36.
30. Qin X, Luo J, Qin L, et al. Long-term Impact of Thrombus Aspiration in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol.* 2020;125(10):1471-8. doi:10.1016/j.amjcard.2020.02.025.
31. Huang YX, Cao Y, Chen Y, et al. AngioJet rheolytic thrombectomy in patients with thrombolysis in myocardial infarction thrombus grade 5: an observational study. *Sci Rep.* 2022;12(1):5462. doi:10.1038/s41598-022-09507-z.
32. Li JF, Lin ZW, Chen CX, et al. Clinical Impact of Thrombus Aspiration and Interaction with D-Dimer Levels in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:706979. doi:10.3389/fcvm.2021.706979.
33. Sardu C, Barbieri M, Balestrieri ML, et al. Thrombus aspiration in hyperglycemic ST-elevation myocardial infarction (STEMI) patients: clinical outcomes at 1-year follow-up. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):152. doi:10.1186/s12933-018-0795-8.
34. Mone P, Gambardella J, Pansini A, et al. Impact of thrombus aspiration in frail STEMI patients. *Aging Clin Exp Res.* 2021;33(11):3081-9. doi:10.1007/s40520-021-01848-5.
35. Freund A, Schock S, Stiermaier T, et al. Thrombus aspiration in patients with ST-elevation myocardial infarction presenting late after symptom onset: long-term clinical outcome of a randomized trial. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc.* 2019;108(11):1208-14. doi:10.1007/s00392-019-01452-8.
36. Rezaq A, Saad M. Thrombus aspiration in late presenters with ST-elevation myocardial infarction: A single-center randomized trial. *J Intervent Cardiol.* 2018;31(5):632-9. doi:10.1111/joic.12527.

Методическое письмо для кардиологов учреждений онкологического профиля по профилактике сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии

Междисциплинарный совет по кардиоонкологии, Российское кардиологическое общество

Члены Рабочей группы: Васюк Ю. А., Гендлин Г. Е., Емелина Е. И., Никитин И. Г., Потиевская В. И., Шупенина Е. Ю.

Рецензенты: Каприн А. Д., академик РАН, профессор, Главный внештатный специалист-онколог Минздрава России, Президент Ассоциации онкологов России, генеральный директор ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России, Бойцов С. А., академик РАН, профессор, Главный внештатный специалист-кардиолог Минздрава России, генеральный директор ФГБУ "НМИЦ кардиологии им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России, Драпкина О. М., академик РАН, профессор, Главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, директор ФГБУ "НМИЦ терапии и профилактической медицины" Минздрава России.

Ключевые слова: профилактика, противоопухолевая терапия, осложнения.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 18/07-2023

Принята к публикации 20/07-2023



Для цитирования: Васюк Ю. А., Гендлин Г. Е., Емелина Е. И., Никитин И. Г., Потиевская В. И., Шупенина Е. Ю. Методическое письмо для кардиологов учреждений онкологического профиля по профилактике сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Междисциплинарный совет по кардиоонкологии, Российское кардиологическое общество. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(7):3685. doi:10.15829/1728-8800-2023-3685. EDN UOQBUG 

Guidance letter for cardiologists of oncology institutions on the prevention of cardiovascular complications of anticancer therapy

Interdisciplinary Council of Cardio-Oncology, Russian Society of Cardiology

Working group: Vasyuk Yu. A., Gendlin G. E., Emelina E. I., Nikitin I. G., Potievskaya V. I., Shupenina E. Yu.

Keywords: prevention, anticancer therapy, complications.

Relationships and Activities: none.

Vasyuk Yu. A.* ORCID: 0000-0003-2913-9797, Gendlin G. E. ORCID: 0000-0002-7846-1611, Emelina E. I. ORCID: 0000-0002-3100-8342, Nikitin I. G. ORCID: 0000-0003-1699-0881, Potievskaya V. I. ORCID: 0000-0002-2459-7273, Shupenina E. Yu. ORCID: 0000-0001-6188-4610.

*Corresponding author: yvasyuk@yandex.ru

Received: 18/07-2023

Accepted: 20/07-2023

For citation: Vasyuk Yu. A., Gendlin G. E., Emelina E. I., Nikitin I. G., Potievskaya V. I., Shupenina E. Yu. Guidance letter for cardiologists of oncology institutions on the prevention of cardiovascular complications of anticancer therapy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(7):3685. doi:10.15829/1728-8800-2023-3685. EDN UOQBUG

ЗНО — злокачественные новообразования, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: yvasyuk@yandex.ru

[Васюк Ю. А.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова, Москва, ORCID: 0000-0003-2913-9797, Гендлин Г. Е. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии им. акад. Г. И. Сторожакова, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, ORCID: 0000-0002-7846-1611, Емелина Е. И. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии им. акад. Г. И. Сторожакова, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, ORCID: 0000-0002-3100-8342, Никитин И. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии им. академика Г. И. Сторожакова, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, ORCID: 0000-0003-1699-0881, Потиевская В. И. — д.м.н., г.н.с., зав. отделением кардиологии и медицинской реабилитации, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-2459-7273, Шупенина Е. Ю. — к.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова, Москва, ORCID: 0000-0001-6188-4610].

Введение

Успехи в лечении онкологических заболеваний привели не только к повышению выживаемости страдающих ими пациентов, но и отдаленному росту их смертности из-за различных побочных эффектов химиотерапевтического лечения, таргетной и лучевой терапии. Сердечно-сосудистые осложнения (ССО) являются наиболее частым следствием химио- и лучевой терапии злокачественных новообразований (ЗНО) и основной причиной преждевременной смертности онкологических больных, не связанной непосредственно с ЗНО.

В настоящее время кардиотоксичность, возникающая у онкологических пациентов, является чрезвычайно актуальной проблемой, поскольку количество таких больных во всем мире неуклонно растет, а активная противоопухолевая терапия, в т.ч. новыми, весьма агрессивными препаратами, сопряжена с увеличением и без того высокого риска различных ССО. Во многих современных клинических рекомендациях кардиотоксичность противоопухолевых препаратов трактуется как одна из причин хронической сердечной недостаточности (ХСН), а борьба с ней — как один из способов профилактики последней [1, 2]. Именно поэтому кардиоонкология все чаще оказывается в центре внимания зарубежных и отечественных ученых, однако многие аспекты этой важной междисциплинарной проблемы до настоящего времени остаются малоизученными, например, специалисты до сих пор неспособны точно

предсказать долгосрочные последствия химиотерапевтического лечения рака и развитие связанных с этим лечением ССО. Ранняя их диагностика нередко приводит к предотвращению развития неблагоприятных событий, но в то же время гипердиагностика кардиотоксичности сопровождается неуместным прерыванием жизненно важного для пациента лечения рака ЗНО. В этой связи своевременное выявление, первичная и вторичная профилактика кардиотоксического действия противоопухолевых препаратов является важным условием улучшения прогноза у онкологических больных. При этом раннее выявление субклинической дисфункции миокарда имеет решающее значение для профилактики наиболее грозного ССО химиотерапии — ХСН [1, 3].

Определение риска кардиотоксичности противоопухолевой терапии

Риск развития кардиотоксичности в процессе и после химио-, таргетной и иммунной терапии зависит от объема противоопухолевого лечения, клинико-функционального состояния пациента, наличия у него факторов сердечно-сосудистого риска и сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. Повторное определение риска кардиотоксичности проводится при изменении течения основного заболевания (ухудшение, улучшение), возникновении новых сопутствующих заболеваний и/или новых клинико-инструментальных либо лабораторных признаков кардиотоксичности, а также при воз-



Рис. 1 Ведение кардиоонкологических пациентов до, во время и после противоопухолевой терапии (адаптировано из [3]).

Примечание: СС — сердечно-сосудистый, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — фактор риска, ЭхоКГ — эхокардиография. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

никновении потребности в изменении противоопухолевой терапии. Кратность и объем исследований для повторного определения потенциального риска кардиотоксичности зависит от степени этого риска, определенного до начала химиотерапии (рисунок 1).

Выраженность токсичности противоопухолевой терапии определяется: типом химиопрепарата; его дозой, введенной во время каждого курса лечения, и кумулятивной дозой; режимом и способом его введения; комбинацией с другими кардиотоксичными химиопрепаратами и/или с лучевой терапией; предшествующей лучевой терапией на органы средостения.

Факторы риска развития кардиотоксичности

К особенностям пациентов, подверженных повышенному риску развития химиотерапевтической кардиотоксичности, относятся возраст (старше 65 и моложе 15 лет), наличие у них сердечно-сосудистых факторов риска (артериальная гипертония, дислипидемия, ожирение или повышенный индекс массы тела, курение, гиподинамия, сахарный диабет, избыточное употребление алкоголя и др.) и/или сопутствующей сердечно-сосудистой патологии (ишемическая болезнь сердца, ХСН, заболевания мио- и перикарда, пороки сердца, цереброваскулярные заболевания и др.), наличие опухоли, близко расположенной к сердцу, женский пол [4]. Причем выраженность риска развития кардиотоксичности может быть рассчитана в баллах [5] или в процентах [6] и зависит от степени токсичности химиопрепарата и наличия у пациента сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Для стратификации риска разработаны специальные чек-листы (см. Приложение 1).

Мониторинг пациентов во время и после противоопухолевой терапии

После определения потенциального риска кардиотоксичности противоопухолевой терапии для выявления ее субклинических проявлений пациентам требуется последующее тщательное наблюдение и комплексное клинично-инструментальное и лабораторное обследование в динамике (таблица 1), на протяжении всего лечения и после его окончания.

Кратность контрольных визитов и объем инструментально-лабораторного обследования, а также длительность мониторинга находятся в прямой зависимости от степени риска кардиотоксичности, определенного до начала химиотерапии (рисунок 1).

При интерпретации полученных результатов инструментально-лабораторного обследования сни-

жение глобальной продольной деформации левого желудочка на 15% и более от исходной ее величины, либо снижение фракции выброса левого желудочка, определенной при эхокардиографии по Симпсону, более, чем на 10% от ее величины до химио-, таргетной, иммунной терапии и/или повышение уровня высокочувствительных тропонинов или натрийуретических пептидов должно быть расценено как появление субклинических признаков дисфункции миокарда левого желудочка. При этом необходимо предусмотреть возможность модификации противоопухолевой терапии с целью снижения ее кардиотоксичности и приступить к проведению вторичной медикаментозной профилактики ХСН по общепринятому алгоритму [7] (см. Приложение 3).

Таким образом, неотъемлемой частью профилактических мероприятий химиотерапевтической кардиотоксичности является заблаговременная коррекция модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска и лечение у больного сопутствующих кардиологических заболеваний согласно общепринятым рекомендациям, а также изменение схемы противоопухолевого лечения с целью снижения ее потенциальной кардиотоксичности и использование кардиопротективных препаратов. При назначении противоопухолевой терапии, которая может вызвать кардиотоксичность, необходимо учитывать ее риск, особенно у пациентов, которые априори считаются подверженными очень высокому или высокому риску химиотерапевтического повреждения миокарда. Таким пациентам проведение медикаментозной профилактики и лечения субклинических проявлений ХСН следует проводить с учетом их демографических и клинично-анамнестических особенностей, а также выраженности потенциальной кардиотоксичности выбранного для лечения химиотерапевтического агента. Но необходимо подчеркнуть, что для осуществления эффективной профилактики и адекватного лечения ССО, ассоциированных с противоопухолевой терапией, а также для выбора наиболее рациональной тактики дальнейшего ведения больных необходим комплексный подход при взаимодействии кардиолога, онколога, химиотерапевта, радиотерапевта и специалиста по визуализирующим технологиям.

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

Литература/References

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
2. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association

- Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022;145(18):e895-e1032. doi:10.1161/CIR.0000000000001063.
- Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). European Heart Journal. 2022;43(41):4229-361. doi:10.1093/eurheartj/ehac244.
 - Vasyuk YuA, Gendlin GE, Emelina EI, et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(9):4703. (In Russ.) Васюк Ю. А., Гендлин Г. Е., Емелина Е. И. и др. Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. Российский кардиологический журнал. 2021;26(9):4703. doi:10.15829/1560-4071-2021-4703.
 - Larsen CM, Mulvagh SL. Cardio-oncology: what you need to know now for clinical practice and echocardiography. Echo Res Prat. 2017;4(1):33-41. doi:10.1530/ERP-17-0013.
 - Lyon AR, Dent S, Stanway S, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. European Journal of Heart Failure. 2020;22(11):1945-60. doi:10.1002/ejhf.1920.
 - Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.

Приложение 1

Таблица 1

Алгоритм оценки кардиоонкологического риска

Категория риска сердечно-сосудистой токсичности	Количественное определение риска сердечно-сосудистой токсичности в баллах
А. Оценка риска сердечно-сосудистой токсичности при планировании терапии рака на основе суммы выявленных сердечно-сосудистых факторов риска	
Низкий риск	• отсутствие факторов сердечно-сосудистого риска или 1 фактор умеренного 1-балльного риска (M1) — 1 балл
Умеренный риск	• один фактор умеренного 2-балльного риска (M2) или >1 фактора умеренного 1-балльного риска (M1) с общей суммой баллов 2-4
Высокий риск	• ≥1 фактора высокого риска (В) или несколько факторов умеренного риска (М) с общей суммой баллов ≥5 • либо одновременное/последовательное применение химиотерапии антрациклинами и трастузумабом
Очень высокий риск	• ≥1 фактора очень высокого риска (ОВ)
В. Определение абсолютного риска сердечно-сосудистой токсичности на основе консенсуса экспертов [5]	
Низкий риск	<2%
Середина риск	2-9%
Высокий риск	10-19%
Очень высокий риск	≥20%

Примечание: алгоритм предложен группой по изучению кардиоонкологии Ассоциации сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов в сотрудничестве с Международным обществом кардиоонкологов, Eur J Heart Fail. 2020;22:1945-60. M1 — риск умеренный 1 балл, M2 — риск умеренный 2 балла, В — высокий риск, ОВ — очень высокий риск [6].

Для стратификации риска сердечно-сосудистой кардиотоксичности разработаны специальные чек-листы (табл. 2-7).

Таблица 2

Базовая стратификация сердечно-сосудистого риска перед терапией антрациклинами [6]

Фактор риска	Уровень опасности фактора риска	Уровень доказательности
Имеющиеся ХСН или ДКМП	Очень высокий	В
Предшествующий тяжелый клапанный порок сердца	Высокий	С
Перенесенный ИМ и/или реваскуляризация	Высокий	С
Стабильная стенокардия	Высокий	С
Исходная ФВ ЛЖ <50%	Высокий	В

Таблица 2. Продолжение

Базовая стратификация сердечно-сосудистого риска перед терапией антрациклинами [6]

Фактор риска	Уровень опасности фактора риска	Уровень доказательности
Исходная ФВ ЛЖ 50-54%	Умеренный (2 балла)	C
Исходно повышенный уровень тропонина	Умеренный (1 балл)	C
Исходно повышенный уровень NT-proBNP или BNP	Умеренный (1 балл)	C
Возраст >80 лет	Высокий	B
Возраст 65-79 лет	Умеренный (2 балла)	B
Артериальная гипертензия	Умеренный (1 балл)	B
Сахарный диабет	Умеренный (1 балл)	C
Хроническая болезнь почек	Умеренный (1 балл)	C
Предшествующее лечение антрациклинами	Высокий	B
Предшествующая лучевая терапия	Высокий	C
Предшествующая химиотерапия терапия без антрациклинов	Умеренный (1 балл)	C
Длительный анамнез табакокурения	Умеренный (1 балл)	C
Ожирение с индексом массы тела >30 кг/м ²	Умеренный (1 балл)	C

Примечание: расчет риска кардиотоксичности:

низкий риск кардиотоксичности — отсутствие факторов риска или 1 умеренный 1-балльный фактор риска — 1 балл;

умеренный риск кардиотоксичности — 1 фактор умеренного 2-балльного риска или >1 фактора умеренного 1-балльного риска с общей суммой баллов 2-4;

высокий риск — >1 фактора высокого риска или несколько факторов умеренного риска с общей суммой баллов ≥5;

очень высокий риск кардиотоксичности — >1 фактора очень высокого риска, либо планирование одновременного или последовательного применения химиотерапии антрациклинами и трастузумабом.

ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИМ — инфаркт миокарда, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Таблица 3

Базовая стратификация сердечно-сосудистого риска перед терапией ингибиторами BCR-ABL-тирозинкиназ второго и третьего поколения, применяемых для лечения хронического миелолейкоза [6]

Фактор риска	Уровень фактора риска	Уровень доказательности
Заболевания артериального русла (ИБС, реваскуляризация, стабильная стенокардия, перенесенная транзиторная ишемическая атака, перенесенный инсульт, наличие заболеваний периферических артерий)	Очень высокий	C
Предшествующий или имеющийся артериальный тромбоз, возникший на фоне лечения ИТК	Очень высокий	C
ХСН или левожелудочковая систолическая дисфункция	Высокий	C
Левожелудочковая дисфункция, вызванная BCR-ABL ИТК в анамнезе	Высокий	C
ЛПИ <0,9	Высокий	C
СДЛА ≥35 мм рт.ст. по данным ЭхоКГ	Высокий	C
Исходная ФВ ЛЖ <50%	Высокий	C
Перенесенные ТГВ/ГЭЛА	Умеренный (2 балла)	C
ФП, ТП, тяжелые желудочковые аритмии	Умеренный (2 балла)	C
QTc >480 мс	Высокий	C
450 ≤ QTc <480 мс у мужчин или 460 ≤ QTc <480 мс у женщин	Умеренный (2 балла)	C
Десятилетний риск сердечно-сосудистых заболеваний >20%	Высокий	B
Артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия (холестерин липопротеинов невысокой плотности >3,8 ммоль/л)	Умеренный (2 балла)	B
Возраст >75 лет	Высокий	C
Возраст 65-74 лет	Умеренный (2 балла)	B
Возраст ≥60 лет	Умеренный (1 балл)	B

Таблица 3. Продолжение

Базовая стратификация сердечно-сосудистого риска перед терапией ингибиторами BCR-ABL-тирозинкиназ второго и третьего поколения, применяемых для лечения хронического миелолейкоза [6]

Фактор риска	Уровень фактора риска	Уровень доказательности
ХБП с СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	Умеренный (1 балл)	C
Семейный анамнез тромбофилии	Умеренный (1 балл)	C
Длительный анамнез табакокурения	Высокий	B
Ожирение с индексом массы тела >30 кг/м ²	Умеренный (1 балл)	C

Примечание: **расчет риска кардиотоксичности:**

низкий риск кардиотоксичности — отсутствие факторов риска или 1 умеренный 1-бальный фактор риска — 1 балл;

умеренный риск кардиотоксичности — 1 фактор умеренного 2-бального риска или >1 фактора умеренного 1-бального риска с общей суммой баллов 2-4;

высокий риск — ≥1 фактора высокого риска или несколько факторов умеренного риска с общей суммой баллов ≥5;

очень высокий риск кардиотоксичности — ≥1 фактора очень высокого риска, либо планирование одновременного или последовательного применения химиотерапии антрациклинами и трастузумабом.

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИТК — ингибиторы тирозинкиназ, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТП — трепетание предсердий, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография.

Таблица 4

Базовая стратификация сердечно-сосудистого риска перед терапией множественной миеломы ингибиторами протеасом и иммуномодуляторами [6]

Фактор риска	Уровень фактора риска	Уровень доказательности
Имеющиеся ХСН или ДКМП	Очень высокий	C
Признаки кардиотоксичности при предшествующем лечении ингибиторами протеасом	Очень высокий	C
ТГВ/ТЭЛА в анамнезе или в настоящее время	Очень высокий	C
Амилоидная кардиомиопатия	Очень высокий	C
Заболевания артериального русла (ИБС, реваскуляризация, стабильная стенокардия, перенесенная транзиторная ишемическая атака, перенесенный инсульт, наличие заболеваний периферических артерий)	Очень высокий	C
Кардиотоксичность при предшествующем лечении иммуномодуляторами	Высокий	B
Исходная ФВ ЛЖ <50%	Высокий	C
Исходная ФВ ЛЖ 50-54%	Умеренный (2 балла)	C
ФП, ТП, тяжелые желудочковые аритмии	Умеренный (2 балла)	C
Гипертрофия левого желудочка сердца >1,2 см	Умеренный (2 балла)	C
Исходно повышенный уровень тропонина	Высокий	C
Исходно повышенный уровень NT-proBNP или BNP	Высокий	B
Возраст >75 лет	Высокий	C
Возраст 65-74 лет	Умеренный (1 балл)	C
Артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия (холестерин липопротеинов не высокой плотности >3,8 ммоль/л)	Умеренный (1 балл)	C
ХБП с СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	Умеренный (1 балл)	C
Семейный анамнез тромбофилии	Умеренный (1 балл)	C
Лечение антрациклинами в анамнезе	Высокий	C
Лучевая терапия с облучением позвоночника в анамнезе	Умеренный (1 балл)	C

Таблица 4. Продолжение

Базовая стратификация сердечно-сосудистого риска перед терапией множественной миеломы ингибиторами протеасом и иммуномодуляторами [6]

Фактор риска	Уровень фактора риска	Уровень доказательности
Высокие дозы дексаметазона >160 мг/мес. во время лечения	Умеренный (1 балл)	C
Длительный анамнез табакокурения	Умеренный (1 балл)	C
Ожирение с индексом массы тела >30 кг/м ²	Умеренный (1 балл)	C

Примечание: расчет риска кардиотоксичности:

низкий риск кардиотоксичности — отсутствие факторов риска или 1 умеренный 1-бальный фактор риска — 1 балл;

умеренный риск кардиотоксичности — 1 фактор умеренного 2-бального риска или >1 фактора умеренного 1-бального риска с общей суммой баллов 2-4;

высокий риск — >1 фактора высокого риска или несколько факторов умеренного риска с общей суммой баллов ≥5;

очень высокий риск кардиотоксичности — >1 фактора очень высокого риска, либо планирование одновременного или последовательного применения химиотерапии антрациклинами и трастузумабом.

ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТП — трепетание предсердий, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-проBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Таблица 5

Базовая стратификация сердечно-сосудистого риска перед HER2-таргетной терапией рака (трастузумаб, пертузумаб, T-DM1, лапатиниб, нератиниб) [6]

Фактор риска	Уровень фактора риска	Уровень доказательности
Имеющаяся ХСН и/или ДКМП	Очень высокий	C
Предшествующие заболевания: перенесенный ИМ или АКШ, стабильная стенокардия, тяжелый клапанный порок сердца, ФВ ЛЖ <50%	Высокий	В/С
ФВ ЛЖ 50-54%	Умеренный (2 балла)	В
ФП/ТП, желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков	Умеренный (2 балла)	C
Повышенный уровень тропонина или BNP (NT-проBNP)	Умеренный (2 балла)	В/С
Возраст >80 лет	Высокий	C
Возраст 65-79 лет	Умеренный (2 балла)	В
Артериальная гипертензия	Умеренный (1 балл)	В
Сахарный диабет с гликированным гемоглобином >7%	Умеренный (1 балл)	C
ХБП с СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	Умеренный (1 балл)	C
Режимы, включающие применение антрациклинов перед таргетной HER2 терапией	Умеренный (1 балл)	В
Предшествующая кардиотоксичность, связанная с применением трастузумаба	Очень высокий	C
Предшествующее (отдаленное) применение антрациклинов	Высокий	В
Предшествующая лучевая терапия на средостение или левую половину грудной клетки	Умеренный (2 балла)	C
Длительный анамнез табакокурения	Умеренный (1 балл)	C
Ожирение с индексом массы тела >30 кг/м ²	Умеренный (1 балл)	C

Примечание: расчет риска кардиотоксичности:

низкий риск кардиотоксичности — отсутствие факторов риска или 1 умеренный 1-бальный фактор риска — 1 балл;

умеренный риск кардиотоксичности — 1 фактор умеренного 2-бального риска или >1 фактора умеренного 1-бального риска с общей суммой баллов 2-4;

высокий риск — >1 фактора высокого риска или несколько факторов умеренного риска с общей суммой баллов ≥5;

очень высокий риск кардиотоксичности — >1 фактора очень высокого риска, либо планирование одновременного или последовательного применения химиотерапии антрациклинами и трастузумабом.

АКШ — аортокоронарное шунтирование, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИМ — инфаркт миокарда, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТП — трепетание предсердий, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-проBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Таблица 6

Базовая стратификация сердечно-сосудистого риска перед применением ингибиторов факторов роста эндотелия сосудов (VEGF) [6]

Фактор риска	Уровень фактора риска	Уровень доказательности
Имеющаяся ХСН и/или ДКМП	Очень высокий	C
ИБС, ЧКВ, АКШ, стабильная стенокардия, транзиторная ишемия головного мозга, инсульт в анамнезе	Очень высокий	C
ТГВ/ТЭЛА в анамнезе	Высокий	C
ФВ ЛЖ <50%	Высокий	C
ФВ ЛЖ 50-54%	Умеренный (2 балла)	C
Интервал QT >480 мс	Высокий	C
Интервал QT 450-480 мс (для мужчин), 460-480 мс (для женщин)	Умеренный (2 балла)	C
ФП/ТП, желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков	Умеренный (2 балла)	C
Повышенный уровень тропонина или BNP (NT-proBNP)	Умеренный (1 балл)	C
Возраст ≥75 лет	Высокий	C
Возраст 65-74 лет	Умеренный (1 балл)	C
Артериальная гипертензия	Высокий	C
Сахарный диабет с гликированным гемоглобином >7%	Умеренный (1 балл)	C
Гиперлипидемия уровень холестерина невысокой плотности >3,8 ммоль/л	Умеренный (1 балл)	C
ХБП с СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	Умеренный (1 балл)	C
Протеинурия	Умеренный (1 балл)	C
Предшествующая кардиотоксичность, связанная с применением антрациклинов	Высокий	C
Предшествующая лучевая терапия на грудную клетку и/или средостение	Умеренный (1 балл)	C
Длительный анамнез табакокурения	Умеренный (1 балл)	C
Ожирение с индексом массы тела >30 кг/м ²	Умеренный (1 балл)	C

Примечание: **расчет риска кардиотоксичности:**

низкий риск кардиотоксичности — отсутствие факторов риска или 1 умеренный 1-балльный фактор риска — 1 балл;

умеренный риск кардиотоксичности — 1 фактор умеренного 2-балльного риска или >1 фактора умеренного 1-балльного риска с общей суммой баллов 2-4;

высокий риск — ≥1 фактора высокого риска или несколько факторов умеренного риска с общей суммой баллов ≥5;

очень высокий риск кардиотоксичности — ≥1 фактора очень высокого риска, либо планирование одновременного или последовательного применения химиотерапии антрациклинами и трастузумабом.

АКШ — аортокоронарное шунтирование, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТП — трепетание предсердий, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Таблица 7

Базовая стратификация сердечно-сосудистого риска перед применением комбинации ингибиторов BRAF и MEK (дабрафениб + траметиниб, вемурафениб + кобиметиниб, энкорафениб + биниметиниб) [6]

Фактор риска	Уровень фактора риска	Уровень доказательности
Имеющаяся ХСН и/или ДКМП	Очень высокий	C
ИМ и/или АКШ в анамнезе	Высокий	C
Стабильная стенокардия	Высокий	C
Тяжелый клапанный порок сердца	Высокий	C
ФВ ЛЖ 50-54%	Умеренный (2 балла)	C
ФП/ТП, желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков	Умеренный (1 балл)	C
Повышенный уровень тропонина или BNP (NT-proBNP)	Умеренный (2 балла)	C
Возраст ≥65 лет	Умеренный (1 балл)	C

Таблица 7. Продолжение

Базовая стратификация сердечно-сосудистого риска перед применением комбинации ингибиторов BRAF и MEK (дабрафениб + траметиниб, вемурафениб + кобиметиниб, энкорафениб + биниметиниб) [6]

Фактор риска	Уровень фактора риска	Уровень доказательности
Артериальная гипертензия >140/90 мм рт.ст.	Умеренный (2 балла)	C
Сахарный диабет с гликированным гемоглобином >7%	Умеренный (1 балл)	C
ХБП с СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	Умеренный (1 балл)	C
Предшествующая кардиотоксичность, связанная с применением антрациклинов при лечении другой опухоли	Высокий	C
Предшествующая лучевая терапия на грудную клетку и/или средостение	Умеренный (2 балла)	C
Длительный анамнез табакокурения	Умеренный (1 балл)	C
Ожирение с индексом массы тела >30 кг/м ²	Умеренный (1 балл)	C

Примечание: расчет риска кардиотоксичности:

низкий риск кардиотоксичности — отсутствие факторов риска или 1 умеренный 1-балльный фактор риска — 1 балл;

умеренный риск кардиотоксичности — 1 фактор умеренного 2-балльного риска или >1 фактора умеренного 1-балльного риска с общей суммой баллов 2-4;

высокий риск — ≥1 фактора высокого риска или несколько факторов умеренного риска с общей суммой баллов ≥5;

очень высокий риск кардиотоксичности — ≥1 фактора очень высокого риска, либо планирование одновременного или последовательного применения химиотерапии антрациклинами и трастузумабом.

АКШ — аортокоронарное шунтирование, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИМ — инфаркт миокарда, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТП — трепетание предсердий, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Приложение 2

Ведение больных с риском кардиотоксичности, получающих противоопухолевую терапию (адаптировано из [1])



Примечание: ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, BNP — мозговой натрийуретический пептид.

Приложение 3

Таблица 8

Вторичная медикаментозная профилактика у пациентов с субклиническими признаками дисфункции левого желудочка в зависимости от исходного риска кардио- и вазотоксичности

Исходный риск кардиотоксичности	Рекомендации по профилактике кардиотоксичности
Очень высокий риск	Начать прием иАПФ, либо сартанов, карведилола и статинов в низких дозах за 7-10 дней до начала противоопухолевой терапии . При стабильном состоянии титровать до рекомендованных доз, а при невозможности — до максимально переносимых.
Высокий риск	Начать прием иАПФ, либо сартанов, карведилола или статинов. При стабильном состоянии титровать до рекомендованных доз, а при невозможности — до максимально переносимых.
Умеренный риск	Оценить и сопоставить риск и пользу медикаментозной профилактики монотерапии любым из вышеперечисленных кардиопротекторов.
Низкий риск	Только клинично-инструментальный мониторинг.

Примечание: адаптировано из: [5]. иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Приложение 4

Таблица 9

Интенсивность мониторинга пациентов после окончания противоопухолевой терапии в зависимости от риска кардиотоксичности

Исходный риск кардиотоксичности	Рекомендации
Очень высокий риск	Проведение ЭхоКГ с определением деформации миокарда через 3, 6, 12 и 18 мес. после противоопухолевого лечения. Желательно: запись ЭКГ, определение высокочувствительных тропонинов и натрийуретических пептидов.
Высокий риск	Проведение ЭхоКГ с определением деформации миокарда через 3, 6, 12 и 18 мес. после противоопухолевого лечения. Желательно: запись ЭКГ, определение высокочувствительных тропонинов и натрийуретических пептидов.
Умеренный риск	Проведение ЭхоКГ с определением деформации миокарда через 3 и 6 мес. после завершения химиотерапии. Желательно: запись ЭКГ, определение высокочувствительных тропонинов и натрийуретических пептидов.
Низкий риск	По возможности проведение ЭхоКГ с определением деформации миокарда и/или запись ЭКГ, определение высокочувствительных тропонинов, натрийуретических пептидов лишь после завершения последнего курса химиотерапии.

Примечание: адаптировано из: [5]. ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография.

Методическое письмо для кардиологов и терапевтов первичного звена здравоохранения по первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии

Междисциплинарный совет по кардиоонкологии, Российское кардиологическое общество

Члены Рабочей группы: Васюк Ю. А., Гендлин Г. Е., Емелина Е. И., Никитин И. Г., Потиевская В. И., Шупенина Е. Ю.

Рецензенты: Каприн А. Д., академик РАН, профессор, Главный внештатный специалист-онколог Минздрава России, Президент Ассоциации онкологов России, генеральный директор ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России, Бойцов С. А., академик РАН, профессор, Главный внештатный специалист-кардиолог Минздрава России, генеральный директор ФГБУ "НМИЦ кардиологии им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России, Драпкина О. М., академик РАН, профессор, Главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, директор ФГБУ "НМИЦ терапии и профилактической медицины" Минздрава России.

Ключевые слова: профилактика, противоопухолевая терапия, осложнения.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 18/07-2023

Принята к публикации 20/07-2023



Для цитирования: Васюк Ю. А., Гендлин Г. Е., Емелина Е. И., Никитин И. Г., Потиевская В. И., Шупенина Е. Ю.; Междисциплинарный совет по кардиоонкологии, Российское кардиологическое общество. Методическое письмо для кардиологов и терапевтов первичного звена здравоохранения по первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(7):3684. doi:10.15829/1728-8800-2023-3684. EDN UWELYE 

Guidance letter for cardiologists and primary care physicians on primary prevention of cardiovascular complications of anticancer therapy

Interdisciplinary Council of Cardio-Oncology, Russian Society of Cardiology

Working group: Vasyuk Yu. A., Gendlin G. E., Emelina E. I., Nikitin I. G., Potievskaya V. I., Shupenina E. Yu.

Keywords: prevention, anticancer therapy, complications.

Relationships and Activities: none.

Vasyuk Yu. A.* ORCID: 0000-0003-2913-9797, Gendlin G. E. ORCID: 0000-0002-7846-1611, Emelina E. I. ORCID: 0000-0002-3100-8342, Nikitin I. G. ORCID: 0000-0003-1699-0881, Potievskaya V. I. ORCID: 0000-0002-2459-7273, Shupenina E. Yu. ORCID: 0000-0001-6188-4610.

*Corresponding author: yvasyuk@yandex.ru

Received: 18/07-2023

Accepted: 20/07-2023

For citation: Vasyuk Yu. A., Gendlin G. E., Emelina E. I., Nikitin I. G., Potievskaya V. I., Shupenina E. Yu.; Interdisciplinary Council of Cardio-Oncology, Russian Society of Cardiology. Guidance letter for cardiologists and primary care physicians on primary prevention of cardiovascular complications of anticancer therapy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(7):3684. doi:10.15829/1728-8800-2023-3684. EDN UWELYE

Введение

Успехи в лечении онкологических заболеваний привели не только к повышению выживаемости страдающих ими пациентов, но и отдаленному росту их заболеваемости и смертности из-за различных побочных эффектов химиотерапевтического лечения, таргетной и лучевой терапии. Сердечно-сосудистые осложнения (ССО) являются наиболее частым следствием химио- и лучевой терапии рака и основной причиной преждевременной смертности онкологических больных, не связанной непосредственно с раком.

В настоящее время кардио- и вазотоксичность у онкологических пациентов является чрезвычайно актуальной проблемой, поскольку количество таких больных во всем мире неуклонно растет, а их активная противоопухолевая терапия, в т.ч. новыми, весьма агрессивными препаратами, сопряжена с увеличением и без того высокого риска различных ССО.

Борьба с последствиями применения противоопухолевого лечения соответствует поставленным задачам первичной профилактики хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1, 2]. Именно поэтому в последние годы кардиоонкология все чаще оказывается в центре внимания зарубежных и отечественных ученых, однако многие аспекты этой важной междисциплинарной проблемы до настоящего времени остаются малоизученными.

Ранняя диагностика и первичная профилактика кардио- и вазотоксического действия химиотерапевтических препаратов является важным условием улучшения прогноза у онкологических больных. При этом выявление субклинической дисфункции миокарда имеет решающее значение для профилактики наиболее грозного ССО химиотерапии — ХСН [3].

Факторы риска кардио- и вазотоксичности

Риск развития кардио- и вазотоксичности после химио-, таргетной и иммунной терапии зависит от наличия и объема проведенного ранее противоопухолевого лечения, клинико-функционального состояния пациента, наличия у него факторов сердечно-сосудистого риска и/или сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. Выраженность токсичности противоопухолевой терапии определяется типом химиопрепарата, фактом его применения ранее, его дозой, введенной во время каждого курса лечения, и кумулятивной дозой; предшествующей лучевой терапией на органы средостения; режимом и способом введения; комбинацией с другими кардио- и вазотоксичными химиопрепаратами и/или с лучевой терапией.

К особенностям пациентов, подверженных повышенному риску развития химиотерапевтической кардиотоксичности, относятся: возраст (старше 65

и моложе 15 лет), наличие у них сердечно-сосудистых факторов риска (артериальная гипертония, дислипидемия, ожирение или повышенный индекс массы тела, курение, гиподинамия, сахарный диабет, избыточное употребление алкоголя и др.) и/или сопутствующей сердечно-сосудистой патологии (ишемическая болезнь сердца (ИБС), ХСН, заболевания мио- и перикарда, пороки сердца, цереброваскулярные заболевания и др.), наличие опухоли, близко расположенной к сердцу, женский пол [3]. Причем выраженность риска развития кардио- и вазотоксичности может быть рассчитана в баллах [4] или в процентах [5] и зависит от степени токсичности химиопрепаратов, а также факторов, перечисленных выше.

Определение риска кардио- и вазотоксичности

Определение потенциального риска кардио- и вазотоксичности противоопухолевой терапии проводится кардиологами в учреждениях онкологического профиля до начала химиотерапии и фиксируется в соответствующей медицинской документации (история болезни, этапный и выписной эпикриз). Таблицы для первичной профилактики кардиотоксичности часто применяемых противоопухолевых препаратов, определения потенциального риска поражения сердца при их применении представлены в Приложении 1.

Варианты профилактики кардио- и вазотоксичности

После завершения стационарного и/или амбулаторного противоопухолевого лечения в учреждениях онкологического профиля этот расчетный показатель и последние данные о состоянии сердечно-сосудистой системы используются как ключевые в определении периодичности (кратности) последующего клинико-инструментального и лабораторного мониторинга, а также объема медикаментозной профилактики кардио- и вазотоксичности, которая нередко возникает лишь через несколько месяцев, а после лучевой терапии на область средостения, даже через несколько лет после завершения противоопухолевого лечения.

Однако после завершения противоопухолевой терапии онкологи нередко прекращают мониторинг больных, а последующее их наблюдение осуществляется терапевтами первичного звена здравоохранения лишь эпизодически. Вместе с тем для выявления субклинических проявлений кардио- и вазотоксичности в отдаленном периоде пациентам, завершившим лечение рака, требуется длительное и тщательное наблюдение, а также комплексное клинико-инструментальное и лабораторное обследование в динамике (таблица 1). При этом кратность контрольных визитов к терапевту и объем ин-

Таблица 1

Интенсивность мониторинга пациентов после окончания противоопухолевой терапии в зависимости от риска кардиотоксичности

Исходный риск кардиотоксичности	Рекомендации
Очень высокий риск	Проведение ЭхоКГ с определением деформации миокарда через 3, 6, 12 и 18 мес. после противоопухолевого лечения. Желательно: запись ЭКГ, определение высокочувствительных тропонинов и натрийуретических пептидов.
Высокий риск	Проведение ЭхоКГ с определением деформации миокарда через 3, 6, 12 и 18 мес. после противоопухолевого лечения. Желательно: запись ЭКГ, определение высокочувствительных тропонинов и натрийуретических пептидов.
Умеренный риск	Проведение ЭхоКГ с определением деформации миокарда через 3 и 6 мес. после завершения химиотерапии. Желательно: запись ЭКГ, определение высокочувствительных тропонинов и натрийуретических пептидов.
Низкий риск	По возможности проведение ЭхоКГ с определением деформации миокарда и/или запись ЭКГ, определение высокочувствительных тропонинов, натрийуретических пептидов лишь после завершения последнего курса химиотерапии.

Примечание: адаптировано из: Larsen CM, Mulvagh SL. 2017 [4]. ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография.

Таблица 2

Вторичная медикаментозная профилактика у пациентов с субклиническими признаками дисфункции левого желудочка в зависимости от исходного риска кардио- и вазотоксичности

Исходный риск кардиотоксичности	Рекомендации по профилактике кардиотоксичности
Очень высокий риск	Начать прием иАПФ, либо сартанов, карведилола и статинов в низких дозах за 7-10 дней до начала противоопухолевой терапии . При стабильном состоянии титровать до рекомендованных доз, а при невозможности — до максимально переносимых.
Высокий риск	Начать прием иАПФ, либо сартанов, карведилола или статинов. При стабильном состоянии титровать до рекомендованных доз, а при невозможности — до максимально переносимых.
Умеренный риск	Оценить и сопоставить риск и пользу медикаментозной профилактики монотерапии любым из вышеперечисленных кардиопротекторов.
Низкий риск	Только клиничко-инструментальный мониторинг.

Примечание: адаптировано из: Larsen CM, Mulvagh SL. 2017 [4]. иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

струментально-лабораторного обследования, а также длительность мониторинга находятся в прямой зависимости от степени риска или признаков кардиотоксичности.

Так, пациентам очень высокого риска развития кардио- и вазотоксических осложнений химио-, таргетной и/или иммунной терапии рекомендуется проведение комплекса представленных в таблице 1 современных и высокоинформативных инструментальных и лабораторных исследований через каждые 3 мес., на протяжении полутора лет после завершения противоопухолевого лечения. Кроме того, в соответствии с современными американскими рекомендациями, этим пациентам в последующие 5 лет весь перечисленный комплекс инструментально-лабораторных обследований рекомендуется проводить через каждые 6 мес., после чего неопределенно долго эти же обследования *должны* проводиться ежегодно [2].

По мере снижения риска развития кардио- и вазотоксичности (таблица 1) кратность обследований после химио-, таргетной и/или иммунной те-

рапии снижается, но их объем остается прежним. Так, у пациентов с высоким риском кардио- и вазотоксичности эти обследования должны выполняться после окончания противоопухолевого лечения также в последующие полтора года каждые 3 мес. В последующие 5 лет эти исследования *желательно* проводить ежегодно. В амбулаторной карте должны присутствовать подробные данные о проведенном противоопухолевом лечении и перенесенных осложнениях.

У пациентов с умеренным риском кардио- и вазотоксичности эти же исследования рекомендуется проводить через 3 и 6 мес. после завершения противоопухолевой терапии.

Наименее интенсивная кратность вышеперечисленных обследований предусмотрена для пациентов с низким риском кардиотоксичности. Их проведение проводится *по возможности* и лишь после завершения последнего курса химиотерапии.

При интерпретации полученных результатов инструментально-лабораторного обследования снижение глобальной продольной деформации ле-

вого желудочка на $\geq 15\%$ от исходной ее величины, либо снижение фракции выброса левого желудочка, определенной при эхокардиографии по Симпсону, более, чем на 10% от ее величины до химио-, таргетной, иммунной терапии и/или повышение уровня высокочувствительных тропонинов или натрийуретических пептидов должно быть расценено как появление субклинических признаков систолической дисфункции миокарда левого желудочка. При этом необходимо приступить к проведению вторичной медикаментозной профилактики ХСН по общепринятому алгоритму [6] (таблица 2).

Медикаментозная профилактика кардио- и вазотоксичности

При очень высоком риске кардио- или вазотоксичности химиотерапии необходимо предупреждать ее назначением сразу трех препаратов: двух кардиопротекторов — ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или сартана с бета-адреноблокатором в сочетании с малой дозой (10 мг) статина с учетом их переносимости.

При высоком риске кардио- или вазотоксичности химиотерапии необходимо профилактировать ее назначением двух кардиопротекторов — ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или сартана в сочетании с бета-адреноблокатором или одним из перечисленных кардиопротекторов со статином с учетом их переносимости.

При умеренном ее риске предлагается сопоставить риск побочных эффектов и пользу медикаментозной профилактики кардиотоксичности одним

кардиопротектором, а при низком риске кардиотоксичности рекомендуется только клинико-инструментальный и лабораторный мониторинг потенциальных доклинических ее признаков.

Таким образом, неотъемлемой частью профилактических мероприятий химиотерапевтической кардио- и вазотоксичности на амбулаторном этапе ведения пациентов, перенесших рак, является коррекция модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска (гипокалорийная диета, отказ от курения, физическая активность и др.) в сочетании с кардиопротективными препаратами и лечением сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний согласно общепринятым рекомендациям. Пациентам с высоким и очень высоким риском кардиотоксичности проведение первичной медикаментозной профилактики и лечение субклинических проявлений ХСН следует проводить с учетом их демографических и клинико-анамнестических особенностей. Но необходимо подчеркнуть, что для осуществления эффективной профилактики и адекватного лечения ССО, ассоциированных с противоопухолевой терапией, а также для выбора наиболее рациональной тактики дальнейшего ведения больных необходим комплексный подход при взаимодействии терапевта с кардиологом, онкологом и химиотерапевтом.

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

Литература/References

1. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895-e1032 doi:10.1161/CIR.0000000000001063.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
3. Vasyuk YuA, Gendlin GE, Emelina EI, et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4703. (In Russ.) Васюк Ю. А., Гендлин Г. Е., Емелина Е. И. и др. Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4703. doi:10.15829/1560-4071-2021-4703.
4. Larsen CM, Mulvagh SL. Cardio-oncology: what you need to know now for clinical practice and echocardiography. *Echo Res Prat*. 2017;4(1):33-41. doi:10.1530/ERP-17-0013.
5. Lyon AR, Dent S, Stanway S, et al. Baseline cardio-vascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(11):1945-60. doi:10.1002/ejhf.1920.
6. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.

Приложение 1

Таблица 1

Алгоритм оценки кардиоонкологического риска [5]

Категория риска сердечно-сосудистой токсичности	Количественное определение риска сердечно-сосудистой токсичности в баллах
А. Оценка риска сердечно-сосудистой токсичности при планировании терапии рака на основе суммы выявленных сердечно-сосудистых факторов риска	
Низкий риск	• отсутствие факторов сердечно-сосудистого риска или 1 фактор умеренного 1-бального риска (M1) — 1 балл
Умеренный риск	• 1 фактор умеренного 2-бального риска (M2) или >1 фактора умеренного 1-бального риска (M1) с общей суммой баллов 2-4
Высокий риск	• ≥1 фактора высокого риска (В) или несколько факторов умеренного риска (М) с общей суммой баллов ≥5 • либо одновременное/последовательное применение химиотерапии антрациклинами и трастузумабом
Очень высокий риск	• ≥1 фактора очень высокого риска (ОВ)
В. Определение абсолютного риска сердечно-сосудистой токсичности на основе консенсуса экспертов [5]	
Низкий риск	<2%
Середина риск	2-9%
Высокий риск	10-19%
Очень высокий риск	≥20%

Примечание: алгоритм предложен группой по изучению кардиоонкологии Ассоциации сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов в сотрудничестве с Международным обществом кардиоонкологов, Eur J Heart Fail. 2020;22:1945-60. M1 — риск умеренный 1 балл, M2 — риск умеренный 2 балла, В — высокий риск, ОВ — очень высокий риск [5].

Для стратификации риска сердечно-сосудистой кардиотоксичности разработаны специальные чек-листы (табл. 2-7).

Таблица 2

Базовая стратификация сердечно-сосудистого риска перед терапией антрациклинами [5]

Фактор риска	Уровень опасности фактора риска	Уровень доказательности
Имеющиеся ХСН или ДКМП	Очень высокий	В
Предшествующий тяжелый клапанный порок сердца	Высокий	С
Перенесенный ИМ и/или реваскуляризация	Высокий	С
Стабильная стенокардия	Высокий	С
Исходная ФВ ЛЖ <50%	Высокий	В
Исходная ФВ ЛЖ 50-54%	Умеренный (2 балла)	С
Исходно повышенный уровень тропонина	Умеренный (1 балл)	С
Исходно повышенный уровень NT-proBNP или BNP	Умеренный (1 балл)	С
Возраст >80 лет	Высокий	В
Возраст 65-79 лет	Умеренный (2 балла)	В
Артериальная гипертензия	Умеренный (1 балл)	В
Сахарный диабет	Умеренный (1 балл)	С
Хроническая болезнь почек	Умеренный (1 балл)	С
Предшествующее лечение антрациклинами	Высокий	В
Предшествующая лучевая терапия	Высокий	С
Предшествующая химиотерапия терапия без антрациклинов	Умеренный (1 балл)	С
Длительный анамнез табакокурения	Умеренный (1 балл)	С
Ожирение с индексом массы тела >30 кг/м ²	Умеренный (1 балл)	С

Примечание: **расчет риска кардиотоксичности:**
низкий риск кардиотоксичности — отсутствие факторов риска или 1 умеренный 1-бальный фактор риска — 1 балл;

умеренный риск кардиотоксичности — 1 фактор умеренного 2-балльного риска или >1 фактора умеренного 1-балльного риска с общей суммой баллов 2-4;

высокий риск — ≥1 фактора высокого риска или несколько факторов умеренного риска с общей суммой баллов ≥5;

очень высокий риск кардиотоксичности — ≥1 фактора очень высокого риска, либо планирование одновременного или последовательного применения химиотерапии антрациклинами и трастузумабом.

ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИМ — инфаркт миокарда, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Таблица 3

Базовая стратификация сердечно-сосудистого риска перед терапией ингибиторами BCR-ABL-тирозинкиназ второго и третьего поколения, применяемых для лечения хронического миелолейкоза [5]

Фактор риска	Уровень фактора риска	Уровень доказательности
Заболевания артериального русла (ИБС, реваскуляризация, стабильная стенокардия, перенесенная транзиторная ишемическая атака, перенесенный инсульт, наличие заболеваний периферических артерий)	Очень высокий	C
Предшествующий или имеющийся артериальный тромбоз, возникший на фоне лечения ИТК	Очень высокий	C
ХСН или левожелудочковая систолическая дисфункция	Высокий	C
Левожелудочковая дисфункция, вызванная BCR-ABL ИТК в анамнезе	Высокий	C
ЛПИ <0,9	Высокий	C
СДЛА ≥35 мм рт.ст. по данным ЭхоКГ	Высокий	C
Исходная ФВ ЛЖ <50%	Высокий	C
Перенесенные ТГВ/ТЭЛА	Умеренный (2 балла)	C
ФП, ТП, тяжелые желудочковые аритмии	Умеренный (2 балла)	C
QTc >480 мс	Высокий	C
450 ≤ QTc <480 мс у мужчин или 460 ≤ QTc <480 мс у женщин	Умеренный (2 балла)	C
Десятилетний риск сердечно-сосудистых заболеваний >20%	Высокий	B
Артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия (холестерин липопротеинов невысокой плотности >3,8 ммоль/л)	Умеренный (2 балла)	B
Возраст >75 лет	Высокий	C
Возраст 65-74 лет	Умеренный (2 балла)	B
Возраст ≥60 лет	Умеренный (1 балл)	B
ХБП с СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	Умеренный (1 балл)	C
Семейный анамнез тромбофилии	Умеренный (1 балл)	C
Длительный анамнез табакокурения	Высокий	B
Ожирение с индексом массы тела >30 кг/м ²	Умеренный (1 балл)	C

Примечание: **расчет риска кардиотоксичности:**

низкий риск кардиотоксичности — отсутствие факторов риска или 1 умеренный 1-балльный фактор риска — 1 балл;

умеренный риск кардиотоксичности — 1 фактор умеренного 2-балльного риска или >1 фактора умеренного 1-балльного риска с общей суммой баллов 2-4;

высокий риск — ≥1 фактора высокого риска или несколько факторов умеренного риска с общей суммой баллов ≥5;

очень высокий риск кардиотоксичности — ≥1 фактора очень высокого риска, либо планирование одновременного или последовательного применения химиотерапии антрациклинами и трастузумабом.

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИТК — ингибиторы тирозинкиназ, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТП — трепетание предсердий, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография.

Таблица 4

Базовая стратификация сердечно-сосудистого риска перед терапией множественной миеломы ингибиторами протеасом и иммуномодуляторами [5]

Фактор риска	Уровень фактора риска	Уровень доказательности
Имеющиеся ХСН или ДКМП	Очень высокий	C
Признаки кардиотоксичности при предшествующем лечении ингибиторами протеасом	Очень высокий	C
ТГВ/ТЭЛА в анамнезе или в настоящее время	Очень высокий	C
Амилоидная кардиомиопатия	Очень высокий	C
Заболевания артериального русла (ИБС, реваскуляризация, стабильная стенокардия, перенесенная транзиторная ишемическая атака, перенесенный инсульт, наличие заболеваний периферических артерий)	Очень высокий	C
Кардиотоксичность при предшествующем лечении иммуномодуляторами	Высокий	B
Исходная ФВ ЛЖ <50%	Высокий	C
Исходная ФВ ЛЖ 50-54%	Умеренный (2 балла)	C
ФП, ТП, тяжелые желудочковые аритмии	Умеренный (2 балла)	C
Гипертрофия левого желудочка сердца >1,2 см	Умеренный (2 балла)	C
Исходно повышенный уровень тропонина	Высокий	C
Исходно повышенный уровень NT-proBNP или BNP	Высокий	B
Возраст >75 лет	Высокий	C
Возраст 65-74 лет	Умеренный (1 балл)	C
Артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия (холестерин липопротеинов не высокой плотности >3,8 ммоль/л)	Умеренный (1 балл)	C
ХБП с СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	Умеренный (1 балл)	C
Семейный анамнез тромбофилии	Умеренный (1 балл)	C
Лечение антрациклинами в анамнезе	Высокий	C
Лучевая терапия с облучением позвоночника в анамнезе	Умеренный (1 балл)	C
Высокие дозы дексаметазона >160 мг/мес. во время лечения	Умеренный (1 балл)	C
Длительный анамнез табакокурения	Умеренный (1 балл)	C
Ожирение с индексом массы тела >30 кг/м ²	Умеренный (1 балл)	C

Примечание: расчет риска кардиотоксичности:

низкий риск кардиотоксичности — отсутствие факторов риска или 1 умеренный 1-бальный фактор риска — 1 балл;

умеренный риск кардиотоксичности — 1 фактор умеренного 2-бального риска или >1 фактора умеренного 1-бального риска с общей суммой баллов 2-4;

высокий риск — ≥1 фактора высокого риска или несколько факторов умеренного риска с общей суммой баллов ≥5;

очень высокий риск кардиотоксичности — ≥1 фактора очень высокого риска, либо планирование одновременного или последовательного применения химиотерапии антрациклинами и трастузумабом.

ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТП — трепетание предсердий, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Таблица 5

Базовая стратификация сердечно-сосудистого риска перед HER2-таргетной терапией рака (трастузумаб, пертузумаб, Т-DM1, лапатиниб, нератиниб) [5]

Фактор риска	Уровень фактора риска	Уровень доказательности
Имеющаяся ХСН и/или ДКМП	Очень высокий	C
Предшествующие заболевания: перенесенный ИМ или АКШ, стабильная стенокардия, тяжелый клапанный порок сердца, ФВ ЛЖ <50%	Высокий	B/C
ФВ ЛЖ 50-54%	Умеренный (2 балла)	B
ФП/ТП, желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков	Умеренный (2 балла)	C
Повышенный уровень тропонина или BNP (NT-proBNP)	Умеренный (2 балла)	B/C

Таблица 5. Продолжение

Базовая стратификация сердечно-сосудистого риска перед HER2-таргетной терапией рака (трастузумаб, пертузумаб, Т-DM1, лапатиниб, нератиниб) [5]

Фактор риска	Уровень фактора риска	Уровень доказательности
Возраст >80 лет	Высокий	C
Возраст 65-79 лет	Умеренный (2 балла)	B
Артериальная гипертензия	Умеренный (1 балл)	B
Сахарный диабет с гликированным гемоглобином >7%	Умеренный (1 балл)	C
ХБП с СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	Умеренный (1 балл)	C
Режимы, включающие применение антрациклинов перед таргетной HER2 терапией	Умеренный (1 балл)	B
Предшествующая кардиотоксичность, связанная с применением трастузумаба	Очень высокий	C
Предшествующее (отдаленное) применение антрациклинов	Высокий	B
Предшествующая лучевая терапия на средостение или левую половину грудной клетки	Умеренный (2 балла)	C
Длительный анамнез табакокурения	Умеренный (1 балл)	C
Ожирение с индексом массы тела >30 кг/м ²	Умеренный (1 балл)	C

Примечание: **расчет риска кардиотоксичности:**

низкий риск кардиотоксичности — отсутствие факторов риска или 1 умеренный 1-бальный фактор риска — 1 балл;

умеренный риск кардиотоксичности — 1 фактор умеренного 2-бального риска или >1 фактора умеренного 1-бального риска с общей суммой баллов 2-4;

высокий риск — ≥1 фактора высокого риска или несколько факторов умеренного риска с общей суммой баллов ≥5;

очень высокий риск кардиотоксичности — ≥1 фактора очень высокого риска, либо планирование одновременного или последовательного применения химиотерапии антрациклинами и трастузумабом.

АКШ — аортокоронарное шунтирование, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИМ — инфаркт миокарда, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТП — трепетание предсердий, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Таблица 6

Базовая стратификация сердечно-сосудистого риска перед применением ингибиторов факторов роста эндотелия сосудов (VEGF) [5]

Фактор риска	Уровень фактора риска	Уровень доказательности
Имеющаяся ХСН и/или ДКМП	Очень высокий	C
ИБС, ЧКВ, АКШ, стабильная стенокардия, транзиторная ишемия головного мозга, инсульт в анамнезе	Очень высокий	C
ТГВ/ТЭЛА в анамнезе	Высокий	C
ФВ ЛЖ <50%	Высокий	C
ФВ ЛЖ 50-54%	Умеренный (2 балла)	C
Интервал QT >480 мс	Высокий	C
Интервал QT 450-480 мс (для мужчин), 460-480 мс (для женщин)	Умеренный (2 балла)	C
ФП/ТП, желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков	Умеренный (2 балла)	C
Повышенный уровень тропонина или BNP (NT-proBNP)	Умеренный (1 балл)	C
Возраст ≥75 лет	Высокий	C
Возраст 65-74 лет	Умеренный (1 балл)	C
Артериальная гипертензия	Высокий	C
Сахарный диабет с гликированным гемоглобином >7%	Умеренный (1 балл)	C
Гиперлипидемия уровень холестерина невысокой плотности >3,8 ммоль/л	Умеренный (1 балл)	C
ХБП с СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	Умеренный (1 балл)	C
Протеинурия	Умеренный (1 балл)	C
Предшествующая кардиотоксичность, связанная с применением антрациклинов	Высокий	C

Таблица 6. Продолжение

Базовая стратификация сердечно-сосудистого риска перед применением ингибиторов факторов роста эндотелия сосудов (VEGF) [5]

Фактор риска	Уровень фактора риска	Уровень доказательности
Предшествующая лучевая терапия на грудную клетку и/или средостение	Умеренный (1 балл)	C
Длительный анамнез табакокурения	Умеренный (1 балл)	C
Ожирение с индексом массы тела $>30 \text{ кг/м}^2$	Умеренный (1 балл)	C

Примечание: расчет риска кардиотоксичности:

низкий риск кардиотоксичности — отсутствие факторов риска или 1 умеренный 1-бальный фактор риска — 1 балл;

умеренный риск кардиотоксичности — 1 фактор умеренного 2-бального риска или >1 фактора умеренного 1-бального риска с общей суммой баллов 2-4;

высокий риск — ≥ 1 фактора высокого риска или несколько факторов умеренного риска с общей суммой баллов ≥ 5 ;

очень высокий риск кардиотоксичности — ≥ 1 фактора очень высокого риска, либо планирование одновременного или последовательного применения химиотерапии антрациклинами и трастузумабом.

АКШ — аортокоронарное шунтирование, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТП — трепетание предсердий, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Таблица 7

Базовая стратификация сердечно-сосудистого риска перед применением комбинации ингибиторов BRAF и MEK (дабрафениб + траметиниб, вемурафениб + кобиметиниб, энкорафениб + биниметиниб) [5]

Фактор риска	Уровень фактора риска	Уровень доказательности
Имеющаяся ХСН и/или ДКМП	Очень высокий	C
ИМ и/или АКШ в анамнезе	Высокий	C
Стабильная стенокардия	Высокий	C
Тяжелый клапанный порок сердца	Высокий	C
ФВ ЛЖ 50-54%	Умеренный (2 балла)	C
ФП/ТП, желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков	Умеренный (1 балл)	C
Повышенный уровень тропонина или BNP (NT-proBNP)	Умеренный (2 балла)	C
Возраст ≥ 65 лет	Умеренный (1 балл)	C
Артериальная гипертензия $>140/90 \text{ мм рт.ст.}$	Умеренный (2 балла)	C
Сахарный диабет с гликированным гемоглобином $>7\%$	Умеренный (1 балл)	C
ХБП с СКФ $<60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$	Умеренный (1 балл)	C
Предшествующая кардиотоксичность, связанная с применением антрациклинов при лечении другой опухоли	Высокий	C
Предшествующая лучевая терапия на грудную клетку и/или средостение	Умеренный (2 балла)	C
Длительный анамнез табакокурения	Умеренный (1 балл)	C
Ожирение с индексом массы тела $>30 \text{ кг/м}^2$	Умеренный (1 балл)	C

Примечание: расчет риска кардиотоксичности:

низкий риск кардиотоксичности — отсутствие факторов риска или 1 умеренный 1-бальный фактор риска — 1 балл;

умеренный риск кардиотоксичности — 1 фактор умеренного 2-бального риска или >1 фактора умеренного 1-бального риска с общей суммой баллов 2-4;

высокий риск — ≥ 1 фактора высокого риска или несколько факторов умеренного риска с общей суммой баллов ≥ 5 ;

очень высокий риск кардиотоксичности — ≥ 1 фактора очень высокого риска, либо планирование одновременного или последовательного применения химиотерапии антрациклинами и трастузумабом.

АКШ — аортокоронарное шунтирование, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИМ — инфаркт миокарда, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТП — трепетание предсердий, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Использование информационной панели для анализа ассоциаций социально-экономического и экологического неравенства регионов с показателями здоровья. Методические рекомендации

Зеленина А. А., Шальнова С. А., Максимов С. А.

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

Методические рекомендации содержат описание информационной панели, предназначенной для мониторинга и анализа ассоциаций социально-экономического и экологического неравенства регионов с показателями здоровья.

Рекомендации адресованы руководителям и сотрудникам органов управления здравоохранением, руководителям и сотрудникам центров медицинской профилактики, врачам первичного звена здравоохранения, а также в качестве обучающего материала для студентов медицинских высших учебных заведений, ординаторов и аспирантов.

Ключевые слова: российский индекс депривации, детерминанты здоровья, смертность, социально-экономическое и экологическое неравенство.

Отношения и деятельность: нет.

Утверждено на заседании Ученого совета ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России 15 мая 2023г.

Рецензенты: Цыганкова Д. П., д.м.н., н.с. лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. Горбачев Д. О., к.м.н., доцент Самарского государственного медицинского университета.

Поступила 26/06-2023

Принята к публикации 04/07-2023



Для цитирования: Зеленина А. А., Шальнова С. А., Максимов С. А. Использование информационной панели для анализа ассоциаций социально-экономического и экологического неравенства регионов с показателями здоровья. Методические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(7):3652. doi:10.15829/1728-8800-2023-3652. EDN HVPEMJ 

Dashboard to analyze associations of socio-economic and environmental inequality of regions with health indicators. Guidelines

Zelenina A. A., Shalnova S. A., Maksimov S. A.

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

The guidelines describe a dashboard designed to monitor and analyze associations of socio-economic and environmental inequality of regions with health indicators.

The guidelines are addressed to managers and employees of health authorities, managers and employees of medical prevention centers, primary care physicians, and also as a teaching material for students of higher medical education institutions, residents and graduate students.

Keywords: Russian deprivation index, health determinants, mortality, socio-economic and environmental inequality.

Relationships and Activities: none.

Zelenina A. A.* ORCID: 0000-0003-4720-6674, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Maksimov S. A. ORCID: 0000-0003-0545-2586.

*Corresponding author:
nasty-zelenin@yandex.ru

Received: 26/06-2023

Accepted: 04/07-2023

For citation: Zelenina A. A., Shalnova S. A., Maksimov S. A. Dashboard to analyze associations of socio-economic and environmental inequality of regions with health indicators. Guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(7):3652. doi:10.15829/1728-8800-2023-3652. EDN HVPEMJ

ДЗ — детерминанты здоровья, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КМО — выборка Кайзера-Мейера-Олкина, РИД — Российский индекс депривации, ФР — фактор риска.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: nasty-zelenin@yandex.ru

[Зеленина А. А.* — м.н.с. лаборатории геопространственных и средовых факторов здоровья отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-4720-6674, Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Максимов С. А. — д.м.н., доцент, руководитель лаборатории геопространственных и средовых факторов здоровья отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-0545-2586].

Введение

В настоящее время имеется множество подходов к определению понятия "здоровье". Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, сформулированному в 1948г: "Здоровье — это состояние полного физического, душевного и социального благополучия, а не только отсутствие болезни или физических дефектов". С точки зрения социологии, человек является биосистемой, находящаяся в энергоматериальном и информационном взаимодействии с окружающей средой, поэтому индивидуальное здоровье человека неразрывно связано с общественным здоровьем¹. Лисицын Ю. П. дал следующее определение общественному здоровью: "это такое состояние, такое качество общества, которое обеспечивает условия для образа жизни людей, не обремененных заболеваниями, физическими и психическими расстройствами, т.е. такое состояние, когда обеспечивается формирование здорового образа жизни" [1]. В свою очередь Шабунова А. А. определяет общественное здоровье как свойство населения определенной территории, обеспечивающее демографическое развитие, максимально возможную продолжительность жизни и трудовую активность, формирующееся при комплексном воздействии биологических, социально-экономических, социокультурных и экологических факторов [2].

В истории общественного здоровья выделяют две эпидемиологические революции [3]. На этапе первой революции изучалось влияние характеристик окружающей среды и места проживания (так называемые традиционные риски, к которым относились загрязненность воздуха внутри помещений, плохое качество воды, антисанитарные условия) на развитие инфекционных заболеваний² [4]. Начиная со второй половины XXв в сфере исследования здоровья произошла вторая эпидемиологическая революция, при которой на первый план выходит изучение связей между хроническими неинфекционными заболеваниями и показателями индивидуального стиля жизни (курение, алкоголь, физическая активность, рацион питания) [5].

Ряд крупных исследований внесли существенный вклад в изучение индивидуальных поведенческих и биологических факторов риска (ФР), например, Фремингемское исследование, исследование INTERHEART, проект "Северная Карелия" и др. Именно во время проведения Фремингемского исследования разработана концепция о ФР развития

кардиоваскулярных заболеваний и выдвинута теория о модифицированных и немодифицированных ФР. Также в ходе исследования установлены ФР сердечно-сосудистых заболеваний, такие как курение, повышенное содержание холестерина липопротеидов низкой плотности и холестерина липопротеидов очень низкой плотности, рацион питания с высоким содержанием холестерина/животных жиров, артериальная гипертензия, сахарный диабет, недостаточная физическая активность, ожирение, состояние постменопаузы и др. При проведении исследования INTERHEART выделено 9 ФР (артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, курение, недостаточное потребление фруктов и овощей, избыточная масса тела, избыточное потребление алкоголя, гиподинамия, стресс и сахарный диабет), которые объясняют 90% популяционного атрибутивного риска инфаркта миокарда у мужчин и 94% риска у женщин [6]. Проект "Северная Карелия" выделял следующие ФР сердечно-сосудистых заболеваний: курение, холестерин липопротеидов низкой плотности, артериальная гипертензия.

Безусловно, индивидуальный подход в изучении здоровья населения был продуктивным. Так, в ходе реализации проекта "Северная Карелия" основное внимание уделялось общим изменениям образа жизни (в особенности, питанию и курению), что при реализации профилактического воздействия привело к снижению смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) на 56% у мужчин и на 64% у женщин в возрасте 35-64 лет [7]. Однако снижение уровня ФР объясняло только 53% от общего снижения смертности от ИБС, 23% от общего спада ИБС приходилось на лечение и около 24% от общего спада заболеваемости не получили объяснения за счет включенных в модель ФР. Полученные данные наталкивали на мысль, что помимо факторов прямого воздействия существуют факторы, опосредовано влияющие на здоровье. Осознание этого факта послужило стимулом для развития концепций средовых детерминант здоровья (ДЗ).

На сегодняшний момент существует множество теорий, на которых базируется данная концепция, но наиболее популярной является экосоциальная теория распространения болезней, предложенная Крюгер Н. в 1994г [8]. Центральным вопросом экосоциальной теории звучит так: "кто и что несет ответственность за модели здоровья, болезней и благополучия населения, проявляющиеся в настоящем, прошлом и изменяющемся социальном неравенстве в отношении здоровья?", тем самым данная теория стремится объединить биологические, социальные, материальные, исторические и экологические аспекты жизни человека для разработки нового понимания детерминант распределения болезней среди населения и социального неравенства в отношении здоровья. При этом учитывается куммулятив-

¹ Коцовски Т. Антропосистема, или системная концепция человека, его функций и потребностей. Социальные и гуманитарные науки. Отечественная и зарубежная литература. Сер. 11, Социология: Реферативный журнал.1997;(2).

² Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. World Health Organization. — 2009. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44203> (17 August 2021).

ность и динамичность взаимодействия факторов, что позволяет концептуализировать данное взаимодействие на нескольких уровнях (индивидуальном, районном, региональной, национальном, международном) и в различных временных рамках.

Четкого и единого определения ДЗ не существует. Крюгер Н. [8] относит ДЗ как к конкретным характеристикам, так и к путям, посредством которых средовые условия влияют на здоровье, и которые потенциально могут быть изменены осознанными действиями. Тем самым под ДЗ автор подразумевает как экономические, политические и правовые системы общества внутри страны, так и внешнеполитические и экономические отношения с другими странами, реализуемые посредством взаимодействия между правительствами, международными политическими и экономическими организациями (например, Всемирный банк, Международный валютный фонд), и неправительственными организациями.

Комиссия Всемирной организации здравоохранения по ДЗ дает два определения ДЗ:

а) "условия, в которых люди рождаются, растут, живут, работают и стареют" и "основные движущие силы этих состояний"³;

б) "сложные интегрированные и пересекающиеся социальные структуры и экономические системы, которые несут ответственность за большинство несправедливостей в отношении здоровья, включают социальную среду, физическую среду, услуги здравоохранения, а также структурные и социальные факторы"⁴.

Центры США по контролю за заболеваниями приводят еще одно определение ДЗ как "жизнеобеспечивающие ресурсы, такие как продовольствие, жилье, экономические и социальные отношения, транспорт, образование и здравоохранение, распределение которых по группам населения эффективно определяет продолжительность и качество жизни"⁵.

За последние три десятилетия разработано множество моделей ДЗ, например, радужные модели [9], модель Эванс и Стоддарт [10], модель Дидирехса [11]. Данные модели определяют условия и политику ма-

кроуровня (социальную, экономическую и экологическую) как мощные силы, формирующие ДЗ на мезоуровне (условия труда, жилье) и микроуровне (поведенческие, биологические показатели). Детерминанты макроуровня (такие как политика и социальные нормы) и детерминанты микроуровня (такие как пол, возраст индивида) взаимодействуют сложными и динамичными путями, что в целом влияет на популяционное здоровье. Под макроуровнем понимается политическое устройство общества, в свою очередь мезоуровень является социальной прослойкой, где происходит взаимодействие индивида с социумом, микроуровень — это индивидуальные характеристики индивида.

Лисицын Ю. П. обобщил многочисленные данные и пришел к выводу, что среди факторов, влияющих на здоровье, доля здравоохранения, генетических факторов, внешней среды составляет 10-15%, 15-20%, 20-25%, соответственно, при этом доля образа жизни довольно велика и достигает 50-57%. Автор определяет образ жизни как деятельность, наиболее характерную и типичную для конкретных социально-экономических, политических, экологических и прочих условий, направленную на сохранение и улучшение, укрепление здоровья людей [1].

В эпидемиологических исследованиях многократно отмечались существенные различия индивидуального здоровья от региона проживания, но причины этого не изучались [12-14].

Ряд отечественных исследований также подчеркивает важность учета влияния средовых условий на индивидуальные [15, 16] и популяционные показатели здоровья. Так, Школьников В. М. и др. [17] установили, что падение ожидаемой продолжительности жизни мужчин при рождении в 1990-1994гг (%) связано с текучестью рабочей силы (прирост и сокращение рабочих мест на 1000 занятых) на крупных и средних предприятиях. Вместе с тем сокращение ожидаемой продолжительности жизни также было наибольшим в регионах, где уровень преступности был самым высоким в 1990г, и где наблюдалось наименьшее сокращение доходов населения.

В свою очередь, Римашевская Н. М. и др. [18] установили связь ожидаемой продолжительности предстоящей жизни с показателями природно-климатических условий (средняя температура июля и января (2001-2008) и др.), социально-экономического развития (валовой региональный продукт, уровень бедности и др.).

В работе Пастуховой Е. Я. [19] также установлена связь коэффициентов стандартизированной смертности мужчин и женщин с показателями экономического развития регионов (долей ветхого аварийного жилья и уровнем безработицы), входящих в Сибирский федеральный округ.

Лебедева-Несевря Н. А. и др. [20], используя регрессионный анализ, установили, что стандарти-

³ What are social determinants of health? Geneva: World Health Organization. 2015. http://www.who.int/social_determinants/sdh_definition/en/ (06 March 2022).

⁴ Commission on Social Determinants of Health (CSDH). Closing the gap in a generation: health equity through action on the social determinants of health. Final report of the Commission on Social Determinants of Health. Geneva: World Health Organization. 2008. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-IER-CSDH-08.1> (02 July 2022).

⁵ Brennan Ramirez L. K. Promoting health equity: a resource to help communities address social determinants of health. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. 2008.

зированный показатель смертности населения увеличивается при увеличении доли ветхого и аварийного жилья в общей площади жилищного фонда и сближении показателей среднедушевых доходов населения и прожиточного минимума. Также была установлена ассоциация между младенческой смертностью и долей ветхого и аварийного жилья в общей площади жилищного фонда.

Русинова Н. Л. и др. [21], используя корреляционный анализ, установили связь между самооценкой здоровья населения и такими региональными показателями, как валовый региональный продукт на душу населения и образование (доля населения с высшим и неполным высшим образованием).

Шувалова М. П. и др. [22] установили связь между ранней неонатальной смертностью и такими региональными показателями, как уровень безработицы, соотношение браков и разводов, уровень бедности, расходы регионального бюджета на социальную поддержку в расчёте на 1 жителя, доля здравоохранения и социальных услуг в структуре валового регионального продукта, в расчёте этого продукта на 1 жителя (руб.).

Будилова Е. В. и др. [23], используя корреляционный анализ, установили связь между общим показателем смертности и уровнем диоксида азота и оксида углерода в воздухе.

1. Международный опыт разработки и практического применения индексов депривации

При изучении влияния средовых и в первую очередь социальных детерминант на здоровье населения придерживаются депривационного подхода, который определяет неравенства в отношении социально-экологических и экономических условий и здоровья.

Термин "депривация" введён американским социологом Stouffer S. A. в 1949г и обозначает сокращение или лишение возможностей удовлетворять базовые потребности — психофизиологические, личностные, социальные [24]. При этом выделяют абсолютную и относительную депривацию.

Абсолютная депривация синонимична абсолютной бедности и представляет собой материальное положение индивидуума или семьи, уровень доходов которых ниже границы бедности, установленной с учетом стоимости минимальной потребительской корзины, соответствующей минимальному стандарту проживания в конкретной стране. Данное положение не дает возможности удовлетворения базовых потребностей личности в питании, защите, медицинском обслуживании, жилье.

Во второй половине XXв в качестве альтернативы абсолютному подходу к определению депривации английский социолог Townsend P. стал активно разрабатывать относительный подход. Под

термином "относительной депривации" социолог понимал отсутствие ресурсов для поддержания определенного уровня жизни, к которому привыкли индивиды, семьи, социально-экономические группы населения, или принят в обществе, в котором они живут [25].

В рамках концепции относительной депривации Townsend P. разделил депривацию на материальную и социальную, при этом социальная депривация включает "роли, отношения, функции, обычаи, права и обязанности членов общества и их подгрупп", а к материальной относят — уровень дохода и безработицы, товары, услуги, ресурсы, удобства, физическую среду и общественную жизнь.

Также выделяют субъективную и объективную депривацию. Объективная депривация связана с условиями жизни, отношениями в семье и поведением в обществе. Она воспринимается коллективно и регистрируется при проведении переписи населения. Субъективная (индивидуальная) депривация связана с установками или личными убеждениями индивидуума и воспринимается, и оценивается индивидуально по анкете при проведении специальных опросов [26].

Во всем мире проводилось множество исследований с целью установления связи между объективной депривацией и состоянием здоровья населения, при этом использовались отдельные показатели депривации, такие как уровень дохода населения [27, 28], образование [29, 30].

Хотя отдельные депривационные индикаторы ассоциированы со здоровьем населения, причинность этой связи оставалась долгое время обсуждаемой. Предложено множество механизмов для объяснения этих ассоциаций, в т.ч. ограничение в доступе к медицинскому обслуживанию [31], плохое качество питания [32], плохие районы проживания [33] и др.

Выдвигались предположения, что не только отдельные депривационные индикаторы, но и группы индикаторов также ассоциированы со здоровьем [34, 35]. В связи с этим для более надежного причинно-следственного вывода многие исследователи стали создавать более сложные модели (индексы) для оценки связи между депривацией и состоянием здоровья.

На данный момент разработано множество индексов, измеряющих объективную депривацию, которые активно используются в сфере здравоохранения.

Четкой классификации индексов объективной депривации на данный момент не существует, некоторые авторы выделяют только социальный и материальный аспекты депривации, которые оценивают социально-экономический статус, что, в свою очередь, по мнению авторов, и влияет на состояние здоровья населения. Классическими показателями для

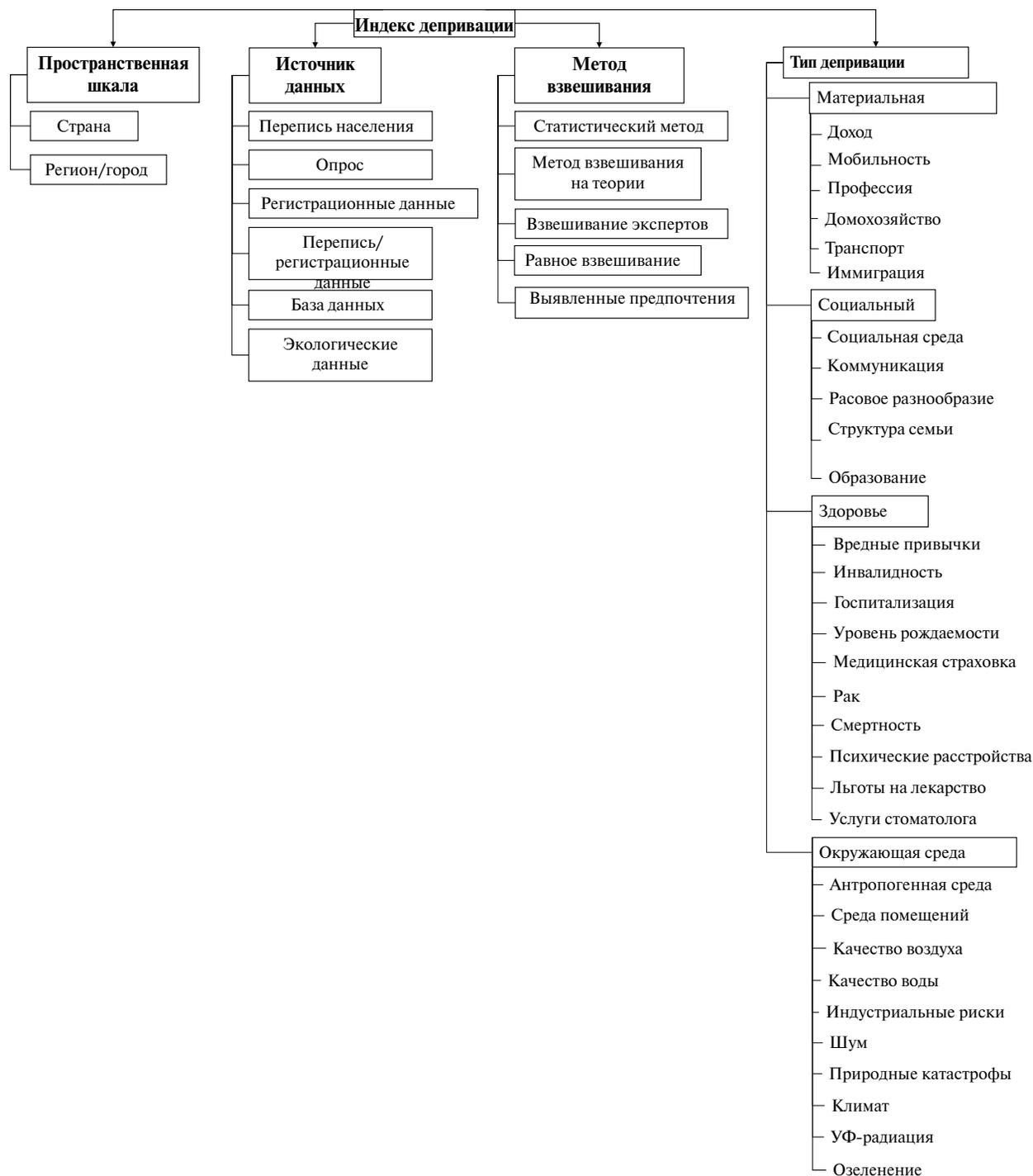


Рис. 1 Таксономия индексов депривации.

оценки социально-экономического статуса населения являются уровень дохода, образование и профессия. К наиболее популярным среди исследователей социально-экономическим индексам депривации относятся Townsend индекс [36], Carstairs индекс [37] и Jarman индекс [38]. Данные индексы были разработаны в Великобритании в конце 80-х годов и до сих пор являются эталонами, отражающими суть материальной и социальной депривации. Разработ-

чики индексов преследовали разные цели, что отразилось на выборе показателей, из которых они состоят. Например, целью создания Townsend индекса было установление связи между материальной депривацией территории и показателями здоровья населения, в связи с чем индикаторы, входящие в состав индекса, отражают только материальные аспекты жизни населения (уровень безработицы, владение транспортным средством и собственным жильем).



Рис. 2 Этапы отбора показателей для создания индекса.
Примечание: МГК — метод главных компонент.

Индикаторы, входящие в состав Carstairs индекса, предназначались для оценки связи между социально-экономическим статусом населения и показателями здоровья, что подразумевало использование как материальных, так и социальных характеристик. Jarman индекс был разработан для определения потребности населения различных районов в первичной медико-санитарной помощи и использовался Министерством здравоохранения Великобритании для оценки рабочей нагрузки врачей общей практики с целью обеспечения дополнительных выплат тем врачам, которые работают в районах с высокими баллами депривации по этому индексу. Аналогичный индекс Care Need Index также разработан в Швеции [39].

Причиной для создания индексов, которые агрегируют социальные и материальные характеристики жизни населения, стали доклады Министерства здравоохранения Великобритании, так называемые "Black Report" [40], "Whitehall" [41] и исследование "Acheson"⁶, где были проведены оценки социально-экономического статуса населения и впервые отображены ассоциации между социально-экономическим неравенством и показателями здоровья. Многие авторы адаптируют данные индексы с учетом национальных особенностей, традиций, демографических характеристик и уровня

жизни и дохода населения, проживающего на различных территориях. Например, каждый регион в Великобритании (Северная Ирландия⁷, Англия [42], Шотландия⁸ и Уэльс⁹) выпускает собственную версию индекса множественных депривации (the Index of Multiple Deprivation), используя единую методику создания индекса, но различные депривационные индикаторы.

Важным аспектом является обновление индекса депривации, т.к. показатели, входящие в его состав, отражают депривационную сущность динамической системы общества (политическую, социально-экономическую, демографическую), которые со временем претерпевают изменения. Так, в середине 80-х годов прошлого столетия почти половина населения Шотландии проживала в социальном жилье и данный показатель был элиминирован из индекса депривации. Со временем количество социального жилья сократилось почти на 20% и данный показатель стал снова характеризоваться депривационным [43].

⁷ Northern Ireland Statistics & Research Agency. NI Multiple Deprivation Measure 2001. http://www.nisra.gov.uk/deprivation/nimdm_2001.htm (27 April 2020).

⁸ The Scottish Government. Using the Scottish index of Multiple Deprivation 2004: Guidance. <http://www.gov.scot/Publications/2005/01/20458/49127> (10 February 2021).

⁹ University of Oxford—Department of Social Policy and Social Work. Index of Multiple Deprivation for Wales. <http://gov.wales/docs/statistics/2011/110831wind2000en.pdf> (10 February 2021).

⁶ Acheson D. Independent Inquiry Into Inequalities in Health. London: Stationary Office. 1998.

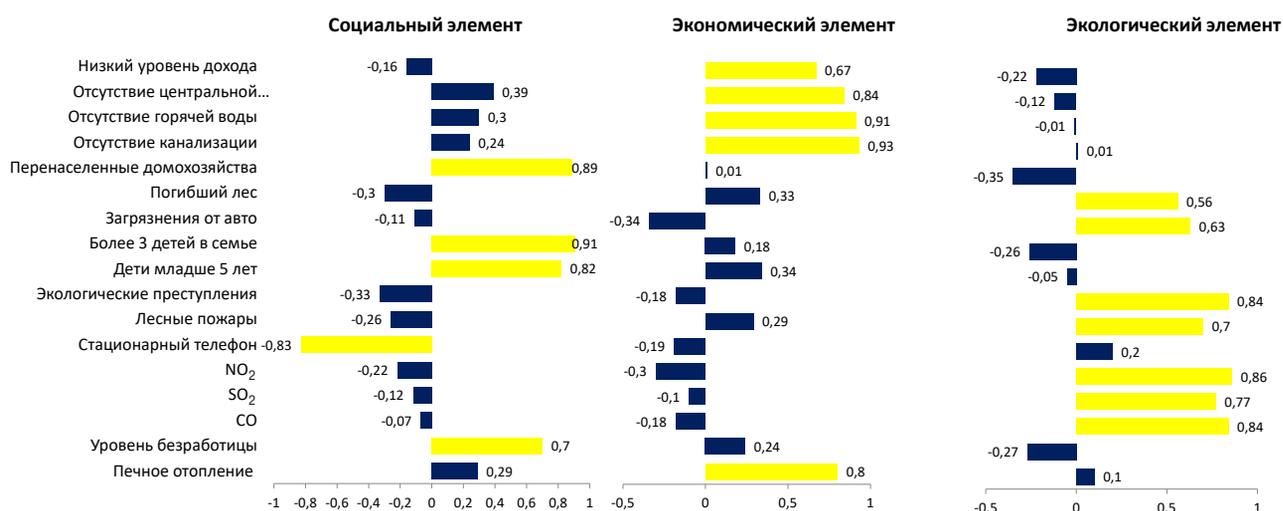


Рис. 3 Факторные нагрузки показателей, входящих в РИД.

Примечание: желтым выделена факторная нагрузка $\geq 0,4$. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

На сегодняшний момент индексы объективной депривации применяются в области здравоохранения в исследовательских целях [44], для разработки профилактических программ [45-47], для выявления территорий, где высокая потребность в медицинской помощи, с целью привлечения медицинских кадров, а также для оптимизации работы медицинских учреждений и улучшения качества медицинской помощи. Например, в США в исследовании Joyn Maddox KE, et al. [48] обнаружили, что уровень повторной госпитализации выше в больницах, где принимали пациентов из наиболее депривированных территорий и включили в модели, используемые для расчета штрафов за повторную госпитализацию в рамках Программы по сокращению повторной госпитализации (the Hospital Readmissions Reduction Program) Центров услуг "Медикэр" индекс территориальной депривации (Area deprivation index). В дальнейшем авторы установили, что более чем в половине случаев штраф за повторную госпитализацию для больниц принимающих пациентов из наиболее депривированных территорий, был бы снижен, если бы учитывался уровень депривации территории, где проживает пациент. Кроме того, индекс территориальной депривации в США используют в рамках программы "Каждый с диабетом имеет значение" ("Everyone with Diabetes Counts"). Целью данной программы является обеспечение справедливости в отношении здоровья за счет повышения грамотности в вопросах здоровья и качества оказания медицинской помощи среди получателей страхового обеспечения "Медикэр" с диабетом и предиабетом, которые проживают на наиболее депривированных территориях [49].

Кроме того, индексы депривации позволяют усовершенствовать шкалы оценки рисков здо-

ровья, например, сердечно-сосудистого, в случае значительных территориальных различий состояния здоровья населения. Применение в таких условиях единой общенациональной шкалы сердечно-сосудистого риска непременно приведет к неадекватной его оценке: недооценке риска в одних условиях среды обитания (регионах) и переоценке — в других. В мировой научной практике осознание этого факта уже привело к тому, что в некоторые национальные шкалы сердечно-сосудистого риска начали включать средовые (территориальные) особенности проживания в пределах отдельных стран. Например, новозеландская шкала PREDICT включает в качестве ФР Новозеландский территориальный индекс социально-экономической депривации (NZDep) [50], британская шкала QRISK — Townsend индекс [51], шотландская шкала ASSIGN — Шотландский индекс множественной депривации [52].

2. Российский индекс объективной депривации

Для создания Российского индекса депривации (РИД) необходимо было оценить многочисленный аналогичный зарубежный опыт. Для этого был подготовлен протокол [53] и проведен полноценный аналитический обзор [54], на основе которого разработана таксономия индексов депривации (рисунок 1). С помощью таксономии выбран подходящий метод взвешивания и отобраны показатели для создания индекса.

2.1. Методы отбора показателей для создания Российского индекса депривации

На первом этапе, руководствуясь теорией о депривации и учитывая социально-экономические и экологические особенности страны, а также предыдущий опыт построения аналогичных индексов в других странах (данные аналитического обзора),

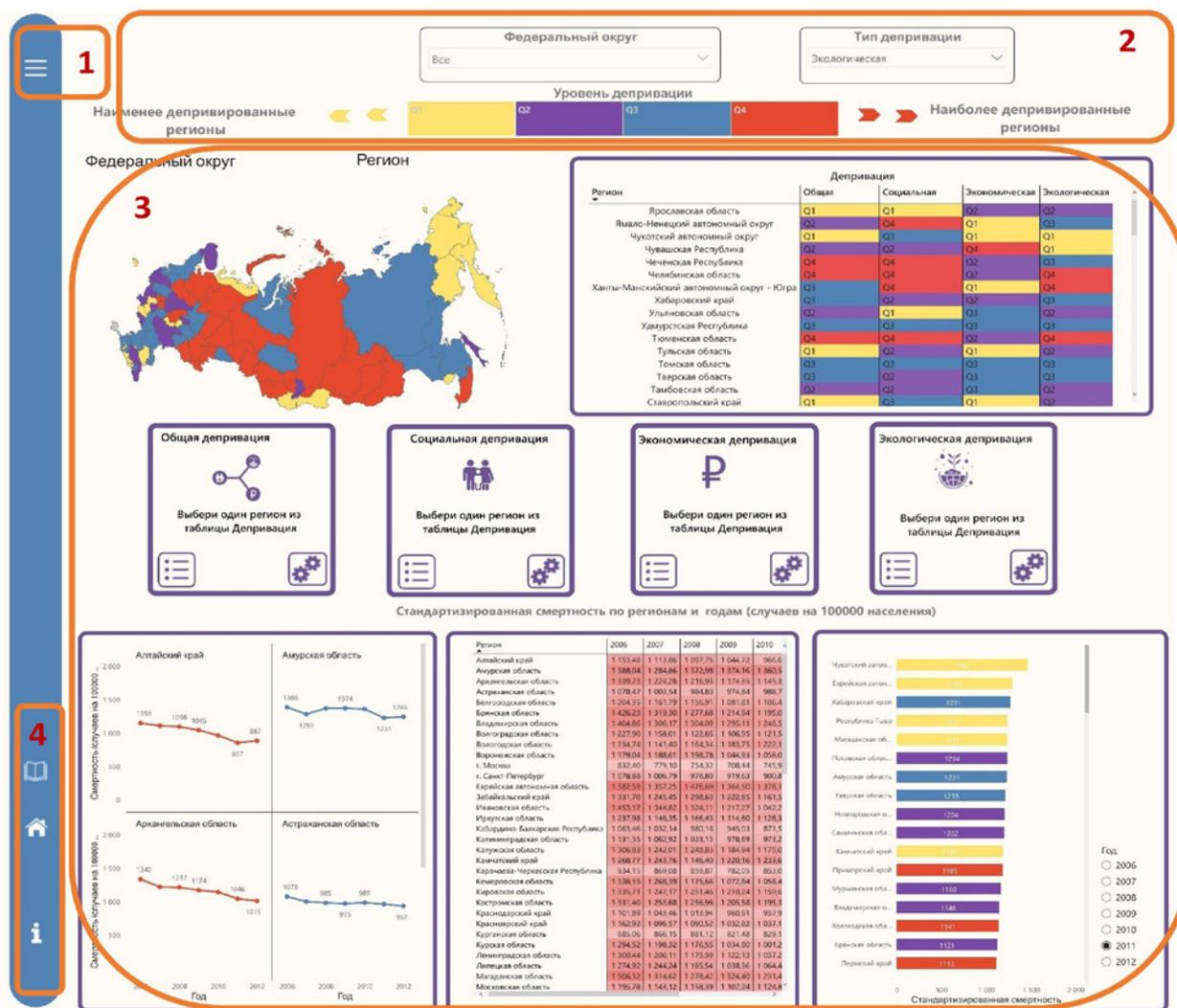


Рис. 4 Структура веб-страницы интерактивной панели.

Примечание: 1 — кнопка управления панелью меню (1), при клике скрывает/показывает панель; 2 — фильтр-панель; 3 — активная зона интерактивной панели (в ней непосредственно находятся виджеты (таблицы, графики и карта)); 4 — панель управления.

отобрано 58 показателей. На втором этапе использовался метод главных компонент (рисунок 2).

Для разработки РИД [55] использовались данные статистических сборников и переписи населения за 2010г, размещенных на официальном сайте Федеральной службы государственной статистики России (Росстат) <https://rosstat.gov.ru/> (таблица 1). Изучение депривированности территорий проводилось на региональном уровне по причине возможности получения наиболее полной информацию о социально-экономическом положении и состоянии окружающей среды в стране. В анализ вошли 83 субъекта России.

Для оценки применимости анализа методом главных компонент использовались мера адекватности выборки Кайзера-Мейера-Олкина (КМО) и тест сферичности Бартлетта. Мера выборочной адекватности КМО используется для проверки гипотезы о том, что частные корреляции между переменными малы. Значения от 0,5 до 1 говорят об адекватности

факторного анализа, значения до 0,5 указывают на то, что факторный анализ неприменим к выборке. Критерий сферичности Бартлетта проверяет гипотезу о том, что корреляционная матрица является единичной матрицей. Если "нулевая" гипотеза верна ($p > 0,05$), факторная модель непригодна.

Сопряженными с индикаторами депривации считаются компоненты, которые дают факторную нагрузку на переменные депривации не ниже 0,4. Факторные нагрузки — аналоги коэффициентов корреляции, показывают степень взаимосвязи соответствующих переменных и факторов: чем больше абсолютная величина факторной нагрузки, тем сильнее связь переменной с фактором, тем больше данная переменная обусловлена действием соответствующего фактора. Каждый фактор идентифицируется по тем переменным, с которыми он в наибольшей степени связан, т.е. по переменным, имеющим по этому фактору наибольшие нагрузки. Идентификация фактора заключается, как правило, в присво-

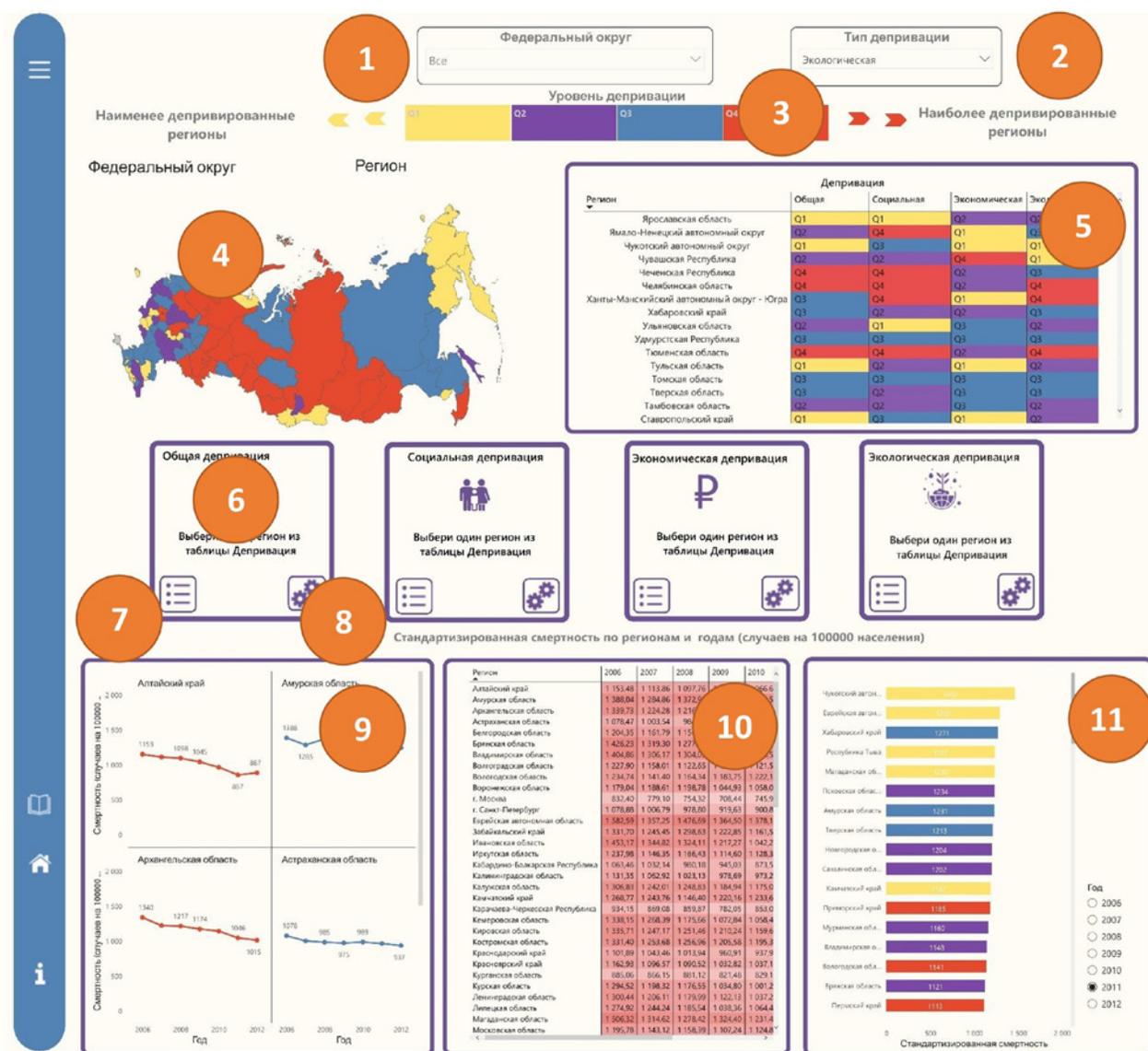


Рис. 5 Фильтр-панель и активная зона интерактивной панели.

Примечание: 1, 2, 3 — с помощью фильтр-панели можно выбрать федеральный округ, регион, а также тип депривации (общая, социальная, экономическая, экологическая) и уровень депривации (Q1 — наименее депривированный регион, Q2, Q3, Q4 — наиболее депривированный регион); 4 — интерактивная карта отображает федеральный округ(а) и регион(ы), выбранные в соответствии с типом и уровнем депривации; 5 — таблица "Депривация" отображает регионы и уровень депривации в зависимости от типа депривации; 6 — при выборе региона из таблицы "Депривация" появляются данные об уровне смертности от болезней системы кровообращения в выбранном регионе (необходимо выбрать только один регион) (данные стратифицированы в зависимости от типа депривации); 7 — при нажатии на кнопку откроется окно с информацией о показателях (индикаторах) депривации; 8 — при нажатии на кнопку осуществится переход на страницу, где представлены виджеты с общей информацией о смертности от болезней системы кровообращения, где регионы стратифицированы в зависимости от типа и уровня депривации по годам и за пятилетний период с 2006 по 2012гг; 9, 10, 11 — таблица (10) и графики (9, 11) показывают стандартизированную по полу и возрасту смертность от болезней системы кровообращения по регионам и годам.

ении ему имени, обобщающего по смыслу наименования входящих в него переменных.

Величина КМО показывает приемлемую адекватность выборки для факторного анализа (КМО 0,79 > 0,5). Критерий сферичности Бартлетта составил 1557,56 (p < 0,001), что говорит о целесообразности факторного анализа в силу коррелированности факторов.

Индекс включает три элемента: социальный, экономический и экологический. В социальный элемент индекса входят следующие показатели:

доля семей с ≥ 3 детьми, удельный вес домохозяйств, где проживает >5 человек, уровень безработицы, доля детей младше 5 лет, удельный вес домохозяйств с стационарной телефонной связью. Экономический элемент включает удельный вес домохозяйств с печным отоплением, удельный вес домохозяйств без горячей воды, удельный вес домохозяйств без канализации, доля населения с уровнем дохода ниже величины прожиточного минимума. Экологический элемент включает следующие показатели: количество лесных пожаров,

объем выбросов от стационарных источников оксида азота, объем выбросов из стационарных источников оксида серы, объем выбросов от стационарных источников оксида углерода, количество зарегистрированных экологических преступлений, объем вредных выбросов от автомобилей (рисунок 3).

Значения полученных элементов суммируются по формуле:

$$\text{РИД} = (24,8/73,5) * (\text{Factor 1}) + (24,6/73,5) * (\text{Factor 2}) + (24/73,5) * (\text{Factor 3}),$$

где Factor 1 — значение социального элемента для каждого региона;

Factor 2 — значение экономического элемента для каждого региона;

Factor 3 — значение экологического элемента для каждого региона.

Значения индекса разделены на четыре квантиля (Q1, 0-25%; Q2, 25-50%; Q3, 50-75%; Q4, 75-100%). Влияние депривации оценивали путем сравнения четырех квантилей, где Q1 — наименее депривированный регион, Q4 — наиболее депривированный регион. Отдельные элементы индекса также поделены на четыре квантиля, соответственно. Индекс измеряет общую депривацию, а его элементы — социальную, экономическую и экологическую депривацию регионов.

Для обоснования прогностической валидности РИД территорий проводили анализ ассоциации уровня депривации территорий с индивидуальными показателями состояния здоровья [56, 57]. Данные об индивидуальных социально-демографических характеристиках и показателях состояния здоровья получены из поперечного исследования "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации" (ЭССЕ-РФ). Исследование ЭССЕ-РФ проводилось в период с октября 2012г по май 2014г и охватывало 13 регионов Российской Федерации. В исследовании приняли участие мужчины и женщины в возрасте 25-64 лет (всего 21921 человек). Более подробная информация об исследовании изложена ранее [58].

3. Интерактивная панель для мониторинга и анализа смертности от болезней системы кровообращения с учетом типа и уровня депривации регионов России

С помощью данной панели можно:

1. Группировать регионы по типу и уровню депривации;
2. Выявлять уровни общей, социальной, экономической и экологической депривации территорий на уровне регионов и федеральных округов;
3. Осуществлять мониторинг и анализ смертности от болезней системы кровообращения в зависимости от уровня и типа депривации регионов по годам и за отдельный период времени (средние значения).



Рис. 6 Панель управления.

Примечание: 4.1 — "инструкция"; 4.2 — "главная" (при клике на нее осуществляется переход к главной странице); 4.3 — "информация о данных". Чтобы ознакомиться с интерактивной панелью пройдите по ссылке <https://nast173.github.io/dep/>. Версия доступна только для просмотра на компьютере.

Интерактивная визуализация ассоциации депривации регионов со смертностью от болезней системы кровообращения может предоставить политикам, общественным деятелям, врачам и специалистам в области общественного здоровья и здравоохранения информацию для принятия более эффективных решений по снижению смертности в регионах. Разработанная нами информационная панель является первой в России и станет шаблоном для аналогичных интерактивных панелей, которые можно использовать для эффективного предоставления информации заинтересованным сторонам в других приоритетных областях здравоохранения. Например, интерактивную панель предлагается использовать в качестве инструмента для анализа и оценки эффективности региональных программ в рамках национального проекта "Здравоохранение". Также предлагается учитывать данные интерактивной панели при определении размера индивидуальных страховых взносов в рамках добровольного медицинского страхования.

3.1. Источник данных

Показатели смертности населения от болезней системы кровообращения по возрасту (пятилетние группы) и полу в регионах России за 2006-2012гг взяты из российской базы данных по рождаемости и смертности, подготовленной Центром демографических исследований Российской экономической школы¹⁰. Число умерших по причине болезни системы кровообращения (I00-I99) классифицированы в соответствии с российской номенклатурой причин смерти, основанной на десятом пересмотре

¹⁰ Российская база данных по рождаемости и смертности. Центр демографических исследований Российской экономической школы, Москва (Россия). База данных доступна по адресу http://demogr.nes.ru/index.php/ru/demogr_indicat/data. Данные скачаны (10.05.2022).

Показатели, включенные в РИД

Показатель	Источник данных
Доля семей с 3 детьми и более	Всероссийская перепись населения 2010
Доля домохозяйств, в которых проживает более 5 человек	Всероссийская перепись населения 2010
Уровень безработицы	Рабочая сила, занятость и безработица в России 2011
Доля детей младше 5 лет	Всероссийская перепись населения 2010
Доля домохозяйств со стационарной телефонной связью	Всероссийская перепись населения 2010
Доля домохозяйств с печным отоплением	Всероссийская перепись населения 2010
Доля домохозяйств без горячей воды	Всероссийская перепись населения 2010
Доля домохозяйств без канализации	Всероссийская перепись населения 2010
Доля населения с уровнем дохода ниже величины прожиточного минимума	Регионы России — социально-экономические показатели 2011
Доля домохозяйств с канализацией через систему труб в выгребные ямы и т.п.	Всероссийская перепись населения 2010
Количество лесных пожаров	Охрана окружающей среды в России 2012
Объем выбросов от стационарных источников оксида азота	Охрана окружающей среды в России 2012
Объем выбросов от стационарных источников оксида серы	Охрана окружающей среды в России 2012
Объем выбросов от стационарных источников оксида углерода	Охрана окружающей среды в России 2012
Количество зарегистрированных экологических преступлений	Охрана окружающей среды в России 2012
Объем вредных выбросов от автомобилей	Охрана окружающей среды в России 2012
Площадь погибших лесных насаждений	Охрана окружающей среды в России 2012

Международной классификации болезней травм и причин смерти (МКБ-10).

3.2. Статистический анализ

Данные представлены в виде стандартизированных по полу и возрасту коэффициентов смертности, рассчитанных на 100 тыс. населения. Для расчета стандартизированного по возрасту и полу коэффициента смертности от болезней системы кровообращения применили прямой метод стандартизации, в качестве стандарта использовали численность населения России за 2010 г.

Литература/References

- Liscyn YUP. Public health and healthcare: textbook. 2 ed. M.: GEOTAR-Media, 2010. 512 p.: il. (In Russ.) Лисицын Ю. П. Общественное здоровье и здравоохранение: учебник. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 512 с.: ил. ISBN: 978-5-9704-1403-3.
- Shabunova AA. Public health in Russia: state and dynamics: monograph. Vologda: ISERT RAN, 2010. 408 p. (In Russ.) Шабунова А. А. Здоровье населения в России: состояние и динамика: монография. Вологда: ИСЭРТ РАН, 2010. 408 с. ISBN: 978-5-93299-161-9.
- Terris M. The epidemiologic revolution, national health insurance and the role of health departments. *Am J Public Health*. 1976;66(12):1155-64. doi:10.2105/ajph.66.12.1155.
- Susser M, Susser E. Choosing a future for epidemiology: I. Eras and paradigms. *Am J Public Health*. 1996;86(5):668-73. doi:10.2105/ajph.86.5.668.
- Pearce N. Traditional epidemiology, modern epidemiology, and public health. *Am J Public Health*. 1996;86(5):678-83. doi:10.2105/ajph.86.5.678.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52. doi:10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
- Puska P, Vartiainen E, Tuomilehto J, et al. Changes in premature deaths in Finland: successful long-term prevention of cardiovascular diseases. *Bull World Health Organ*. 1998;76(4):419-25.
- Krieger N. A glossary for social epidemiology. *J Epidemiol Community Health*. 2001;55(10):693-700. doi:10.1136/jech.55.10.693.
- Dyar OJ, Haglund BJA, Melder C, et al. Rainbows over the world's public health: determinants of health models in the past, present, and future. *Scand J Public Health*. 2022;50(7):1047-58. doi:10.1177/14034948221113147.
- Evans RG, Stoddart GL. Consuming research, producing policy? *Am J Public Health*. 2003;93(3):371-9. doi:10.2105/ajph.93.3.371.
- Diderichsen F, Evans T, Whitehead M. The social basis of disparities in health. In: Evans T, Whitehead M, Diderichsen F, Bhuiya A, Wirth M, editors. *Challenging inequities in health. From ethics to action*, 1st ed. Oxford: Oxford University Press, 2001, pp. 12-23. ISBN: 9780195137408.
- Shalnova SA, Evstifeeva SE, Deev AD, et al. The prevalence of anxiety and depression in different regions of the Russian Federation and its association with sociodemographic factors (according to the data of the ESSE-RF study). *Terapevticheskie*

3.3. Структура веб-страницы интерактивной панели

Страница разработана для выполнения функции традиционной информационной панели, предоставляя пользователю доступ к наиболее важной информации и поощряя подробное изучение набора данных.

Веб-страница панели состоит из нескольких блоков (рисунок 4).

Фильтр-панель и активная зона интерактивной панели представлены на рисунке 5.

Панель управления представлена на рисунке 6.

- Arkhiv. 2014;86(12):53-60. (In Russ.) Шальнова С. А., Евстифеева С. Е., Деев А. Д. и др. Распространенность тревоги и депрессии в различных регионах Российской Федерации и ее ассоциации с социально-демографическими факторами (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Терапевтический архив*. 2014;86(12):53-60. doi:10.17116/terarkh2014861253-60.
13. Kontsevaya AV, Shalnova SA, Balanova YuA, et al. Social and economic gradients of behavioral risk factors in Russian population (by the ESSE-RF study). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(4):59-67. (In Russ.) Концевая А. В., Шальнова С. А., Баланова Ю. А. и др. Социально-экономические градиенты поведенческих факторов риска в российской популяции (по результатам исследования ЭССЕ-РФ). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(4):59-67. doi:10.15829/1728-8800-2015-4-59-67.
 14. Artamonova GV, Maksimov SA, Tabakaev MV, et al. Health losses from myocardial infarction caused by anthropogenic pollution of the atmosphere of an industrial center. *Hygiene and sanitation*. 2015;94(3):30-4. (In Russ.) Артамонова Г. В., Максимов С. А., Табакаев М. В. и др. Потери здоровья от инфаркта миокарда, обусловленные антропогенным загрязнением атмосферы промышленного центра. *Гигиена и санитария*. 2015;94(3):30-4.
 15. Maksimov SA, Balanova YA, Shalnova SA, et al. Regional living conditions and the prevalence, awareness, treatment, control of hypertension at the individual level in Russia. *BMC Public Health*. 2022;22(1):202. doi:10.1186/s12889-022-12645-8.
 16. Maksimov SA, Shalnova SA, Kutsenko VA, et al. Effect of regional living conditions on middle-term cardiovascular outcomes: data from prospective stage of the ESSE-RF study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2965. (In Russ.) Максимов С. А., Шальнова С. А., Куценко В. А. и др. Влияние региональных особенностей проживания на среднесрочные сердечно-сосудистые исходы: проспективный этап исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2965. doi:10.15829/1728-8800-2021-2965.
 17. Walberg P, McKee M, Shkolnikov V, et al. Economic change, crime, and mortality crisis in Russia: regional analysis. *BMJ*. 1998;317(7154):312-8. doi:10.1136/bmj.317.7154.312.
 18. Rimashevskaya NM, Migranov LA, Molchanova EV. Factors affecting the health status of the Russian population. *Population*. 2011;(1):38-49. (In Russ.) Римашевская Н. М., Мигранова Л. А., Молчанова Е. В. Факторы, влияющие на состояние здоровья населения России. *Народонаселение*. 2011;(1):38-49.
 19. Pastuhova EYA. The relationship between the health of the population and socio-economic factors (on the example of Siberian regions). *Regional economy: theory and practice*. 2016;10(433):180-9. (In Russ.) Пастухова Е. Я. Взаимосвязь здоровья населения и социально-экономических факторов (на примере сибирских регионов). *Региональная экономика: теория и практика*. 2016;10(433):180-9.
 20. Lebedeva-Nesevrya NA, Cinker MYu, Chigvincev VM. Macro-social determinants and risks to the health of the population of Russian regions. *Economic and social changes: facts, trends, forecast*. 2014;5(35):193-205. (In Russ.) Лебедева-Несевря Н. А., Цинкер М. Ю., Чигвинцев В. М. Макросоциальные детерминанты и риски здоровью населения регионов России. *Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз*. 2014;5(35):193-205.
 21. Rusinova NL, Panova LV, Safronov VV. Population health and socio-economic development of Russian regions. *Economy of the North-West: problems and prospects of development*. 2007;(1):103-10. (In Russ.) Русинова Н. Л., Панова Л. В., Сафронов В. В. Здоровье населения и социально-экономическое развитие регионов России. *Экономика Северо-Запада: проблемы и перспективы развития*. 2007;(1):103-10.
 22. Shuvalova MP, Chausov AA, Grebennik TK. The influence of socio-economic factors on the level of early neonatal losses in the Russian Federation. *National demographic priorities: new approaches, trends*. 2019:181-6. (In Russ.) Шувалова М. П., Чаусов А. А., Гребенник Т. К. Влияние социально-экономических факторов на уровень ранних неонатальных потерь в Российской Федерации. *Национальные демографические приоритеты: новые подходы, тенденции*. 2019:181-6.
 23. Budilova EV, Lagutin MB. The relationship of demographic indicators of population health and environmental factors in Russian cities. *Bulletin of the Moscow University. Series 23. Anthropology*. 2021;(3):59-71. (In Russ.) Будилова Е. В., Лагутин М. Б. Связь демографических показателей здоровья населения и экологических факторов в городах России. *Вестник Московского университета. Серия 23. Антропология*. 2021;(3):59-71.
 24. Pettigrew TF. Samuel Stouffer and Relative Deprivation. *Social Psychology Quarterly*. 2015;78(1):7-24. doi:10.1177/0190272514566793.
 25. Schervish PG. *Peter Townsend. Poverty in the United Kingdom: A Survey of Household Resources and Standards of Living*. Pp. 1216. Berkeley, CA: University of California Press. 1979. ISBN: 978-0140221398.
 26. Weden MM, Carpiano RM, Robert SA. Subjective and objective neighborhood characteristics and adult health. *Soc Sci Med*. 2008;66(6):1256-70. doi:10.1016/j.socscimed.2007.11.041.
 27. Fretz A, Schneider AL, McEvoy JW, et al. The Association of Socioeconomic Status With Subclinical Myocardial Damage, Incident Cardiovascular Events, and Mortality in the ARIC Study. *Am J Epidemiol*. 2016;183(5):452-61. doi:10.1093/aje/kwv253.
 28. Marshall IJ, Wang Y, Crichton S, et al. The effects of socio-economic status on stroke risk and outcomes. *Lancet Neurol*. 2015;14(12):1206-18. doi:10.1016/S1474-4422(15)00200-8.
 29. Chung GKK, Lai FTT, Yeoh EK, et al. Educational inequality in physician-diagnosed hypertension widened and persisted among women from 1999 to 2014 in Hong Kong. *Sci Rep*. 2019;9(1):14361. doi:10.1038/s41598-019-50760-6.
 30. Alicandro G, Frova L, Sebastiani G, et al. Educational inequality in cancer mortality: a record linkage study of over 35 million Italians. *Cancer Causes Control*. 2017;28(9):997-1006. doi:10.1007/s10552-017-0930-y.
 31. Lee SE, Yeon M, Kim CW, et al. Neighborhood Deprivation and Unmet Health Care Needs: A Multilevel Analysis of Older Individuals in South Korea. *Osong Public Health Res Perspect*. 2019;10(5):295-306. doi:10.24171/j.phrp.2019.10.5.06.
 32. Bubak V, Cellamare M, Sanabria M. Nutritional Deprivation Index is negatively associated with socio-economic factors in Paraguayan households. *J Nutr Sci*. 2020;9:e19. doi:10.1017/jns.2020.13.
 33. Li X, Sundquist J, Hamano T, Sundquist K. Neighborhood Deprivation and Risks of Autoimmune Disorders: A National Cohort Study in Sweden. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(20):3798. doi:10.3390/ijerph16203798.
 34. Cundiff JM, Uchino BN, Smith TW, et al. Socioeconomic status and health: education and income are independent and joint predictors of ambulatory blood pressure. *J Behav Med*. 2015;38(1):9-16. doi:10.1007/s10865-013-9515-8.
 35. Herd P, Goesling B, House JS. Socioeconomic position and health: the differential effects of education versus income on the onset versus progression of health problems. *J Health Soc Behav*. 2007;48(3):223-38. doi:10.1177/002214650704800302.

36. Townsend P. Deprivation. *Journal of Social Policy*. 1987;16(2):125-46. doi:10.1017/S0047279400020341.
37. Carstairs V, Morris R. Deprivation: explaining differences in mortality between Scotland and England and Wales. *BMJ*. 1989;299(6704):886-9. doi:10.1136/bmj.299.6704.886.
38. Jarman B. Identification of underprivileged areas. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;286(6379):1705-9. doi:10.1136/bmj.286.6379.1705.
39. Malmström M, Sundquist J, Bajekal M, et al. Indices of need and social deprivation for primary health care. *Scand J Soc Med*. 1998;26(2):124-30. doi:10.1177/14034948980260021301.
40. Gray AM. Inequalities in health. The Black Report: a summary and comment. *Int J Health Serv*. 1982;12(3):349-80. doi:10.2190/XXMM-JMQU-2A7Y-HX1E.
41. Marmot MG. Social Inequalities in Mortality: The Social Environment. In: Wilkinson RG, ed. *Class and Health: Research and Longitudinal Data*. London: Tavistock. 1986:21-33. ISBN: 9781003284673.
42. Jordan H, Roderick P, Martin D. The Index of Multiple Deprivation 2000 and accessibility effects on health. *J Epidemiol Community Health*. 2004;58:250-7.
43. Allik M, Leyland A, Travassos Ichihara MY, et al. Creating small-area deprivation indices: a guide for stages and options. *J Epidemiol Community Health*. 2020;74(1):20-5. doi:10.1136/jech-2019-213255.
44. Chamberlain AM, Finney Rutten LJ, Wilson PM, et al. Neighborhood socioeconomic disadvantage is associated with multimorbidity in a geographically-defined community. *BMC Public Health*. 2020;20(1):13. doi:10.1186/s12889-019-8123-0.
45. Mytton OT, Jackson C, Steinacher A, et al. The current and potential health benefits of the National Health Service Health Check cardiovascular disease prevention programme in England: A microsimulation study. *PLoS Med*. 2018;15(3):e1002517. doi:10.1371/journal.pmed.1002517.
46. Barron E, Clark R, Hewings R, et al. Progress of the Healthier You: NHS Diabetes Prevention Programme: referrals, uptake and participant characteristics. *Diabet Med*. 2018;35(4):513-8. doi:10.1111/dme.13562.
47. Begum S, Povey R, Ellis N, et al. Influences of decisions to attend a national diabetes prevention programme from people living in a socioeconomically deprived area. *Diabet Med*. 2022;39(7):e14804. doi:10.1111/dme.14804.
48. Joynt Maddox KE, Reidhead M, Hu J, et al. Adjusting for social risk factors impacts performance and penalties in the hospital readmissions reduction program. *Health Serv Res*. 2019;54(2):327-36. doi:10.1111/1475-6773.13133.
49. Silveira LJ, Fleck SB, Sonnenfeld N, et al. Estimated Cost Savings: Everyone With Diabetes Counts (EDC) Program. *Fam Community Health*. 2018;41(3):185-93. doi:10.1097/FCH.000000000000189.
50. Grey C, Wells S, Riddell T, et al. A comparative analysis of the cardiovascular disease risk factor profiles of Pacific peoples and Europeans living in New Zealand assessed in routine primary care: PREDICT CVD-11. *N Z Med J*. 2010;123(1309):62-75.
51. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ*. 2007;335(7611):136. doi:10.1136/bmj.39261.471806.55.
52. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H; SIGN group on risk estimation. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart*. 2007;93(2):172-6. doi:10.1136/hrt.2006.108167.
53. Zelenina A, Shalnova S, Maksimov S, et al. Characteristics of Composite Deprivation Indices Used in Public Health: A Scoping Review Protocol. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(17):10565. doi:10.3390/ijerph191710565.
54. Zelenina A, Shalnova S, Maksimov S, et al. Classification of Deprivation Indices That Applied to Detect Health Inequality: A Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(16):10063. doi:10.3390/ijerph191610063.
55. Zelenina A. Russian subject-level index of multidimensional deprivation and its association with all-cause and infant mortality. *J Prev Med Hyg*. 2022;63(4):E533-E540. doi:10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.4.2498.
56. Zelenina AA, Shalnova SA, Muromtseva GA, et al. Association of regional deprivation and metabolic syndrome in Russian adults. *Профилактическая Медицина*. 2022;25(12):37-45. (In Russ.) Зеленина А. А., Шальнова С. А., Муромцева Г. А. и др. Ассоциация региональной депривации и метаболического синдрома у взрослого населения России. *Профилактическая медицина*. 2022;25(12):37-45. doi:10.17116/profmed20222512137.
57. Zelenina AA, Shalnova SA, Muromtseva GA, et al. Regional deprivation and risk of developing cardiovascular diseases (Framingham Risk Score): data from ESSE-RF. *Профилактическая Медицина*. 2023;26(1):49-58. (In Russ.) Зеленина А. А., Шальнова С. А., Муромцева Г. А. и др. Региональная депривация и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний по Фрамингемской шкале: данные ЭССЕ-РФ. *Профилактическая медицина*. 2023;26(1):49-58. doi:10.17116/profmed20232601149.
58. Scientific and Organizational Committee of the ESSAY project-RF. Epidemiology of cardiovascular diseases in various regions of Russia (ESSAY-RF). Justification and design of the study. *Preventive medicine*. 2013;16(6):25-34. (In Russ.) Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. *Профилактическая медицина*. 2013;16(6):25-34.

Оценка клинического и амбулаторного артериального давления в практической работе врача первичного звена здравоохранения. Методические рекомендации

Горбунов В. М., Смирнова М. И., Курехян А. С., Драпкина О. М.

Министерство здравоохранения Российской Федерации

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

Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ)

Методические рекомендации содержат сведения о современных подходах к оценке уровня артериального давления, основных правилах его измерения, об интерпретации данных, составлении заключений, в т.ч. при совместной оценке результатов клинических и амбулаторных измерений. Отражены сведения о постановке диагноза "артериальная гипертония", оценке эффективности антигипертензивной терапии с помощью клинических и амбулаторных измерений артериального давления, как при отдельном, так и совместном их применении. Кратко освещены аспекты, связанные с измерением артериального давления в ортостазе, диагностикой гипотонии. Методические рекомендации предназначены для врачей первичного звена здравоохранения (терапевтов, врачей общей практики, кардиологов, неврологов и других специалистов), учащихся медицинских ВУЗов и учреждений последипломного образования.

Ключевые слова: артериальная гипертония, клиническое артериальное давление, амбулаторное артериальное давление, ортостатическая гипотензия, суточное мониторирование артериального давления, гипертония белого халата, скрытая артериальная гипертония.

Отношения и деятельность: нет.

Методические рекомендации утверждены на заседании Ученого совета ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России от 20.12.2022г (протокол № 12).

Рецензенты: Комиссаренко И. А. — д.м.н., профессор кафедры терапии и профилактической медицины МГМСУ им. А. И. Евдокимова. Ахмеджанов Н. М. — в.н.с., отдела профилактики метаболических нарушений ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России.

Поступила 11/07-2023

Принята к публикации 14/07-2023



Для цитирования: Горбунов В. М., Смирнова М. И., Курехян А. С., Драпкина О. М. Оценка клинического и амбулаторного артериального давления в практической работе врача первичного звена здравоохранения. Методические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(7):3666. doi:10.15829/1728-8800-2023-3666. EDN YRHRNI 

Evaluation of office and ambulatory blood pressure in the practice of a primary care physician. Guidelines

Gorbunov V. M., Smirnova M. I., Kurekhyan A. S., Drapkina O. M.

Ministry of Health of the Russian Federation

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases

The guidelines contain data on modern approaches to blood pressure assessment, the basic rules for its measurement, data interpretation, making conclusion, including with combined evaluation of clinical and ambulatory measurement data. Information on the diagnosis of hypertension, evaluation of the effectiveness of antihypertensive therapy using clinical and ambulatory blood pressure measurement, both with their separate and combined use, is reflected. Aspects related to the measurement of blood pressure when standing and the diagnosis of hypotension are briefly

covered. The guidelines are intended for primary care physicians (internists, general practitioners, cardiologists, neurologists and other specialists), students of medical universities and postgraduate education institutions.

Keywords: hypertension, office blood pressure, ambulatory blood pressure, orthostatic hypotension, ambulatory blood pressure monitoring, white coat hypertension, masked hypertension.

Relationships and Activities: none.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: vmgorbunov@gmail.com

[Горбунов В. М.* — д.м.н., руководитель лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, ORCID: 0000-0001-5195-8997, Смирнова М. И. — к.м.н., руководитель лаборатории профилактики хронических болезней органов дыхания отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, ORCID: 0000-0002-6208-3038, Курехян А. С. — к.м.н., н.с. лаборатории профилактики хронических болезней органов дыхания отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, ORCID: 0000-0001-8498-7030, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Gorbunov V. M.* ORCID: 0000-0001-5195-8997, Smirnova M. I. ORCID: 0000-0002-6208-3038, Kurekhyan A. S. ORCID: 0000-0001-8498-7030, Drapkina O. M. 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: vmgorbunov@gmail.com

For citation: Gorbunov V. M., Smirnova M. I., Kurekhyan A. S., Drapkina O. M. Evaluation of office and ambulatory blood pressure in the practice of a primary care physician. Guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(7):3666. doi:10.15829/1728-8800-2023-3666. EDN YRHRNI

Received: 11/07-2023

Accepted: 14/07-2023

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, ВАД — вариабельность артериального давления, ВУП — величина утреннего подъема артериального давления, ГБХ — гипертензия белого халата, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДМАД — домашнее мониторирование артериального давления (синоним — самоконтроль артериального давления, САД), ПАД — пульсовое артериальное давление, ПОМ — поражение органов-мишеней, САГ — скрытая артериальная гипертензия, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СНЛ — скрытая неэффективность лечения, СНС — степень ночного снижения артериального давления, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССР — сердечно-сосудистый риск, СУП — скорость утреннего подъема артериального давления, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭБХ — эффект белого халата.

Термины и определения

Амбулаторное артериальное давление (АД) — АД, измеренное любым методом вне клиники. Наиболее распространенными способами амбулаторного измерения АД являются суточное мониторирование (СМАД) и домашние измерения или самоконтроль АД.

Артериальная гипертензия (АГ) — синдром повышения клинического АД выше пороговых значений, определенных на основании результатов эпидемиологических и рандомизированных контролируемых исследований, продемонстрировавших связь между соответствующими значениями АД и увеличением сердечно-сосудистого риска (ССР).

Вариабельность АД (ВАД) — множественные отклонения от систематического тренда АД, описываемые с помощью специальных формул, как правило, на основании SD (мм рт.ст.).

Величина утреннего подъема (ВУП) — разница максимального утреннего и минимального ночного АД. Рассчитывается отдельно для систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) (мм рт.ст.).

Гипертензия белого халата (ГБХ) — фенотип АГ, при которой повышение АД ≥ 140 и/или ≥ 90 мм рт.ст. отмечается только на приеме у врача, а по результатам ДМАД и СМАД параметры АД находятся в пределах пороговых значений.

ГБХ на лечении — фенотип АД у пациентов, принимающих антигипертензивные препараты (АГП), при котором повышение АД ≥ 140 и/или ≥ 90 мм рт.ст. отмечается только на приеме у врача, а по результатам ДМАД и СМАД показатели АД находятся в пределах пороговых значений.

Домашнее мониторирование АД (ДМАД) — регулярное измерение амбулаторного АД пациентом в домашних условиях.

Изолированная систолическая АГ — клиническое САД ≥ 140 мм рт.ст. при уровне ДАД < 90 мм рт.ст.

Клиническое (офисное) АД — АД, зарегистрированное врачом или медсестрой в медицинском учреждении в строгом соответствии с правилами измерения.

Маскированная (скрытая) АГ — фенотип АГ, характеризующийся уровнем клинического АД < 140 и < 90 мм рт.ст. и повышенным амбулаторным АД по данным СМАД и/или ДМАД.

Нормальное АД — клиническое САД 120-129 мм рт.ст. и ДАД 80-84 мм рт.ст.

Нормотония — показатели и клинического, и амбулаторного АД ниже пороговых значений.

Оптимальное АД — клиническое САД < 120 мм рт.ст. и ДАД < 80 мм рт.ст.

Ортостатическая гипертензия — повышение уровня САД ≥ 20 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 10 мм рт.ст. через 3 мин после перехода пациента из положения сидя или лежа в положение стоя.

Ортостатическая гипотензия — клинически значимое снижение АД при переходе из положения лежа или сидя в положение стоя.

Ортостатическая (постуральная) гипотензия — снижение САД ≥ 20 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 10 мм рт.ст. в первые 3 мин при переходе из горизонтального в вертикальное положение.

Постпрандиальная гипотония — снижение САД > 20 мм рт.ст. в течение 2 ч после приема пищи при пребывании в положении лежа или сидя.

Пульсовое АД (ПАД) — разница между САД и ДАД.

Резистентная АГ (истинная резистентность) — диагностируется в случаях, когда назначение трех АГП (включая диуретик) в оптимальных или максимально переносимых дозах не приводит к достижению целевого клинического АД (< 140 и < 90 мм рт.ст.) у приверженных к лечению пациентов. При этом недостаточный контроль АД подтвержден измерением АД вне медицинского учреждения (СМАД и/или ДМАД), а вторичные причины АГ исключены.

Самоконтроль АД — измерение амбулаторного АД пациентом в домашних условиях, в настоящее время чаще используется термин ДМАД (см. выше).

Скорость утреннего подъема (СУП) — отношение величины утреннего подъема к временному интервалу между максимальным утренним и минимальным ночным АД (мм рт.ст./ч).

Скрытая АГ (САГ) — см. определение маскированной АГ.

Скрытая неэффективность лечения (СНЛ) АГ — фенотип АГ, характеризующийся уровнем клинического АД < 140 и < 90 мм рт.ст. и повышенным амбулаторным АД по данным СМАД и/или ДМАД на фоне антигипертензивной терапии (АГТ).

Стабильная (устойчивая) АГ — АГ, характеризующаяся повышенным уровнем и клинического, и амбулаторного АД.

Степень ночного снижения АД (НС) — величина снижения ночного АД относительно дневного, выраженная в процентах.

СМАД — метод автоматического измерения амбулаторного АД в течение 24 ч через заданные интервалы времени.

Введение

В современной медицинской практике используют два основных вида оценки АД: клиническое (офисное) измерение и амбулаторные методы — СМАД и ДМАД. Результаты измерений, полученные любым из методов, имеют самостоятельное значение. Измерения АД используют для диагностики АГ, гипотонии, контроля эффективности АГТ, оценки возможных побочных эффектов отдельных препаратов, диагностики некоторых заболеваний (например, атеросклероз магистральных артерий конечностей, коарктация аорты). В последние годы с целью уменьшения эффекта белого халата (ЭБХ) находят применение автоматическое офисное измерение АД. Важность оценки уровня АД в практической работе врача несомненна, поскольку уровень АД непосредственно связан с прогнозом пациента.

1. Клиническое измерение артериального давления

Клиническое (или офисное) АД — это показатели САД и ДАД, зарегистрированные врачом или медсестрой в медицинском учреждении при проведении измерения в строгом соответствии с правилами (Раздел 1.2, Приложение 1).

Клинические измерения являются основным методом оценки уровня АД при осмотре пациента, включая проведение профилактических осмотров, диспансеризации, диспансерного наблюдения. Несмотря на некоторые ограничения этого метода, при тщательном выполнении клинического измерения его результаты высокоинформативны [1].

1.1. Показания для измерения клинического артериального давления

Выделяют три основные группы показаний для измерения клинического АД в практической работе врача первичного звена здравоохранения [1]:

1. Выявление отклонения уровня АД от пороговых значений у пациентов без признаков заболеваний с целью их ранней диагностики, профилактики и лечения; эти измерения осуществляют при проведении профилактических медицинских осмотров и диспансеризации.

2. Диагностика заболеваний у пациентов с теми или иными жалобами, симптомами.

Целевой уровень АД — уровень АД, определенный для разных групп пациентов с АГ, достижение которого по данным крупных исследований позволяет снизить ССР при низкой вероятности неблагоприятных эффектов от снижения АД.

Эффективная АГТ — фенотип АД, характеризующийся достижением целевого уровня и клинического, и амбулаторного АД у больного АГ, получающего регулярную АГТ.

3. Контроль уровня АД у пациентов с известными заболеваниями (например, гипертоническая болезнь, симптоматическая АГ), в т.ч. для оценки эффективности и безопасности проводимой терапии; эти измерения проводят при приеме пациента, включая визиты диспансерного наблюдения.

1.2. Правила проведения

При проведении измерения используют тонометры, валидированные по стандартным протоколам [2]. Тонометры должны проходить регулярную поверку согласно техническому регламенту эксплуатации оборудования.

Следует придерживаться следующих основных правил измерения клинического АД [3, 4]:

1. За час до измерения рекомендуется исключить употребление кофе и крепкого чая, не следует курить, целесообразно отменить прием симпатомиметиков, включая назальные и глазные капли, не менее чем за 30 мин до проведения измерения АД.

2. Измерение проводится в удобном помещении после как минимум 5 мин отдыха, в положении сидя. Если измерению предшествовала существенная физическая или эмоциональная нагрузка, период отдыха следует продлить до 15–30 мин. Пациент находится в удобной позе с опорой для спины и руки во избежание мышечного напряжения и подъема АД вследствие изометрической нагрузки; ноги располагаются ровно.

3. У большинства пациентов используется манжета стандартного размера (12–13 см в ширину и 35 см в длину, М). Однако для пациентов с окружностью плеча >32 см и <26 см требуются манжеты большего (L) или меньшего (S) размера.

4. Манжету располагают на уровне сердца, накладывая ее на плечо. Нижний край манжеты должен быть на 2 см выше локтевого сгиба. Не рекомендуется накладывать манжету на ткань одежды, особенно с закатыванием рукавов и образованием сдавливающих валиков из ткани одежды. Необходимо избегать слишком свободного и чрезмерно плотного наложения манжеты.

5. При аускультативном измерении используют I и V тоны Короткова для оценки САД и ДАД, соответственно (Приложение 1). При примене-

нии поверенного автоматического тонометра ориентируются на его показания. Следует принимать во внимание, что при значимых стенозах артерий верхних конечностей тоны могут быть ослабленными или отсутствовать, а результаты измерений АД демонстрировать относительно низкие значения и существенно различаться на двух конечностях.

6. На первом визите измерение АД выполняется на обеих руках. Если показатели АД "асимметричны" (более 10 мм рт.ст. для САД и 5 мм рт.ст. для ДАД), то дальнейшие измерения проводятся на руке с более высоким уровнем АД. Разница в уровне САД между измерениями на руках, превышающая 10 мм рт.ст., является значимым показателем повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [5], 20 мм рт.ст. и более — показанием для исследования магистральных артерий и аорты. Представляется целесообразной регистрация АД на обеих руках 1 раз в 2 года, даже если "асимметрия" показателей отсутствует.

7. На выбранной руке выполняют подряд 2 измерения АД с интервалами в 1-2 мин. Если разница в результатах двух первых измерений составляет >10 мм рт.ст., необходимо выполнить дополнительное измерение. Клиническое АД определяется как среднее из двух последних измерений.

8. Дополнительные измерения требуются у больных с нарушениями ритма сердца (фибрилляция предсердий, частая экстрасистолия, брадикардия, брадиаритмии). У таких пациентов предпочтительным является традиционное аускультативное измерение.

9. После завершения измерения АД на выбранной руке рекомендуется провести измерение в ортостазе (после нахождения в течение 1 и 3 мин в положении стоя).

10. При измерении АД рекомендуется оценка частоты сердечных сокращений (ЧСС). Этот показатель является независимым предиктором сердечно-сосудистой смерти [6].

11. В некоторых клинических случаях целесообразно измерять АД на ногах (например, для выявления окклюзирующих заболеваний артерий нижних конечностей, при подозрении или наличии в анамнезе коарктации аорты). Измерение проводится с помощью широкой манжеты соответствующего размера, которая располагается выше подколенной ямки.

Факторами, повышающими уровень АД, являются окружающий шум, накладывание манжеты поверх одежды или слишком низко на предплечье, положение руки без опоры, перекрещенные во время измерения ноги, неопорожненный мочевой пузырь и другие.

1.2.1. Измерение АД в ортостазе

Сравнение показателей клинического АД и измерения АД в ортостазе позволяет получить информацию об особенностях вегетативной и гуморальной

регуляции сердечно-сосудистой системы [7], выявить ее нарушения [8]. При переходе в вертикальное положение происходит перераспределение крови из грудной клетки в брюшную полость и сосуды нижних конечностей, что сопровождается уменьшением венозного возврата к сердцу, ударного объема, сердечного выброса и АД. Эти изменения приводят к активации барорецепторов, симпатической нервной системы и угнетению парасимпатической иннервации. Как следствие, происходит незначительное физиологическое снижение САД, небольшое повышение ДАД на фоне умеренного увеличения ЧСС. Нормальный адаптивный ответ на переход в вертикальное положение длится ~60 сек. Более длительные гемодинамические изменения в ортостазе считаются патологическими.

У лиц с АГ и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) ортостатический ответ существенно отличается от здоровых [9].

Повышение АД в ортостазе может быть признаком САГ или СНЛ АГ, если клиническое АД находится в пределах пороговых значений [10-12], снижение — признаком сердечной недостаточности и других заболеваний [13-15]. Для пациентов со САГ в ночные часы (изолированная ночная АГ) более характерна ортостатическая гипотензия [16]. К факторам, способствующим ортостатической АГ, относят повышенную артериальную жесткость и ремоделирование мелких артерий, чрезмерное депонирование венозной крови [17, 18].

Согласно клиническим рекомендациям по АГ [4], измерение АД в ортостазе (а именно при переходе из положения сидя в положение стоя) рекомендовано всем пациентам на первом визите для выявления ортостатической гипотонии. На каждом визите рекомендуется проводить измерение АД в ортостазе у пациентов с ССЗ, сахарным диабетом (СД), у пожилых, пациентам, принимающим АГП, а также другие препараты, способствующие снижению АД (например, спазмолитики, миорелаксанты, холинолитики, антидепрессанты и др.). Кроме того, представляется важным сравнение показателей АД, измеренных в положении сидя и в ортостазе, у пациентов, имеющих специфические жалобы, возникающие или усиливающиеся в вертикальном положении (например, слабость, головокружения, одышку).

Ортостатическую пробу с переходом из *положения лежа* в положение стоя необходимо проводить пациентам с синкопальными состояниями, а также всем пациентам старше 65 лет [19, 20] (Приложение 2).

Ортостатическая проба проста в выполнении, осуществляется в течение небольшого промежутка времени, может быть выполнена врачом любой специальности.

Разделяют три вида ортостатической реакции: повышение АД, отсутствие изменений АД и снижение АД.

Ортостатическая гипотензия характеризуется снижением САД ≥ 20 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 10 мм рт.ст. в течение 3 мин после перехода в вертикальное положение [21].

По течению ортостатическую гипотензию делят на острую и хроническую [22]. Острая развивается относительно быстро, обычно проявляется выраженными симптомами и является следствием таких состояний, как ишемия миокарда, сепсис, дегидратация, применение определенных медикаментозных препаратов (Приложение 7). Хроническая ортостатическая гипотензия развивается постепенно за относительно длительный период времени и в начальном периоде нередко протекает бессимптомно. Ее причинами могут быть как некоторые заболевания и состояния, так и использование препаратов.

Ортостатическая гипертония характеризуется повышением САД ≥ 20 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 10 мм рт.ст. при оценке разницы между САД или ДАД при измерении в горизонтальном положении и ортостазе. В 2019г Jordan J, et al. предложены 2 диагностических критерия для определения ортостатической АГ: устойчивое повышение (>1 мин) САД ≥ 20 мм рт.ст. или >140 и 90 мм рт.ст., если у пациента в горизонтальном положении регистрируются нормальные параметры АД [17]. Повышенное АД в ортостазе у пациента молодого возраста может указывать на повышенный риск развития АГ в будущем [23-25], у пожилого — является самостоятельным фактором ССР [24].

1.3. Преимущества и возможные недостатки

Преимущества клинических измерений АД:

- 1) Клиническое измерение АД имеет большую доказательную базу в отношении возможности диагностики АГ и оценки эффективности АГТ;
- 2) Используется для стратификации риска у пациентов;
- 3) Широко применяется в научных исследованиях, поскольку несет важную информацию о прогнозе.

Возможные недостатки:

1) Погрешности измерений — измеряющий АД делает это не верно и/или регистрирует показатели, не совпадающие с результатами измерений;

2) Отсутствие информации об уровне АД в течение суток;

3) ЭБХ.

Несмотря на перечисленные ограничения, клиническое измерение АД является важнейшим показателем. На основании уровня клинического АД устанавливается диагноз АГ и гипотонии, определяется эффективность АГТ (достижение целевых уровней АД), изучаются ортостатические реакции и фенотипы АД.

2. Автоматическое офисное измерение артериального давления

Автоматическое измерение клинического (офисного) АД выполняется с помощью специальных программируемых приборов, осуществляющих регистрацию АД в отсутствие медицинского персонала. Проведение процедуры в ситуации, когда пациент находится один, позволяет уменьшить влияние ЭБХ. В связи с этим результаты автоматического клинического АД, как правило, ниже по сравнению с результатами традиционных клинических измерений и приближаются к данным ДМАД либо СМАД [26]. Примерное пороговое значение для этого метода измерения составляет $135/85$ мм рт.ст. и четко не определено, поскольку в настоящее время недостаточно данных о его прогностической ценности. Целесообразность широкого использования автоматического клинического АД в повседневной клинической практике является предметом дискуссии [3]. В рекомендациях по АГ 2020г [4] автоматическое офисное АД измеряется ≥ 3 раз в кабинете без медицинского персонала с помощью специального тонометра, пациент в кабинете находится один. Стандартизация оценки таких измерений обеспечивается тихой комфортной обстановкой в кабинете, отсутствием разговоров, наличием автоматического устройства для измерения АД, возможностью многократных измерений. Несмотря на то, что такой тип измерений уменьшает влияние ЭБХ, он не устраняется полностью. Кроме того, феномен САГ сохраняется так же, как и при обычных измерениях АД. Автоматическое офисное измерение АД не позволяет диагностировать САГ, наоборот, возможна общая недооценка уровня АД.

Сравнение основных характеристик автоматического офисного измерения с другими видами измерения АД приведено далее в таблице 3.

3. Методы измерения амбулаторного артериального давления

В настоящее время к основным методам измерения амбулаторного АД относят СМАД и ДМАД.

3.1. Суточное мониторирование артериального давления

Метод СМАД начал развиваться с 1960-х гг и широко внедрился в клиническую практику с 1990-х гг. Он позволяет получить информацию об уровне АД в течение 24 ч, проанализировать отдельно данные за дневной (период бодрствования) и ночной (в т.ч. во время сна) периоды, во время работы. СМАД дает представление об истинном уровне АД, не требует обучения пациентов, как при выполнении ДМАД. Результаты СМАД даже при отсутствии надежных данных об уровне клинического АД или результатов ДМАД могут использоваться для диагностики АГ.

Преимущества и недостатки метода СМАД [1, 27]

Преимущества	Возможные недостатки	Ограничения применения метода
— информация об уровне АД в повседневной жизни пациента в течение суток	— информация об уровне АД в течение только одного дня/суток, которые могут оказаться "не характерными" для пациента	— нарушения ритма сердца
— диагностика специфических фенотипов АД: ГБХ и скрытой АГ	— плохая переносимость исследования некоторыми пациентам	— некоторые заболевания верхних конечностей (атеросклероз артерий верхних конечностей, коарктация аорты, парезы/параличи, лимфостаз, заболевания кожи)
— оценка уровня АД в определенные периоды, в т.ч. ночью и в рабочее время		— геморрагический синдром
— определение суточного ритма		— неудобство для некоторых пациентов в рабочее время, когда в момент измерения АД необходимо приостановить работу
— оценка вариабельности АД в дневные и ночные часы		— возможное неудобство от прибора во время сна
— оценка эффективности антигипертензивной терапии		— ограниченная доступность метода
— обследование пациентов с резистентной к терапии АГ		
— выявление эпизодов гипотонии		

Примечание: АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, ГБХ — гипертония белого халата.

3.1.1. Показания и противопоказания к назначению

Показания [3, 4]:

- 1) Диагностика АГ;
- 2) Диагностика САГ и ГБХ, скрытой неэффективности АГТ и ГБХ на лечении (см. Раздел 4.4);
- 3) Точная оценка уровня АД при резистентной АГ;
- 4) Назначение пациентам с предикторами СНЛ АГ (см. Раздел 4.4) и высоким риском ССО;
- 5) Постуральная и постпрандиальная артериальная гипотония;
- 6) Значительный подъем уровня АД при физической нагрузке;
- 7) Существенная вариабельность клинического АД (значимые колебания показателей клинического АД в ходе одного или двух посещений врача);
- 8) Значительная вариабельность результатов ДМАД;
- 9) Артериальная гипотония, вызванная АГП (контроль АД у пациентов, принимающих АГТ);
- 10) Оценка абсолютной величины ночного АД и СНС АД, что актуально при апноэ сна, хронических заболеваниях почек, СД, вторичных гипертензиях и вегетативной дисфункции;
- 11) Повышение клинического АД или подозрение на преэклампсию у беременных.

Специфические показания к СМАД:

- 1) Выраженные расхождения между уровнем клинического АД и данными ДМАД;
- 2) Подозрение на ночную АГ или отсутствие ночного снижения АД, например, у больных с апноэ сна, хронической болезнью почек или СД;

3) Оценка суточного ритма АД;

4) Оценка ВАД.

Относительные противопоказания к проведению СМАД:

- 1) Фибрилляция предсердий, брадиаритмии;
- 2) Тромбоцитопения и другие нарушения гемостаза в период обострения;
- 3) Травмы верхних конечностей, исключающие компрессию;
- 4) Заболевания, сопровождающиеся тремором верхних конечностей (болезнь и синдром Паркинсона);
- 5) Лимфостаз, парез верхних конечностей;
- 6) Заболевания сосудов верхних конечностей;
- 7) Заболевания кожи (атопический дерматит, псориаз и др.);
- 8) Повреждение кожных покровов при проведении СМАД ранее вследствие сдавливания манжетой предплечья при правильном ее наложении и использовании оборудования (дерматит, петехии, гематомы).

Абсолютных противопоказаний к проведению СМАД нет. Основные характеристики метода СМАД и его ограничения представлены в таблице 1.

3.1.2. Требования к оборудованию

Для проведения исследования следует использовать валидированные поверенные автоматические устройства, манжеты надлежащего размера. Поверка оборудования проводится согласно указаниям производителя.

3.1.3. Правила проведения

Исследование желательно начинать в первой половине дня. Для успешного проведения СМАД важно подготовить пациента к исследованию, объяснив особенности мониторингования, обеспечить пациента инструкцией/памяткой о СМАД (Приложение 3) и дневником для регистрации событий, происходящих во время мониторингования (Приложение 4).

Размер манжеты для СМАД должен соответствовать охвату плеча. Манжета накладывается на нерабочую руку: у правой — на левую, у левой — на правую, но при разнице в уровне АД между руками >10 мм рт.ст. — на руку с большими значениями АД. Рекомендуется на дистальной трети плеча найти место наиболее выраженной пульсации *a. brachialis* и расположить над ней манжету так, чтобы метка "artery" или аналогичная ей совпала с найденной точкой.

Во время измерений пациенту рекомендуют соблюдать правильное положение руки (рука вытянута вдоль тела или лежит на подлокотнике, на кровати во время сна и расслаблена). Если измерение происходит во время ходьбы, пациенту советуют остановиться, выпрямить и расслабить руку, подождать окончания измерения. Программное обеспечение приборов для СМАД позволяет при неуспешном измерении проводить повторные в течение последующих 3-5 мин, о чем следует предупредить пациента.

В день проведения исследования пациенту рекомендуют сохранять свою обычную активность, однако интенсивные физические нагрузки и упражнения нецелесообразны. Важно строго запретить больному смотреть, а тем более записывать показания прибора, т.к. это провоцирует тревожную реакцию и тем самым искажает сведения об истинном уровне АД, нивелируя основное преимущество метода СМАД. Если у пациента во время СМАД возникает необходимость оценить уровень АД, рекомендуют провести измерение на свободной руке.

Перед сном пациенту можно разрешить положить монитор под подушку или рядом так, чтобы он не упал на пол (разумеется, не снимая манжеты). В дневнике обязательно регистрируется не только период сна, но и качество сна (хорошее, удовлетворительное, плохое).

3.1.4. Критерии качества результатов

Для подробного изучения характеристик суточного профиля АД необходимо, чтобы исследование удовлетворяло следующим критериям качества: продолжительность мониторингования не менее 23 ч, не менее 56 успешных измерений АД, отсутствие пробелов в записи измерений в течение более 1 ч [28]. Однако в рутинной практике для оценки усред-

ненных значений АД и СНС АД достаточно получить не менее 14 успешных измерений в дневные часы и 7 в ночные [29]. Если важна оценка ВАД, необходима регистрация не менее 50 успешных измерений за период мониторингования.

Рекомендуемый интервал между измерениями составляет 15-30 мин в дневное время и 30-60 мин ночью. Возможные варианты: 15 мин днем и 30 мин ночью; 20 мин днем и 60 мин ночью (однако в данном случае количество измерений в период сна может оказаться <7).

К критериям качественного СМАД относят также наличие заполненного дневника пациента.

3.1.5. Частота проведения СМАД

Частота проведения повторных СМАД зависит от степени ССР, тяжести АГ, выраженности патологических изменений суточного профиля АД, наличия необходимости контроля суточного профиля АД в процессе лечения, эффективности АГТ. У пациентов с высоким риском ССО частое проведение СМАД следует считать наиболее оправданным в целях строгого контроля АД. При низком риске ССО целесообразно более редкое мониторингование АД или переход к ДМАД.

При неконтролируемой АГ СМАД может выполняться каждые 2-3 мес. до достижения нормального 24-ч профиля АД. При контролируемой АГ можно проводить СМАД 1 раз в год [1].

Пациентам с тяжелой АГ и выраженным поражением органов-мишеней (ПОМ) на начальном этапе лечения проведение СМАД может потребоваться ежемесячно или более часто при смене комбинации АГП и/или их дозировок. У пациентов с мягкой АГ без ПОМ для оценки достигнутого эффекта АГТ или необходимости коррекции терапии проведение СМАД достаточно с интервалом в 6-12 мес., при наличии ПОМ, высоком риске ССО — через 6 мес. [30]. Повторное назначение СМАД возможно при резистентной к терапии АГ, эпизодах гипотонии. Для оценки эффективности АГТ при отсутствии ПОМ и низком риске ССО — через год.

При динамическом наблюдении, включающем СМАД, учитывают условия, в которых проводилось предыдущее и повторное исследования. Наиболее информативно сопоставление результатов, когда при повторном СМАД условия были похожими (режим дня пациента, уровень физической активности, качество сна).

3.2. Домашнее мониторингование артериального давления

В последние приблизительно 20 лет метод ДМАД получил широкое распространение в клинической практике. Полученные при ДМАД результаты являются важным дополнением к клиническому измерению АД как при диагностике АГ,

Преимущества и недостатки метода ДМАД [1]

Преимущества	Возможные ограничения
— самостоятельный контроль АД	— неправильное выполнение измерения АД пациентом
— менее выраженная тревожная реакция на измерение по сравнению с клиническими измерениями	— использование неточных приборов
— измерение АД в течение продолжительного времени (дни, недели, месяцы)	— невозможность контроля АД в ночные часы и в рабочее время
— контроль АД в тех случаях, когда проведение СМАД не представляется возможным	— склонность пациента к самостоятельному изменению лечения в зависимости от показателей АД
— диагностика специфических фенотипов АД: ГБХ, скрытая АГ, ГБХ на лечении и скрытая неэффективность лечения АГ (наиболее информативно СМАД)	— тревожная реакция на измерение у пациента
— экономичность, доступность	
— хорошая переносимость пациентами	
— возможно применение оборудования с дистанционной передачей данных врачу	

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГБХ — гипертензия белого халата, СМАД — суточное мониторирование артериального давления.

так и при контроле эффективности АГТ. ДМАД наилучшим образом подходит для длительного наблюдения за уровнем АД у большинства пациентов.

Результаты ДМАД представляют из себя усредненные значения измерений, выполненных в течение не менее 3-х (предпочтительнее 6-7) последовательных дней. Измерения (как минимум 2 с интервалом в 1-2 мин) следует выполнять валидированным и поверенным автоматическим прибором утром и вечером после 5 мин отдыха до приема пищи и лекарств.

Метаанализы проспективных исследований подтверждают, что прогностическое значение результатов ДМАД в отношении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности превосходит результаты клинических измерений [31].

3.2.1. Показания и противопоказания к проведению

Показания [1]:

- 1) длительный контроль АГТ, включая выявление СНЛ АГ (см. Раздел 4.4),
- 2) выявление ГБХ и САГ (см. Раздел 4.4),
- 3) постуральная и постпрандиальная гипотензия у пациентов, получающих или не получающих АГТ,
- 4) резистентная АГ,
- 5) чрезмерное повышение АД при физической нагрузке,
- 6) практически значимая вариабельность клинического АД (целесообразно отдать предпочтение СМАД).

ДМАД целесообразен у каждого пациента, получающего АГТ, т.к. в большинстве случаев помогает установить истинный уровень АД и объективно оценить результаты лечения. Особенно эффективно

"адресное" назначение пациентам с предикторами СНЛ АГ (см. Раздел 4.4) и высоким риском ССО.

Абсолютных противопоказаний к проведению ДМАД нет. Исключение составляют пациенты с тревожной реакцией на измерение АД при ДМАД и лица, склонные к самостоятельному изменению АГТ. Основные преимущества и недостатки метода отражены в таблице 2.

Отдельным преимуществом ДМАД является возможность использования современных технологий для передачи данных (телемониторинг АД/АГ, приложения для смартфонов и др.) [31, 32]. Особенности дистанционного наблюдения больных АГ отражены в соответствующих методических рекомендациях Минздрава России.

Для получения надежных и обладающих проспективным значением результатов ДМАД, сопоставимых по надежности со СМАД, необходимо выполнение целого ряда условий.

3.2.2. Требования к оборудованию

Для ДМАД следует использовать валидированные поверенные автоматические устройства с манжетой надлежащего размера. Отдают предпочтение приборам с плечевой манжетой. В настоящее время наиболее широко распространены тонометры, использующие осциллометрический метод, однако этот метод может быть неточен у пациентов с нарушениями ритма сердца.

Проводить поверку домашних тонометров следует согласно указанным в инструкции к оборудованию срокам. Как правило, это каждые два года или более, в зависимости от производителя. В некоторых инструкциях может быть указан не межпроверочный период, а максимальное число циклов измерения.

Таблица 3

Сравнительные характеристики основных методов измерения АД (по Parati G, et al. [34])

Характеристики	Клиническое АД	Автоматическое клиническое АД	СМАД	ДМАД
Примерное число измерений	2-3	3-6	50-100	10-30*
Зависимость результатов от оператора	да	нет	нет	да
Воспроизводимость	ограниченная	лучше, чем при клиническом АД	хорошая	хорошая
Влияние ЭБХ	да	нет	нет	возможно
Обучение пациента	нет	нет	в ограниченном объеме	обязательно
Переносимость метода пациентами	хорошая	хорошая	иногда плохая	обычно хорошая
Вовлеченность пациента и его приверженность к измерениям	нет	нет	нет	да
Измерение ночного АД	нет	нет	да	нет [†]
Прогностическая значимость	доказана в многочисленных исследованиях	недостаточно сведений	наиболее сильная	превосходит клинические измерения
Пороговые значения для диагностики АГ в мм рт.ст.	140 и/или 90	130-135 и/или 85	за 24 ч: 130 и/или 80, день: 135 и/или 85, ночь: 120 и/или 70	135 и/или 85
Контроль лечения	на визите	на визите	хорошая оценка 24-ч эффекта	эффективен для долгосрочного мониторинга, дает некоторые представления о 24-ч эффектах АГТ
Стоимость	низкая	—	высокая	относительно низкая

Примечание: * — стандартный протокол мониторинга за несколько дней, [†] — некоторые модели позволяют осуществлять ночные измерения. АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, ДМАД — домашнее мониторирование артериального давления, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ЭБХ — эффект белого халата.

Для получения наиболее точных результатов ДМАД представляется целесообразной ежегодная поверка домашнего тонометра и в случаях обоснованных сомнений относительно точности измерения АД.

3.2.3. Правила проведения

При первом измерении АД прибором для ДМАД измерение должно проводиться на обеих руках. У пациентов с постоянной разницей показателей АД на двух руках >10 мм рт.ст. по уровню САД и >5 мм рт.ст. по уровню ДАД выбирают руку с более высокими значениями АД. В дальнейшем ДМАД проводят только на выбранной руке с двукратными измерениями АД утром и вечером на протяжении нескольких последовательных дней. Подробное следование правилам ДМАД позволяет повысить точность измерения АД и получить более надежные результаты.

Схема проведения ДМАД согласно Рекомендациям по измерению АД Европейского общества АГ 2021г [1]:

- 1) измерение АД проводить в течение 7 дней (минимум 3 дня),
- 2) проводить измерения в утренние и вечерние часы до приема лекарственных препаратов и пищи,

3) осуществлять два последовательных измерения АД,

4) повторять измерения 1 или 2 раза в нед. или минимум в мес.

Полученные данные пациент вносит в дневник ДМАД (Приложение 5), если не используется оборудование с функцией памяти и возможностью передачи данных врачу.

В настоящее время ДМАД зачастую проводится пациентами по собственной инициативе. Следует информировать таких пациентов о правилах проведения ДМАД для получения более точных сведений об уровне АД.

3.2.4. Критерии качества результатов

Если при выполнении 2-х последовательных измерений АД отмечается расхождение результатов >10 мм по уровню САД и >5 мм по уровню ДАД, то проводятся дополнительные измерения до получения сопоставимых результатов с разницей между значениями АД в пределах 5 мм рт.ст. При этом >4 раз измерения АД в одну "сессию" ДМАД делать не рекомендуется и, если совпадающие значения АД получить не удастся, измерения осуществляют в следующую "сессию", а интервалы

Классификация уровней АД [2, 4]

	Систолическое АД, мм рт.ст.		Диастолическое АД, мм рт.ст.
Оптимальное	<120	и	<80
Нормальное	120-129	и/или	80-84
Высокое нормальное	130-139	и/или	85-89
АГ 1 степени	140-159	и/или	90-99
АГ 2 степени	160-179	и/или	100-109
АГ 3 степени	≥180	и/или	≥110
Изолированная САГ	≥140	и	<90

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, САГ — скрытая артериальная гипертензия.

между измерениями делают не менее 2 мин. Данные первого измерения рекомендуется исключать из анализа [33].

3.2.5. Частота проведения ДМАД

На начальном этапе диагностики АГ измерения проводят в течение 7 дней подряд с предоставлением сведений врачу для уточнения диагноза и определения объема профилактических мероприятий, включая оценку потребности в АГТ.

После назначения АГТ или ее коррекции для оценки эффективности лечения ДМАД рекомендуют проводить в течение 2 нед. Измерения осуществляют до еды и до приема препаратов. У пациентов с контролируемой АГ достаточно проводить измерения утром и вечером, при плохо контролируемой АГ измерения целесообразно проводить чаще [33].

3.3. Заключение к разделу

Клиническое измерение АД, СМАД и ДМАД, автоматическое измерение клинического АД являются важными методами для диагностики и контроля лечения АГ, оценки прогноза ССО и, что весьма важно, — взаимодополняющими. Каждый метод имеет определенные преимущества и ограничения, должен использоваться при наличии показаний. Сочетание анализа данных клинических и амбулаторных измерений АД позволяет определить фенотип АД (см. Раздел 4.4), лучше оценить риск ССО и потребность в профилактических вмешательствах. В таблице 3 представлена сравнительная характеристика 4-х методов измерения АД.

4. Анализ результатов измерений артериального давления

В анализ вносят данные тех измерений АД, которые были выполнены с помощью поверенного оборудования и при соблюдении правил того или иного типа измерения. Важно напомнить, что пороговые значения клинических измерений, показателей СМАД и ДМАД для классификации уровня

АД отличаются, а для автоматического офисного измерения продолжают уточняться (таблица 3).

4.1. Клиническое измерение

Результаты клинического измерения АД оценивают на соответствие верхним и нижним пороговым значениям, указанным в актуальных клинических рекомендациях. Современная отечественная классификация уровней АД представлена в таблице 4. Если значения САД и ДАД относятся к разным уровням, то уровень АД классифицируют по наибольшему значению.

На каждом визите оценивают не только уровень клинического АД в текущий момент, но и сопоставляют его с ранее зарегистрированными показателями. Кроме того, для правильной оценки статуса АД, определения дальнейшей тактики ведения пациента, особенно при наличии специфических жалоб или факторов риска ССЗ, а также у пациентов, получающих АГТ, необходима оценка показателей клинического АД совместно с результатами СМАД и/или ДМАД (см. Раздел 4.4).

Обычно для рутинной клинической практики такой оценки клинического АД достаточно. В некоторых ситуациях, а также для медицинских научных исследований анализируют ПАД (разность между САД и ДАД), показатели внутривизитной и межвизитной ВАД.

4.2. Суточное мониторирование артериального давления

Для качественной оценки исследования необходимо внесение в протокол информации о проводимой терапии (наличие или отсутствие терапии, время приема препаратов), об уровне клинического АД (перед установкой монитора), заболевании/заболеваниях пациента (АГ, тиреотоксикоз, гиперкортицизм, заболевание почек и т.д.). В дневнике СМАД должны присутствовать сведения о самочувствии пациента во время СМАД (симптомах), физических и эмоциональных нагрузках, переносимости исследования в дневные и ночные часы

Таблица 5
Классификация основных показателей СМАД

Группы основных показателей СМАД	Отдельные показатели группы
1. Усредненные величины АД, в т.ч. пульсовое АД	
2. Показатели нагрузки давлением:	2.1. Индекс времени 2.2. Индекс измерений 2.3. Индекс площади
3. Индексы variability АД	3.1. SD 3.2. Другие показатели, в т.ч. учитывающие последовательность измерений
4. Показатели суточного ритма АД	4.1. СНС АД 4.2. Амплитудные и фазные характеристики
5. Индексы ранних утренних часов	5.1. Абсолютные показатели (ВУП) 5.2. Относительные показатели (СУП и другие)
6. Максимальные и минимальные уровни АД	
7. Индексы гипотонии	7.1. Индекс времени гипотонии 7.2. Индекс площади гипотонии
8. Показатели равномерности антигипертензивного эффекта*	8.1. ИС 8.2. Величины КЭ и ПЭ 8.3. Коэффициент КЭ/ПЭ

Примечание: * — для расчета необходимы данные двух СМАД: исходного и результирующего. АД — артериальное давление, ВУП — величина утреннего подъема, ИС — индекс сглаживания, КЭ — величина конечного эффекта, ПЭ — величина "пикового" эффекта, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СНС АД — степень ночного снижения артериального давления, СУП — скорость утреннего подъема.

(хорошая, удовлетворительная, плохая), качестве сна (хорошее, удовлетворительное, плохое). Если переносимость исследования плохая, наиболее вероятно, что результаты СМАД не будут отражать истинный уровень АД.

4.2.1. Основные показатели

При анализе результатов СМАД оценивают прежде всего усредненные величины, СНС и фенотип АД. Возможен также анализ большого числа дополнительных параметров, включающих >500 характеристик суточного профиля. Их классификация для СМАД представлена в таблице 5. В рутинной практике целесообразно использовать усредненные значения САД, ДАД, среднего ПАД и ЧСС за сутки, день и ночной период. При этом 24-ч АД является важнейшим интегральным показателем СМАД.

Возможно применение следующих интервалов для оценки *усредненного АД*: утренние часы — 06.00-07.59, дневные — 08.00-16.59, вечерние —

17.00-21.59, ночные — 22.00-05.59. Другой вариант: день — 07.00-22.59, ночь — 23.00-06.59. Однако при индивидуальном анализе данных СМАД целесообразно оценивать фактический период ночного сна у конкретного пациента, который зачастую может отличаться от указанных выше. При неудовлетворительном качестве сна использование установленных пороговых критериев для ночного АД нецелесообразно.

Амбулаторное ПАД (САД-ДАД, мм рт.ст.) является прогностически важным фактором, ассоциированным с риском развития ССО, а также косвенным показателем артериальной жесткости. Его определение при помощи метода СМАД имеет ряд преимуществ: отсутствует влияние тревожной реакции на уровень ПАД, большая прогностическая значимость и информативность.

Амбулаторное ПАД позволяет точнее стратифицировать риск. На основании результатов анализа базы данных RIUMA Verdecchia P (2000) была предложена схема стратификации риска, учитывающая амбулаторное ПАД [35]. Указанный в ней норматив 53 мм рт.ст. соответствует верхней квартили распределения 24-ч ПАД (ему приблизительно соответствует значение клинического ПАД 65 мм рт.ст.).

4.2.2. Показатели суточного ритма АД

Основным показателем суточного ритма АД является СНС АД — отношение величины ночного снижения к уровню дневного АД, выраженная в процентах: $(\text{АДд}-\text{АДн})/\text{АДд} \times 100\%$. Показатель рассчитывается отдельно для САД и ДАД. В настоящее время в зависимости от СНС АД пациентов классифицируют на 2 основные группы: *dipper*, если СНС АД $\geq 10\%$, *non-dipper* при СНС АД $< 10\%$ [1].

Факторы, ассоциированные с недостаточным снижением АД ночью [36]:

- нарушения сна,
- обструктивное апноэ сна,
- ожирение,
- избыточное потребление соли,
- вегетативная дисфункция,
- ортостатическая гипотония,
- диабетическая нефропатия,
- пожилой возраст.

Недостаточная СНС АД характерна для вторичных гипертензий (при тиреотоксикозе, первичном альдостеронизме, болезни и синдроме Иценко-Кушинга, СД, феохромоцитоме), реноваскулярной АГ, хронической почечной недостаточности, АГ с осложненным течением беременности и ночных апноэ. Для пациентов с повышенным ночью относительно дневного уровнем АД (ранее их классифицировали как *найтпикеров*) характерен высокий риск инфаркта миокарда и мозгового ин-

Таблица 6

Целевые уровни АД при проведении АГТ для разных групп пациентов (ESH 2018)

Возраст	АГ	Клиническое САД, мм рт.ст.				Клиническое ДАД, мм рт.ст.
		+СД	+ХБП	+ИБС	+МИ/ТИА	
18-65 лет	130, до 120, если переносимо	130, до 120, если переносимо	<140, до 130, если переносимо	130, до 120, если переносимо	130, до 120, если переносимо	70-79
65-79 лет	130-139, если переносимо	130-139, если переносимо	130-139, если переносимо	130-139, если переносимо	130-139, если переносимо	70-79
≥80 лет	130-139, если переносимо	130-139, если переносимо	130-139, если переносимо	130-139, если переносимо	130-139, если переносимо	70-79
Клиническое ДАД, мм рт.ст.	70-79	70-79	70-79	70-79	70-79	—

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, МИ — мозговой инсульт, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХБП — хроническая болезнь почек.

сульта [37-39]. Необходимо подчеркнуть, что малые величины СНС АД не являются обязательным признаком этих заболеваний, т.к. снижение СНС АД характерно для тяжелого течения АГ любой этиологии.

4.2.3. Другие параметры

ВАД — множественные отклонения от систематического тренда АД, описываемые, как правило, на основании SD, с помощью специальных формул (мм рт.ст.). Показатели АД могут характеризоваться значительными колебаниями, создающими дополнительный гемодинамический стресс для сердечно-сосудистой системы, способствуя увеличению риска ПОМ. Учет этих показателей в ведении больного АГ имеет важное клиническое значение, т.к. **повышенная ВАД ассоциирована с неблагоприятным исходом**. Повышенной вариабельности способствуют внешние (психоэмоциональные и физические нагрузки) и внутренние факторы (активация симпатoadренальной системы, нарушения барорефлекторного контроля, уменьшение эндотелий зависимой вазодилатации).

В отечественной литературе указаны примерные нормальные значения показателей вариабельности для САД 15 и 15 мм рт.ст., для ДАД 14 и 12 мм рт.ст. днем и ночью, соответственно [28].

ВУП и СУП

ВУП — разница максимального утреннего и минимального ночного АД (мм рт.ст.). СУП — отношение ВУП к временному интервалу между максимальным утренним и минимальным ночным АД (мм рт.ст./ч).

Оценка уровня АД в ранние утренние часы — важная задача СМАД. В этот период времени происходит наибольшее число инфарктов миокарда и мозговых инсультов, злокачественных аритмий, которые могут стать причиной внезапной смерти у больных АГ даже при отсутствии признаков ише-

мической болезни сердца [40-42]. ВУП АД у лиц с АГ по сравнению со здоровыми людьми значительно повышена и ассоциирована с активацией тромбоцитов, что в совокупности с другими факторами (снижение фибринолиза, повышение тонуса сосудов, активация симпатoadренальной системы) увеличивает риск возникновения ССО [43, 44]. Основной проблемой практического использования показателей ВУП и СУП пока остается отсутствие общепринятых нормативов, способов расчета и методических подходов к интерпретации параметров, которые продолжают уточняться. Величина ВУП взаимосвязана с уровнем ночного АД [27].

Максимальные и минимальные значения АД. Максимальные значения АД при СМАД могут служить дополнительным ориентиром при оценке эффективности АГТ [27]. Оценка минимальных уровней АД при СМАД позволяет с большой точностью выявить и оценить выраженность эпизодов гипотонии. Для количественной оценки гипотонии предложены нижние границы нормы для усредненных величин амбулаторного АД (таблица 7). Однако при анализе эпизодов гипотонии нормативы играют второстепенную роль, более важное значение имеют субъективное самочувствие больного и клиническая картина в целом.

При наличии у пациента фибрилляции предсердий целесообразна интерпретация только средних величин АД за день, ночь и сутки. Анализ эпизодических повышений или снижений АД возможен только с помощью бифункциональных приборов (мониторирование АД и электрокардиограммы) с двумя методами измерения АД и фиксацией в памяти прибора первичных информативных сигналов. Однако даже в этом случае необходим экспертный анализ данных для определения надежности измерений АД в каждом значимом эпизоде его значений. Для исключения пропусков регистра-

Нижние границы нормы при СМАД

Автор	Отдельные измерения (мм рт.ст.)		Усредненные величины (мм рт.ст.)	
	День	Ночь	День	Ночь
O'Brien E, et al. (1991)	100/65	90/50	Мужчины моложе 50 лет	
			108/65	90/48
Staessen J, et al. (1996)	—	—	Мужчины старше 50 лет	
			108/68	87/50
Кобалава Ж. Д. и др. (2004)	90/60	80/50	—	—

ции эпизодов гипотонии целесообразно применять функцию монитора "запуск внеочередного измерения АД" при выявлении тахи- или брадисистолии. Пациентам с нарушениями ритма сердца, в т.ч. с фибрилляцией предсердий, целесообразно проведение СМАД даже при удовлетворительных показателях клинического АД, поскольку у них могут наблюдаться не только эпизоды гипотонии, но и ночная АГ, требующая вмешательств [45].

В рутинной практике также возможна оценка почасовых показателей АД с сопоставлением существенных отклонений с активностью пациента и наличием изменений в самочувствии, с приемом лекарств.

4.3. Домашнее мониторирование артериального давления

Результаты, полученные в первый день измерения, исключают из анализа. Данные за все последующие дни оценивают как усредненные значения САД и ДАД (суммируют результаты каждого измерения и делят на число этих измерений). Величина порогового уровня для усредненного значения АД (7-20 измерений в течение нескольких дней) совпадает с нормативом для дневных значений СМАД (135 и 85 мм рт.ст.).

4.4. Совместный анализ клинических и амбулаторных показателей артериального давления (фенотипы артериального давления)

Фенотипом АД называют особенности характеристик АД, в т.ч. выявляемые с помощью различных методов измерения. Возможно выделение множества фенотипов АД (например, систолическая или диастолическая АГ, гипотония, повышенная ВАД, non-dipper и др.). В данном разделе рассматриваются те основные фенотипы АД, которые можно выявить при совместном использовании клинических и амбулаторных (СМАД или ДМАД) методов измерения.

При таком подходе выделяют 4 фенотипа [27, 46, 47]:

— нормотония (normotension; АД по данным обоих методов в пределах пороговых значений),

— стабильная/устойчивая АГ или истинная гипертония (sustained hypertension; АД повышено по данным обоих методов),

— ГБХ (white coat hypertension; клиническое АД выше порогового уровня, но амбулаторное АД в пределах пороговых значений),

— скрытая/маскированная АГ (masked hypertension; клиническое АД в пределах пороговых значений, повышено только амбулаторное АД).

Такие наименования фенотипов АД используют у пациентов, не получающих АГТ. У пациентов, получающих регулярную АГТ, аналогичные фенотипы обозначают следующим образом:

— эффективная АГТ или нормотония на АГТ/лечении,

— неэффективная АГТ или неконтролируемая терапией АГ,

— ГБХ на лечении,

— СНЛ АГ или АГТ.

Определение фенотипа АД имеет важное практическое значение, т.к. позволяет точнее оценить ССР и определить тактику ведения пациента. В случае с ГБХ использование амбулаторных измерений АД позволяет избежать необоснованного назначения некоторым пациентам АГТ. При САГ амбулаторные измерения, наоборот, позволяют выявить АГ и повышенный риск ССО, усилить их профилактику [46, 48-50]. У пациентов с ГБХ обычно наблюдается тревожная реакция на измерение АД, более выраженные волнение/напряженность на приеме у врача (порой без заметных внешних признаков). Как правило, пациентам с ГБХ, если не оценено амбулаторное АД, устанавливают диагноз АГ, назначают АГТ, но в процессе наблюдения может выясниться, что некоторые из таких пациентов не имеют ПОМ и не нуждаются в АГТ [46, 51]. По данным популяционных исследований распространенность ГБХ составляет в среднем 15-25% [1] и может достигать даже 46% от всех больных АГ [52] независимо от метода определения амбулаторно-

го АД. Распространенность ГБХ увеличивается в старших возрастных группах.

С ГБХ ассоциированы:

- более старший возраст,
- женский пол,
- отсутствие курения,
- АГ I степени,
- недавно выявленная АГ,
- ограниченное число измерений клинического

го АД,

- нормальная масса миокарда левого желудочка,
- отсутствие других признаков ПОМ [53].

В отношении прогноза у пациентов с ГБХ крупные исследования демонстрируют разные данные. Например, было показано, что ССР у лиц с ГБХ аналогичен риску пациентов с нормотонией и ниже по сравнению с пациентами со стабильной АГ, в т.ч. при наличии СД [52, 54]. Однако другие работы свидетельствуют, что риск ССО и летального исхода у пациентов с ГБХ без АГТ при многолетнем наблюдении выше, чем при нормотонии [55, 56]. При этом известно, что у пациентов с ГБХ на лечении прогноз может быть благоприятным и аналогичным прогнозу пациентов, получающих эффективную АГТ [56]. Распространенность ГБХ на лечении по данным исследований различна и составляет ~16% [54, 55].

В настоящее время всем пациентам с ГБХ рекомендуется немедикаментозная профилактика АГ, а при наличии признаков ПОМ — назначение АГТ [4].

Основными определениями САГ в настоящее время являются [53, 57, 58]:

- дневное АД по данным СМАД ≥ 135 и/или 85 мм рт.ст.,
- среднесуточное АД по данным СМАД ≥ 130 и/или 80 мм рт.ст.,
- ночное АД по данным СМАД ≥ 120 и/или 70 мм рт.ст.,
- усредненные значения АД при ДМАД ≥ 135 и/или 85 мм рт.ст. В каждом случае, разумеется, клиническое АД находится в пределах пороговых значений. В некоторых работах иногда отдельно выделяют утреннюю САГ [59].

Распространенность САГ в популяциях составляет 9–23% и зависит от особенностей обследуемой выборки, характера исследования [1]. Частота СНЛ АГ существенно выше — 31,1% (95% доверительный интервал: 30,4–31,8%) [60], может достигать и >40% [61, 62].

Факторы, взаимосвязанные со САГ [3]: относительно молодой возраст, мужской пол, курение, употребление алкоголя, низкая физическая активность, стресс, ожирение, СД, хроническая болезнь почек,отягощенная наследственность по АГ, АД в ортостазе, высокий риск ССО. В таких случаях целесообразно проводить СМАД.

У пациентов со САГ по сравнению с пациентами с нормотонией повышен риск смерти, мозгового инсульта, инфаркта миокарда [3, 48, 63, 64]. Результаты крупных исследований показывают, что ССО при САГ возникают примерно в 2 раза чаще, чем при нормотонии, примерно с такой же частотой, как при стабильной АГ [52, 55, 64–67]. Аналогичный риск ССО и летального исхода отмечается при СНЛ АГ [56]. Предикторами данного фенотипа АД и показаниями к СМАД являются СД, хроническая болезнь почек, высокий риск ССО [3].

5. Формулировка заключений

5.1. Диагностика артериальной гипертензии

При использовании только клинических измерений АД диагностика АГ возможна в случае регистрации повышенных значений АД не менее, чем на двух разных визитах. При этом на каждом из визитов должны соблюдаться правила измерения клинического АД (см. Раздел 1.2) [3, 4]. Однако при диагностике АГ только на основании результатов клинических измерений следует помнить, что отсутствие сведений об уровне амбулаторного АД может привести к необоснованному при отсутствии ПОМ назначению АГТ тем пациентам, у которых амбулаторное АД не превышает пороговые значения, т.е. пациентам с фенотипом ГБХ. Проведение оценки амбулаторного АД при повышенном клиническом АД особенно показано пациентам, имеющим факторы, ассоциированные с ГБХ (см. Раздел 4.4).

При учете лишь клинических измерений АД следует также помнить, что примерно у 10–13% пациентов может быть пропущена САГ, характеризующаяся высоким риском ССО [65, 67]. Всем пациентам с клиническим АД в пределах пороговых уровней, но с наличием факторов, ассоциированных со САГ, показано проведение СМАД и/или ДМАД [4].

Диагноз АГ может быть установлен и при повышенном относительно соответствующих пороговых значений уровне амбулаторного АД по данным СМАД или ДМАД [4] (таблица 3). Приоритетным методом оценки амбулаторного АД для диагностики АГ считают СМАД (при удовлетворительной переносимости метода). Если сведения об исходном уровне клинического АД (до начала немедикаментозной профилактики АГ и АГТ) отсутствуют, то объективно оценить эффективность профилактических вмешательств и динамику АД в дальнейшем можно лишь с помощью метода, на основании которого установлен диагноз АГ.

Следует отметить, что на точность диагностики АГ может влиять сезонный фактор. Например, известно, что для значительного количества пациентов характерен более высокий уровень АД зимой [68].

Наиболее точно диагноз АГ, как и фенотип АД, можно установить лишь при совместном использовании результатов клинических измерений АД и данных СМАД и/или ДМАД. Представляется целесообразным указание фенотипа АД при формулировке заключения.

При формулировке диагноза указывают стадию заболевания (оценив наличие ПОМ, ССО, ассоциированных с АГ клинических состояний) и степень повышения АД (таблица 4), риск ССО, а также ПОМ, ассоциированные клинические состояния и целевой уровень АД (см. таблицу 6) [4]. Назначения по медикаментозной и немедикаментозной профилактике АГ формулируют с учетом актуальных клинических рекомендаций по АГ.

5.2. Оценка эффективности антигипертензивной терапии

Пациенты с АГ, которым была назначена АГТ или проведена ее коррекция, должны приходить на плановые визиты к врачу каждый месяц до достижения целевого уровня АД [3, 4]. Эффективной считают ту АГТ и немедикаментозную профилактику АГ, которые обеспечивают поддержание целевого или оптимального уровня как клинического, так и амбулаторного АД. Целевые уровни АД представлены в таблице 6. Пациентам, достигшим при помощи АГТ и немедикаментозных мер профилактики АГ целевого уровня клинического АД, рекомендуется оценить факторы, ассоциированные со САГ (см. Раздел 4.4). При наличии одного из них проводят СМАД и/или ДМАД. Другие показания для применения амбулаторных методов измерения АД представлены в Разделах 3.1.1 и 3.2.1.

В зависимости от соотношения уровня клинического и амбулаторного АД относительно целевого порогового значения определяют фенотип АД у пациента, получающего АГТ (см. Раздел 4.4). Представляется целесообразным внесение сведений о фенотипе АД в заключение об эффективности АГТ. Контроль за достижением и удержанием целевых показателей АД у пациентов со САГ и скрытой неэффективностью АГТ, ГБХ обязательно осуществляют с помощью амбулаторных методов измерения АД (СМАД и/или ДМАД). При СНЛ АГ это позволяет своевременно осуществлять усиление немедикаментозной и медикаментозной профилактики АГ, при ГБХ как таковой и ГБХ на лечении — избежать избыточности АГТ и эпизодов гипотонии.

Пациентам с АГ для оценки эффективности проводимой АГТ рекомендуется проведение ДМАД и ведение дневников с указанием доз принимаемых препаратов и уровня АД [3, 4]. Отметим, что эффективность АГТ может изменяться в зависимости от сезонного фактора. В таких случаях коррекция АГТ возможна при условии под-

тверждения отклонения уровня АД от целевых значений с помощью методически верно выполненных измерений.

При стабильном течении АГ приемлемой альтернативой визитам в медицинское учреждение могут быть домашние измерения АД, включая дистанционную оценку данных ДМАД врачом с помощью телемедицинских технологий [32, 69, 70].

Формулировку диагноза у пациентов, получающих регулярную АГТ, осуществляют так же, как при установлении диагноза АГ (см. Раздел 5.1), включая характеристику — является ли АГ контролируемой. Контролируемой АГ следует считать, если показатели и клинического, и амбулаторного АД на фоне лечения находятся в пределах целевых значений.

5.3. Диагностика гипотонии

Артериальная гипотония — снижение АД на $\geq 20\%$ от нормальных значений или уровень САД < 90 мм рт.ст. и ДАД < 60 мм рт.ст. [71, 72]. Однако при оценке ДАД необходимо учитывать вероятное увеличение жесткости артерий в старших возрастных группах и, соответственно, вероятность более низких значений ДАД. Пониженное АД в ряде случаев может быть индивидуальной физиологической нормой и не сопровождаться клиническими проявлениями и патологическими изменениями. При наличии клинических симптомов, снижении качества жизни, уменьшении повседневной и профессиональной активности артериальная гипотония расценивается как патологическая, поскольку может быть причиной серьезных заболеваний сердечно-сосудистой, нервной и других систем организма.

Классификация артериальной гипотонии:

1. Идиопатическая гипотензия. Чаще наблюдается у лиц молодого возраста, в 2 раза чаще у женщин. Диагностическим критерием при СМАД считаются среднесуточные значения АД $< 97/57$ мм рт.ст., среднедневные значения $< 101/61$ мм рт.ст., средненочные — $< 86/48$ мм рт.ст. (по данным Staessen J, 1991), другие пороговые значения представлены в таблице 7.

2. Ортостатическая гипотензия: снижение САД на ≥ 20 мм рт.ст. и ДАД на ≥ 10 мм рт.ст. непосредственно после перехода из горизонтального положения в вертикальное (изредка и при вставании со стула), сохраняющееся в течение 1-3 мин (подробно описано в Разделе "Клинические измерения АД").

3. Гипотензия, вызванная лекарственными средствами: нейролептики, трициклические антидепрессанты, противопаркинсонические препараты, симпатолитики, α -адреноблокаторы, местные анестетики (Приложение 7).

4. Постпрандиальная гипотензия — феномен снижения АД после приема пищи. Для выявления

необходимо сопоставление величины САД до и после еды в любом из следующих случаев (Jansen R, et al., 1995): 1) если в течение 2 ч после еды САД снижается на ≥ 20 мм рт.ст. от исходного уровня; 2) САД оказывается < 90 мм рт.ст., а исходно превышало 100 мм рт.ст.; 3) если постпрандиальное снижение АД сопровождается субъективной симптоматикой независимо от величины его изменений. Постпрандиальная гипотензия наиболее часто встречается у пациентов 65-80 лет, при эссенциальной АГ и артериальной гипотонии, СД, органическом поражении центральной нервной системы (инсульт, болезни Паркинсона и Альцгеймера), хронической почечной недостаточности. Клинически проявляется слабостью, сонливостью, головокружением, тахикардией, приступами стенокардии, динамическим нарушением мозгового кровообращения, у части пациентов наблюдаются синкопальные состояния, некоторые пациенты испытывают страх перед очередным приёмом пищи. Было установлено, что частые и значимые постпрандиальные снижения АД создают риск возникновения органического повреждения ткани мозга, коронарных эпизодов и общей смертности. В настоящее время установлено, что риск развития ССО и смерти значителен как при чрезмерно высоких, так и при низких значениях АД [4].

Литература/References

1. Stergiou GS, 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(7):1293-302. doi:10.1097/HJH.0000000000002843.
2. Stergiou GS, Alpert B, Mieke S, et al. A Universal Standard for the Validation of Blood Pressure Measuring Devices: Association for the Advancement of Medical Instrumentation/European Society of Hypertension/International Organization for Standardization (AAMI/ESH/ISO) Collaboration Statement. *Hypertension.* 2018;71(3):368-74. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10237.
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36(10):1953-2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940.
4. 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 гипертония у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
5. Clark CE, Taylor RS, Shore AC, et al. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2012;379(9819):905-14. doi:10.1016/S0140-6736(11)61710-8.
6. Julius S, Palatini P, Kjeldsen SE, et al. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 2012;109(5):685-92. doi:10.1016/j.amjcard.2011.10.025.
7. Zhao J, Han Z, Zhang X, et al. A cross-sectional study on upright heart rate and BP changing characteristics: basic data for establishing diagnosis of postural orthostatic tachycardia syndrome and orthostatic hypertension. *BMJ Open.* 2015;5(6):e007356. doi:10.1136/bmjopen-2014-007356.
8. Kushakovskiy MS. Hypertension (essential hypertension): causes, mechanisms, clinic, treatment. 4th ed., reprint. and additional St. Petersburg: Sotis, 1995. 312 p. (In Russ.) Кушаковский М. С. Гипертоническая болезнь (эссенциальная гипертония): причины, механизмы, клиника, лечение. 4-е изд., перераб. и доп. СПб.: Сотис, 1995. 312 с. ISBN: 5-85-503-091-1.
9. Nilsson D, Sutton R, Tas W, et al. Orthostatic changes in hemodynamics and cardiovascular biomarkers in dysautonomic patients. *PLoS One.* 2015;10(6):e0128962. doi:10.1371/journal.pone.0128962.
10. Smirnova MI, Gorbunov VM, Koshelyaevskaya YN, et al. Characteristics of Patients with Reproducible Masked Hypertension and its Diagnosis Approach. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2019;15(6):789-94. (In Russ.) Смирнова М. И., Горбунов В. М., Кошеляевская Я. Н. и др. Характеристики больных с воспроизводимой скрытой артериальной гипертонией и подход к ее диагностике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2019;15(6):789-94. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-6-789-794.
11. Smirnova MI, Gorbunov VM, Boytsov SA, et al. Blood pressure phenotypes in treated hypertensive patients in summer and winter: focus on masked uncontrolled hypertension. Part 2. The main markers. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(6):736-45. (In Russ.) Смирнова М. И., Горбунов В. М.,

5. Гипотензия неутонченная.

С клинической точки зрения артериальную гипотонию следует классифицировать на острую и хроническую [22, 73]. Хроническая гипотония, в свою очередь, делится на физиологическую и патологическую [74]. Хроническая гипотония чаще встречается у пациентов молодого возраста. В более старших возрастных группах артериальная гипотония может свидетельствовать о заболеваниях сердечно-сосудистой системы [75].

СМАД является весьма информативным методом для диагностики гипотонии, включая ассоциированную с избыточным эффектом АГП. В таблице 7 представлены нижние пороговые значения амбулаторного АД.

Заключение

Совместное применение клинических и амбулаторных методов измерения АД позволяет наиболее точно диагностировать АГ, гипотонию, оценивать эффективность и безопасность АГТ. При формулировке заключений по результатам СМАД или ДМАД рекомендуется указывать фенотип АД. Для этого необходимо тщательное выполнение клинических измерений в соответствии с указанными правилами.

- Бойцов С. А. и др. Фенотипы артериального давления в летний и зимний период у больных артериальной гипертензией: внимание на скрытую неэффективность антигипертензивной терапии. Часть 2. Основные маркеры. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(6):736-45. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-6-736-745.
12. Tabara Y, Igase M, Miki T, et al. J-SHIPP study group. Orthostatic hypertension as a predisposing factor for masked hypertension: the J-SHIPP study. *Hypertens Res.* 2016;39(9):664-9. doi:10.1038/hr.2016.43.
 13. Verwoert GC, Mattace-Raso FU, Hofman A, et al. Orthostatic hypotension and risk of cardiovascular disease in elderly people: the Rotterdam study. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(10):1816-20. doi:10.1111/j.1532-5415.2008.01946.x.
 14. Fedorowski A, Hedblad B, Melander O. Early postural blood pressure response and cause-specific mortality among middle-aged adults. *Eur J Epidemiol.* 2011;26(7):537-46. doi:10.1007/s10654-011-9578-1.
 15. Franceschini N, Rose KM, Astor BC, et al. Orthostatic hypotension and incident chronic kidney disease: the atherosclerosis risk in communities study. *Hypertension.* 2010;56(6):1054-9. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.156380.
 16. Kario K, Eguchi K, Nakagawa Y, et al. Relationship between extreme dippers and orthostatic hypertension in elderly hypertensive patients. *Hypertension* 1998;31:77-82. doi:10.1161/01.hyp.31.1.77.
 17. Jordan J, Ricci F, Hoffmann F, et al. Orthostatic Hypertension: Critical Appraisal of an Overlooked Condition. *Hypertension.* 2020;75(5):1151-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14340.
 18. Wijkman M, Länne T, Östgren CJ, et al. Diastolic orthostatic hypertension and cardiovascular prognosis in type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15:83. doi:10.1186/s12933-016-0399-0.
 19. Brignole M, Moya A, De Lange FJ, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J.* 2018;39(21):1883-948. doi:10.1093/eurheartj/ehy037.
 20. Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, et al. Clinical recommendations "Senile asthenia". *Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2020;(1):11-46. (In Russ.) Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Рунихина Н. К. и др. Клинические рекомендации "Старческая астения". *Российский журнал гериатрической медицины.* 2020;(1):11-46. doi:10.37586/2686-8636-1-2020-11-46.
 21. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. *Neurology.* 1996;46(5):1470. doi:10.1212/wnl.46.5.1470.
 22. Gupta V, Lipsitz LA. Orthostatic hypotension in the elderly: diagnosis and treatment. *Am. J. Med.* 2007;120(10):841-7. doi:10.1016/j.amjmed.2007.02.023.
 23. Magkas N, Tsioufis C, Thomopoulos C, et al. Orthostatic hypertension: From pathophysiology to clinical applications and therapeutic considerations. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2019;21(3):426-33. doi:10.1111/jch.13491.
 24. Kario K. Orthostatic hypertension — a new haemodynamic cardiovascular risk factor. *Nat Rev Nephrol.* 2013;9(12):726-38. doi:10.1038/nrneph.2013.224.
 25. Nibouche-Hattab WN, Lanarsi N, Zeraoula F, et al. Orthostatic hypertension in normotensive type 2 diabetics: What characteristics? *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 2017;66(3):159-64. doi:10.1016/j.ancard.2017.04.003.
 26. Filipovsky J, Seidlerova J, Kratochvil Z, et al. Automated compared to manual office blood pressure and to home blood pressure in hypertensive patients. *J Blood Pressure.* 2016;25(4):228-34. doi:10.3109/08037051.2015.1134086.
 27. Gorbunov VM. Daily monitoring of arterial pressure: modern aspects. M.: Logosphere, 2015. p. 240. (In Russ.) Горбунов В. М. Суточное мониторирование артериального давления: современные аспекты. М.: Логосфера, 2015. С. 240.
 28. Rogoza AN, Nikolsky VP, Oshchepkova EV, et al. Daily monitoring of blood pressure in hypertension. *Methodological issues.* 1996. p. 37. (In Russ.) Рогоза А. Н., Никольский В. П., Ощепкова Е. В. и др. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии. *Методические вопросы.* 1996. С. 37.
 29. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens.* 2014;32:1359-66. doi:10.1097/HJH.0000000000000221.
 30. Rogoza AN, Oschepkova EV, Tsagareishvili EV, et al. Modern non-invasive methods of blood pressure measurement for the diagnosis of arterial hypertension and evaluation of the effectiveness of antihypertensive therapy. *A manual for doctors.* 2007. p. 72. (In Russ.) Рогоза А. Н., Ощепкова Е. В., Цагарейшвили Е. В. и др. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертонии и оценки эффективности антигипертензивной терапии. *Пособие для врачей.* 2007. с. 72.
 31. Omboni S, Gazzola T, Carabelli G, et al. Clinical usefulness and cost effectiveness of home blood pressure telemonitoring: meta-analysis of randomized controlled studies. *J Hypertens* 2013;31(3):455-67; discussion 467-8. doi:10.1097/HJH.0b013e32835ca8dd.
 32. Boytsov SA, Komkov DS, Waldenberg AV, et al. The methodology of remote dispensary observation. Appendix to the Methodological recommendations "Dispensary observation of patients with chronic non-communicable diseases and patients at high risk of their development" edited by S.A. Boytsov, A.G. Chuchalin (2014). M.: 2016. p. 31. (In Russ.) Бойцов С. А., Комков Д. С., Вальденберг А. В. и др. Методика проведения дистанционного диспансерного наблюдения. Приложение к Методическим рекомендациям "Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития" под редакцией Бойцова С.А., Чучалина А.Г. (2014г.). М.: 2016. с. 31. https://org.gnicpm.ru/wp-content/uploads/2018/11/Metodika_DDN_vers-2.pdf.
 33. Rogoza AN, Gorieva ShB, Mordvinova EV. Possibilities of high-class precision tonometers in providing remote self-monitoring of arterial pressure. *Breast cancer.* 2014;22(23):1707-13. (In Russ.) Рогоза А. Н., Гориева Ш. Б., Мордвинова Е. В. Возможности тонометров высокого класса точности в обеспечении дистанционного самоконтроля артериального давления. *РМЖ.* 2014;22(23):1707-13.
 34. Parati G, Ochoa JE, Bilo G. Moving Beyond Office Blood Pressure to Achieve a Personalized and More Precise Hypertension Management: Which Way to Go? *Hypertension.* 2017;3(70):20-31. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.08250.
 35. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. *Hypertension.* 2000;35(3):844-51. doi:10.1161/01.hyp.35.3.844.
 36. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, et al.; ABC-H Investigators. Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: the Ambulatory Blood pressure Collaboration in patients with Hypertension (ABC-H) meta-analysis. *Hypertension.* 2016;67(4):693-700. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06981.

37. Mashin VV, Grischuk DV, Albert MA. Risk factors and markers for the development of various subtypes of ischemic stroke. *Ulyanovsk Medical and Biological Journal*. 2013;(1):8-14. (In Russ.) Машин В. В., Гришук Д. В., Альберт М. А. Факторы и маркеры риска развития различных подтипов ишемического инсульта. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2013;(1):8-14.
38. Björklund K, Lind L, Zethelius B, et al. Prognostic significance of 24-h ambulatory blood pressure characteristics for cardiovascular morbidity in a population of elderly men. *J Hypertens*. 2004;22(9):1691-7. doi:10.1097/00004872-200409000-00012.
39. Conen D, Ridker PM, Buring JE, et al. Risk of cardiovascular events among women with high normal blood pressure or blood pressure progression: prospective cohort study. *BMJ*. 2007;335(7617):432. doi:10.1136/bmj.39269.672188.AE.
40. Amici A, Cicconetti P, Sagrafoli C, et al. Exaggerated morning blood pressure surge and cardiovascular events. A 5-year longitudinal study in normotensive and well-controlled hypertensive elderly. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009;49(2):105-9. doi:10.1016/j.archger.2008.10.003.
41. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation*. 2003;107(10):1401-6. doi:10.1161/01.cir.0000056521.67546.aa.
42. Li Y, Thijs L, Hansen TW, et al. International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Prognostic value of the morning blood pressure surge in 5645 subjects from 8 populations. *Hypertension*. 2010;55(4):1040-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.137273.
43. Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV. Blood pressure monitoring: methodological aspects and clinical significance. M, 1999. p. 234. (In Russ.) Кобалава Ж. Д. Котовская Ю. В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. М, 1999. С. 234.
44. Tissot AC, Maurer P, Nussberger J, et al. Effect of immunisation against angiotensin II with CYT006-AngQb on ambulatory blood pressure: a double-blind randomized, placebo-controlled phase IIa study. *Lancet*. 2008;371(9615):821-7. doi:10.1016/S0140-6736(08)60381-5.
45. Gorieva ShB, Rogoza AN. Accuracy of blood pressure measurement with a constant form of atrial fibrillation. *RMJ*. 2013;21(12):629-33. (In Russ.) Гориева Ш. Б., Рогоза А. Н. Точность измерения артериального давления при постоянной форме фибрилляции предсердий. *РМЖ*. 2013;21(12):629-33.
46. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, et al. European society of hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2013;31(9):1731-68. doi:10.1097/HJH.0b013e328363e964.
47. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, et al.; ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens*. 2008;26(8):1505-26. doi:10.1097/HJH.0b013e328308da66.
48. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, et al. Prognosis of "masked" hypertension and "white-coat" hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring 10-year follow-up from the Ohasama study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(3):508-15. doi:10.1016/j.jacc.2005.03.070.
49. Pickering TG, Eguchi K, Kario K. Masked hypertension: a review. *Hypertens Res*. 2007;30(6):479-88. doi:10.1291/hypres.30.479.
50. Piper MA, Evans CV, Burda BU, et al. Diagnostic and predictive accuracy of blood pressure screening methods with consideration of rescreening intervals: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2015;162(3):192-204. doi:10.7326/M14-1539.
51. Bobrie G, Clerson P, Ménard J, et al. Masked hypertension: a systematic review. *J Hypertens*. 2008;26(9):1715-25. doi:10.1097/HJH.0b013e3282fbcedf.
52. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2007;25(11):2193-8. doi:10.1097/HJH.0b013e3282ef6185.
53. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. Task Force Members. 2013 ESH/ESC 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*. 2013;31(7):1281-357. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
54. Ng CM, Yiu SF, Choi KL, et al. Prevalence and significance of white-coat hypertension and masked hypertension in type 2 diabetics. *Hong Kong Med J*. 2008;14(6):437-43.
55. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, et al. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 2006;47(5):846-53. doi:10.1161/01.HYP.0000215363.69793.bb.
56. Stergiou GS, Asayama K, Thijs L, et al.; International Database on Home blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome (IDHOCO) Investigators. Prognosis of white-coat and masked hypertension: International Database of Home blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome. *Hypertension*. 2014;63(4):675-82. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02741.
57. Redmond N, Booth JN 3rd, Tanner RM, et al. Prevalence of Masked Hypertension and Its Association With Subclinical Cardiovascular Disease in African Americans: Results From the Jackson Heart Study. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(3):e002284. doi:10.1161/JAHA.115.002284.
58. Peacock J, Diaz KM, Viera AJ, et al. Unmasking masked hypertension: prevalence, clinical implications, diagnosis, correlates and future directions. *J Hum Hypertens*. 2014;28(9):521-8. doi:10.1038/jhh.2014.9.
59. Kario K. Early morning risk management in hypertension. *Current Medicine Group Ltd.*, 2005, 68 p.
60. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, et al. High prevalence of masked uncontrolled hypertension in people with treated hypertension. *Eur Heart J*. 2014;35(46):3304-12. doi:10.1093/eurheartj/ehu016.
61. Smirnova MI, Gorbunov VM, Boytsov SA, et al. Blood pressure phenotypes in treated hypertensive patients in summer and winter: focus on masked uncontrolled hypertension. Part 1: blood pressure phenotypes prevalence. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(5):578-89. (In Russ.) Смирнова М. И., Горбунов В. М., Бойцов С. А. и др. Фенотипы артериального давления в летний и зимний период у больных артериальной гипертензией: внимание на скрытую неэффективность антигипертензивной терапии. Часть 1: частота фенотипов. *Рациональная фармако-терапия в кардиологии*. 2017;13(5):578-89. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-5-578-589.
62. Ishikava J, Kario K, Eguchi K, et al. Regular alcohol drinking is a determinant of masked morning hypertension detected by home blood pressure monitoring in medicated hypertensive patients with well-controlled clinic blood pressure: the Jichi Morning Hypertension Research (J-MORE) study. *Hypertens Res*. 2006;29(9):679-86. doi:10.1291/hypres.29.679.

63. Drawz PE, Alper AB, Anderson AH, et al.; Chronic Renal Insufficiency Cohort Study Investigators. Masked Hypertension and Elevated Nighttime Blood Pressure in CKD: Prevalence and Association with Target Organ Damage. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(4):642-52. doi:10.2215/CJN.08530815.
64. Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Prognostic value of white-coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: an updated meta analysis. *Am J Hypertens*. 2011;24(1):52-8. doi:10.1038/ajh.2010.203.
65. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, et al. Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. *N Engl J Med*. 2018;378(16):1509-20. doi:10.1056/NEJMoa1712231.
66. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, et al. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA*. 2004;291(11):1342-9. doi:10.1001/jama.291.11.1342.
67. Franklin SS, Thijs L, Li Y, et al. Response to masked hypertension in untreated and treated patients with diabetes mellitus: attractive but questionable interpretations and response to Is masked hypertension related to diabetes mellitus? *Hypertension*. 2013;62(4):23-5. doi:10.1161/hypertensionaha.113.01700.
68. Stergiou GS, Palatini P, Modesti PA, et al. Seasonal variation in blood pressure: Evidence, consensus and recommendations for clinical practice. Consensus statement by the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. *J Hypertens*. 2020;38(7):1235-43. doi:10.1097/HJH.0000000000002341.
69. Duan Y, Xie Z, Dong F, et al. Effectiveness of home blood pressure telemonitoring: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled studies. *J Hum Hypertens*. 2017;31(7):427-37. doi:10.1038/jhh.2016.99.
70. Dispensary observation of patients with chronic non-communicable diseases and patients at high risk of their development. Methodological recommendations. Ed. Boitsov S.A., Chuchalin A.G. M: 2014. p. 112. (In Russ.) Диспансерное наблюдение больных хроническими нефункционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития. Методические рекомендации. Под ред. Бойцова С.А. и Чучалина А.Г. М: 2014. С. 112.
71. Mikhailov AA. Chronic arterial hypotension: possibilities of drug correction. *Russian Medical Journal: an independent publication for practicing physicians*. 2004;12(7):468-70. (In Russ.) Михайлов А. А. Хроническая артериальная гипотензия: возможности медикаментозной коррекции. *Русский медицинский журнал: независимое издание для практикующих врачей*. 2004;12(7):468-70.
72. Kudina EV, Radchik II, Larina VN. Arterial hypotension: diagnosis, non-drug and drug treatment methods. *Medical business*. 2015;(2):4-9. (In Russ.) Кудина Е. В., Рачек И. И., Ларина В. Н. Артериальная гипотензия: диагностика, немедикаментозные и медикаментозные методы лечения. *Лечебное дело*. 2015;(2):4-9.
73. Ricci F, De Caterina R, Fedorowski A. Orthostatic Hypotension: Epidemiology, Prognosis, and Treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2015;18;66(7):848-60. doi:10.1016/j.jacc.2015.06.1084.
74. Vertkin AL, Volobuev PM, Moskvichev VG, et al. Arterial hypotension: pathogenesis, diagnosis, treatment. *Pharmateca*. 2012;17:108-11. (In Russ.) Верткин А. Л., Волобуев П. М., Москвичев В. Г. и др. Артериальная гипотензия: патогенез, диагностика, лечение. *Фарматека*. 2012;17:108-11.
75. Litovchenko TA, Zinchenko EK. Arterial hypotension — the initial stage of the formation of chronic cerebral circulatory insufficiency (treatment features). *International Neurological Journal*. 2011;6(44):70-4. (In Russ.) Литовченко Т. А., Зинченко Е. К. Артериальная гипотония — начальный этап формирования хронической недостаточности мозгового кровообращения (особенности лечения). *Международный неврологический журнал*. 2011;6(44):70-4.

Приложение 1. Измерение АД по методу Короткова

Аускультативный метод измерения АД был предложен в 1905г русским врачом Николаем Сергеевичем Коротковым. Прибор для определения давления по методу Короткова (сфигмоманометр или тонометр) состоит из окклюзионной пневмоманжеты, груши для нагнетания воздуха с регулируемым клапаном для стравливания и устройства, измеряющего давление в манжете.

Положение стетоскопа — на внутренней поверхности плеча, над локтевой ямкой. Пальпаторно определяется точка максимальной пульсации плечевой артерии. Мембрана стетоскопа должна плотно прилегать к поверхности плеча, головка не касаться манжеты или трубок, т.к. звук от соприкосновения с ними может нарушить восприятие тонов Короткова. При первом измерении АД или до него необходимо дополнительно оценить САД пальпаторно. Для этого пальпируется лучевая или плечевая артерия, нагнетается воздух в манжету. Уровень САД соответствует показателям прибора в момент прекращения пульсации на артерии при нагнетании воздуха, после чего компрессия продолжается еще на 30 мм рт.ст.

Нагнетание воздуха в манжету до максимального уровня производится быстро. Воздух из манжеты выпускается со скоростью 2 мм рт.ст. в секунду до появления тонов Короткова, затем — со скоростью 2 мм рт.ст. от удара к удару. Медленное выпускание воздуха позволяет определить САД и ДАД по началу фаз Короткова (таблица). Точность определения АД зависит от скорости декомпрессии — чем выше скорость декомпрессии, тем ниже точность измерения. САД определяют при появлении I фазы тонов Короткова, ДАД — при последнем отчетливом тоне.

Фазы тонов Короткова

I фаза	Появление постоянных тонов. Интенсивность звука постепенно нарастает по мере сдувания манжетки. Первый из двух последовательных тонов определяется как САД
II фаза	Появление шума и "шуршащего" звука при дальнейшем сдувании манжетки
III фаза	Период, во время которого звук напоминает хруст и нарастает по интенсивности
IV фаза	Соответствует резкому приглушению, появлению мягкого "дующего" звука. Эта фаза может быть использована для определения ДАД при слышимости тонов до нулевого деления
V фаза	Характеризуется исчезновением последнего тона и соответствует уровню ДАД

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

Аускультативный провал — период отсутствия звука между фазами I и II тонов Короткова. Может продолжаться до 40 мм рт.ст. и наблюдается при высоком САД.

Отсутствие V фазы тонов Короткова (феномен "бесконечного тона") — характеризуется продолжением тонов до очень низких значений вплоть до 0. Отсутствие V фазы тонов Короткова может наблюдаться при высоком сердечном выбросе, у детей, во время беременности, при тиреотоксикозе, лихорадке, аортальной недостаточности. В таком случае за ДАД принимается начало IV фазы тонов Короткова.

При окружности плеча >40 см или конической форме плеча (ожирение, развитая мускулатура), когда не удается добиться нормального положения манжеты, точное измерение АД может быть невозможно. В таких случаях используют манжету соответствующего размера, пробуют применять ее каркасный или полужесткий тип. Кроме того, можно попытаться измерить АД пальпаторно и аускультативно на плече и предплечье.

При измерении АД по методу Н. С. Короткова рекомендуется также соблюдать современные правила, описанные в Разделе 1.2.

Приложение 2. Ортостатическая проба

Ортостатическая проба является простым в выполнении и легкодоступным методом оценки состояния сердечно-сосудистой системы и ее вегетативной регуляции [1], которая выполнима в амбулаторных условиях в течение небольшого промежутка времени. При этом оценка результатов не требует наличия дополнительного оборудования и может быть выполнена врачом любой специальности. Считается, что эта проба может быть использована для прогнозирования возможного развития различных ССО у больных АГ.

Выделяют следующие виды ортостатических проб [1]:

- активная;
- пассивная (выполняется на специальном поворотном столе);
- форсированная;
- с применением провоцирующих фармакологических агентов (например, нитроглицерин).

Ортостатическая проба должна проводиться в комфортных условиях, при неярком освещении, утром, натощак, или не менее чем через 3 ч после приема пищи. Во время пробы проводится регистрация электрокардиограммы и контроль уровня АД каждые 2 мин [2]. Кабинет должен быть оснащен оборудованием для оказания неотложной помощи (аптечка первой помощи, дефибрилятор).

Активная ортостатическая проба. Ортостатическая проба, при выполнении которой пациент самостоятельно переходит из горизонтального положения в вертикальное, является активным вариантом пробы. АД и ЧСС регистрируют в исходном горизонтальном положении, а затем в положении стоя. Глезер Г. А. и др. [3] рекомендуют нахождение пациента в исходном горизонтальном положении 5 мин, а затем в вертикальном положении — 10 мин. При этом измерение АД и ЧСС осуществляется в конце 5-ой мин исходного положения и на 1-ой, 5-ой и 10-ой мин ортостаза. Аронов Д. М. [1] рекомендует проведение обследования в горизонтальном положении не менее 15 мин, а затем в течение 10 мин в положении стоя. Измерение параметров АД и ЧСС производятся в конце 15-ой мин исходного положения, затем в конце каждой минуты ортостаза (10 измерений) и на 1-ой, 3-ей и 10-ой мин возвращения пациента в горизонтальное положение.

Пассивная ортостатическая проба. Проба выполняется с использованием поворотного стола. Закрепление пациента на поворотном столе ремнями безопасности и фиксация ног на специальной подставке внизу стола осуществляются в горизонтальном положении. Затем стол поворачивается на угол в диапазоне 60–80°. При сравнении результатов, полученных при исследовании на 60 и 70°, больших различий выявлено не было. Поворот стола <60° является неэффективным, т.к. не вызывает достаточный ортостатический стресс. Подъем стола до 90° является некомфортным для пациентов, т.к. они чувствуют

ют, что "могут упасть лицом вперед" и, кроме того, этот угол вызывает меньшую пассивную ортостатическую стимуляцию.

С целью уточнения синкопального положения, время пребывания пациента в вертикальном положении во время пробы составляет не <30-45 мин. Некоторые исследователи стремятся сократить время пребывания в вертикальном положении без проведения фармакологических проб до 25 мин, чтобы быстрее перейти ко второму этапу — назначению лекарственных препаратов. Наиболее часто описываемое среднее время достижения синкопального состояния при проведении пробы составляет 25 ± 10 мин [2].

Пробы с фармакологическими средствами. Если в течение 30-45 мин пробы не возникло синкопального состояния, то пациент переводится в положение лёжа, ему вводят фармакологический провоцирующий агент, и он вновь переводится в вертикальное положение. Для этого в настоящее время наиболее часто используются такие препараты, как изопротеренол или нитроглицерин [4].

Оценка ортостатических реакций. В оценке ортостатических реакций нет единого общепринятого стандарта. М. Г. Глезер и др. (1995) [3] выделили, кроме физиологической ортостатической реакции, следующие 4 типа реакций.

I тип, условно-называемый первичной гиперсимпатикотонией, характеризуется усилением симпатико-адреналовой реакции, что проявляется резким увеличением ЧСС, САД, ДАД и общего периферического сопротивления.

При II типе (вторичная гиперсимпатикотония) констатируется выраженное снижение ударного объёма, а в связи с этим и САД. Появление усиленной симпатической реакции в данном случае приводит к значительному нарастанию ЧСС (более чем на 20 уд./мин) и ДАД.

III тип (гипо- или асимпатикотонический) характеризуется резким снижением (вплоть до отсутствия) компенсаторной реакции симпатико-адреналовой системы на переход из горизонтального в вертикальное положение. При этом увеличение ЧСС незначительно или отсутствует, САД и ДАД резко снижаются (вплоть до развития обмороков).

При IV типе (симпатико-астеническом) нормальная или гиперсимпатикотоническая компенсаторная реакция, возникшая сразу после перехода в вертикальное положение, через 5-10 мин самопроизвольно сменяется выраженным снижением САД, ДАД и ЧСС, нередко достигая более низких значений, чем в горизонтальном положении.

Система диагностики и оценки, предложенная Thulesius O и Ferner U (1972), выделяет следующие типы: нормотоническая реакция, гипертоническая реакция, симпатотоническая реакция, асимпатотоническая гипотензия, вазовагальная гипотензия.

Тест считается диагностически значимым, если отмечаются следующие признаки [4, 5]: клиника синкопе или пресинкопе, снижение САД <90 мм рт.ст. или на 25% от исходного уровня; снижение числа сердечных сокращений <50 в мин или <20% от исходного уровня.

Синкопе — клинический синдром, характеризующийся внезапной и преходящей потерей сознания и неспособностью поддерживать постуральный тонус. Пресинкопальное состояние характеризуется появлением опустошенности в голове, кратковременным ухудшением зрения, ощущением отдаленности голосов, замедленностью реакции на словесные стимулы, сонливостью, тошнотой, рвотой и частичной потерей постурального тонуса. При использовании поворотного стола наиболее часто применяют оценку типов реакции, предложенную Sutton R и Blompton DM [2].

Показания к исследованию ортостатических реакций:

- уточнения причин синкопальных состояний;
- оценка толерантности к изменениям положения тела при профессиональном отборе (работа в условиях пониженного барометрического давления, невесомости, гиподинамии и т.д.);
- определение изменений гемодинамики во время ортостатической пробы при лечении рядом препаратов, влияющих на сердечно-сосудистую систему (прежде всего гипотензивных, мочегонных);
- при назначении лекарственных средств, влияющих на перераспределение крови (мочегонные препараты);
- диагностики функциональных расстройств сердечно-сосудистой системы;
- оптимизации лечения гипотензивными средствами.

Абсолютные противопоказания: острое нарушение мозгового кровообращения, острый период инфаркта миокарда, острые инфекционные заболевания, нарушения ритма сердца, проводимости, кровотечения.

Относительные противопоказания: длительное пребывание на строгом постельном режиме, прием ганглиоблокаторов.

Следует отметить, что основным современным подходом к оценке ортостатических реакций является определение изменений ЧСС, АД, а также клинической симптоматики во время ортостаза.

Литература

1. Аронов Д. М., Лупанов В. П., Погоза А. Н. и др. Функциональные пробы, основанные на локальных воздействиях на нервные окончания и направленном изменении венозного врата крови. Лекция VII. Кардиология. 1996;7:77-82.
2. Sutton R, Blompton DM. Indications, methodology, and classification of results of tilt-table testing. Am J Cardiol. 1999;84(8A):10Q-19Q. doi:10.1016/s0002-9149(99)00692-x.
3. Глезер Г. А., Москаленко Н. П., Глезер М. Г. Ортостатическая проба в клинической практике. Клиническая медицина. 1995;73(2):52-4.
4. Kurbaan AS, Franzén AC, Bowker TJ, et al. Usefulness of tilt test-induced patterns of heart rate and blood pressure using a two-stage protocol with glyceryl trinitrate provocation in patients with syncope of unknown origin. Am J Cardiol. 1999;84(6):665-70. doi:10.1016/s0002-9149(99)00413-0.
5. Gordon VM, Opfer-Gehrking TL, Novak V, et al. Hemodynamic and symptomatic effects of acute interventions on tilt in patients with postural tachycardia syndrome. Clin Auton Res. 2000;10(1):29-33. doi:10.1007/BF02291387.

Приложение 3. Пример памятки для пациента о проведении СМАД

СМАД проводится для получения наиболее полной информации об уровне АД и его колебаниях в течение суток. В настоящее время исследованиями показана важность не только традиционных разовых измерений АД, произведенных врачом или дома, но и величины АД во время сна, физической и эмоциональной нагрузке, оценить которое можно только при длительной регистрации давления. Проведение СМАД поможет более полно оценить эффективность проводимого лечения АГ.

Прибор измеряет АД автоматически, нагнетая воздух в манжету, надетую на плечо, а затем постепенно спуская его, так же как измеряет АД врач. Интервалы между измерениями днем составляют 15 мин, ночью — 30 мин.

Для того, чтобы исследование было максимально информативно, необходимо Ваше содействие в проведении исследования:

Следите за положением манжеты. Нижний край манжеты должен быть на 2-3 см выше локтевого сгиба. Если манжета соскользнула, расстегнулась, перекрутилась — поправьте ее сами или попросите кого-нибудь Вам помочь. В противном случае измерения могут быть неточны или прибор прекратит их проводить. Следите за тем, чтобы трубка, соединяющая прибор с манжетой, не перегибалась. Если Вы заметили, что компрессор работает, а манжета не надувается, проверьте, не отсоединилась ли трубка от монитора или манжеты.

Прибор измеряет точнее, если Вы во время измерения не двигаетесь. В дневное время прибор подает звуковой сигнал перед началом измерения. Услышав его, вытяните руку вдоль туловища и расслабьте ее. Не шевелите рукой, в т.ч. кистью и пальцами на протяжении всего измерения, которое занимает приблизительно 1,5 мин. В противном случае измерение может оказаться неудачным и прибор повторит его через 2-3 мин. Измерение заканчивается полным сдуванием манжеты. На панели монитора могут отражаться показатели АД. Смотреть, а также записывать эти данные не целесообразно, подробные сведения будут отражены в протоколе исследования.

На панели монитора имеются кнопки, с помощью которых Вы можете управлять монитором во время исследования. Если измерение доставляет Вам чрезмерный дискомфорт или Вы не можете обеспечить неподвижность руки, Вы можете прекратить измерение нажатием кнопки СТОП. Если Вы почувствовали симптомы, обычно связанные с подъемом (или напротив, снижением) АД, Вы можете произвести дополнительное измерение АД, нажав кнопку СТАРТ. Обязательно отразите этот момент в дневнике мониторинга!

Избегайте попадания на прибор воды, действия сильного магнитного поля, рентгеновского излучения.

Если Вам необходимо на время снять манжету, обязательно отсоедините ее от прибора. В противном случае, когда придет время очередного измерения, а манжета не будет находиться на руке, она может порваться. Если по окончании мониторинга Вы самостоятельно сняли монитор, обязательно выключите его и убедитесь, что он перестал осуществлять измерения.

Пожалуйста, не забывайте во время исследования заполнять дневник пациента. Обсуждение дневника с врачом при завершении исследования поможет наиболее точной интерпретации результатов и будет способствовать правильному выбору и коррекции лечения.

Приложение 4. Пример дневника СМАД

Дневник пациента "Суточное мониторирование артериального давления"

Ф.И.О. _____

Возраст _____

Пол ___ Рост ___ Вес _____

Адрес _____ Тел. _____

Врач _____ Тел. _____

Даты мониторирования: " _____ " _____ 20 _____ г. — " _____ " _____ 20 _____ г.

Время отхода ко сну ___ ч _____ мин

Время пробуждения ___ ч _____ мин

Если Вы просыпались ночью, укажите, пожалуйста, **время и причину каждого пробуждения**

Качество сна: плохое, удовлетворительное, хорошее (нужное подчеркнуть).

Примечания: _____

Время	9-10	10-11	11-12	12-13	13-14	14-15	15-16	16-17	17-18
-------	------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

Обычная нагрузка

Значительная нагрузка

Отдых сидя

Отдых лежа

Прием пищи

Сон, качество сна

Эмоции

Приём лекарств

Головная боль

Головокружение

Неприятные ощущения в сердце

Сердцебиение

Время	18-19	19-20	20-21	21-22	22-23	24-6	6-7	7-8	8-9	9-10
-------	-------	-------	-------	-------	-------	------	-----	-----	-----	------

Обычная нагрузка

Значительная нагрузка

Отдых сидя

Отдых лежа

Прием пищи

Сон, качество сна

Эмоции

Приём лекарств

Головная боль

Головокружение

Неприятные ощущения в сердце

Сердцебиение

Приложение 5. Пример дневника самоконтроля АД

Дневник самоконтроля артериального давления

Ф.И.О. _____

Укажите названия всех лекарств, их дозы и сколько раз в день Вы их принимаете:

Примечание: Все измерения артериального давления должны проводиться утром (06.00–09.00 ч) и вечером (18.00–21.00 ч) до приема лекарств и до приема пищи в положении сидя с интервалом в 1 мин после 5 мин отдыха утром и 15–30 мин отдыха вечером.

Дата (дд/мм/гггг)	Время измерения	1-е измерение	Пульс	2-е измерение	Пульс	3-е измерение	Пульс
1 ____/____/____	утро ____ ч ____ мин	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___
	вечер ____ ч ____ мин	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___
2 ____/____/____	утро ____ ч ____ мин	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___
	вечер ____ ч ____ мин	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___
3 ____/____/____	утро ____ ч ____ мин	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___
	вечер ____ ч ____ мин	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___
4 ____/____/____	утро ____ ч ____ мин	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___
	вечер ____ ч ____ мин	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___
5 ____/____/____	утро ____ ч ____ мин	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___
	вечер ____ ч ____ мин	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___
6 ____/____/____	утро ____ ч ____ мин	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___
	вечер ____ ч ____ мин	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___
7 ____/____/____	утро ____ ч ____ мин	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___
	вечер ____ ч ____ мин	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___

Приложение 6. Особенности измерения АД в некоторых клинических случаях

Нарушения ритма сердца

Клиническое измерение АД. Различные аритмии приводят к выраженной вариабельности показателей при повторных измерениях АД, что связано с существенными колебаниями ударного объема левого желудочка. Поэтому таким пациентам для определения уровня клинического АД целесообразно проводить не менее трех последовательных измерений, ориентироваться на усредненные значения. При нарушениях ритма сердца рекомендуется использовать клиническое измерение АД аускультативным методом (по Короткову; Приложение 1), т.к. большинство автоматических тонометров не валидированы для измерений АД при аритмиях, особенно в случае фибрилляции предсердий [1].

ДМАД. При проведении ДМАД для получения более точных показателей уровня АД также необходимо проведение пациентом не менее трех последовательных измерений с расчетом средних значений или медиан, аналогично клиническим измерениям. Однако и в этом случае у 15–20% пациентов могут наблюдаться существенные ошибки в оценке уровня АД (>15 мм рт.ст.). Тот или иной осциллометрический тонометр может быть рекомендован конкретному пациенту для ДМАД после предварительно выполненного верифицирующего цикла измерений: осциллометрическим тонометром выполняется не менее трех последовательных измерений, при этом врач определяет уровень АД аускультативным методом. Если отклонения не превышают 10 мм рт.ст., то использование этого осциллометрического тонометра для ДМАД допустимо. Если разница >10 мм рт.ст., пациенту необходимо проводить измерения АД только аускультативным методом. В таком случае для ДМАД пациент должен привлекать других лиц.

СМАД. При проведении СМАД с помощью осциллометрического прибора и наличии достаточного количества "успешных" измерений АД наиболее целесообразна оценка только средних величин АД за день, ночь, сутки, без подробного анализа суточного профиля АД. Анализ эпизодических повышений или снижений АД у пациентов с нарушениями ритма сердца возможен только при использовании бифункциональных приборов, регистрирующих АД двумя методами измерения (осциллометрическим и аускультативным), а также электрокардиограмму, и фиксирующих в памяти прибора первичные сигналы измерений. Для регистрации возможных эпизодов гипотензии целесообразно применять опцию запуска внеочередного измерения АД при тахи- и брадисистолии. Пациентам с фибрилляцией предсердий

дий показано проведение СМАД даже при нормальном уровне АД днем по данным клинических измерений и/или ДМАД, т.к. у этой категории больных часто наблюдается ночная АГ [2].

Следует отметить, что работы последних лет показывают, что у пациентов без нарушения ритма сердца результаты СМАД (повышенное ночное АД, нарушение суточного ритма) могут быть предикторами раннего развития фибрилляции предсердий [3].

Стенозирующие поражения артерий

При одностороннем поражении артерий верхней конечности необходимо проводить измерения АД на другой руке, а при двустороннем поражении — на бедре, если нет значимого поражения подвздошных и бедренных артерий. Для этой цели используется специальная бедренная манжета. Необходимо учитывать, что САД на бедре на 15-20% выше, чем на плече [4].

Измерения АД на бедре используют также для диагностики стенозирующих заболеваний аорты и ее крупных ветвей: значимая разница уровня АД с более высокими показателями измерений на плече свидетельствует о нарушении кровотока в нижней части тела, например, при коарктации аорты. Если показатели АД на верхних и нижних конечностях равны, целесообразно повторно провести измерения АД после выполнения пациентом физической нагрузки. При коарктации аорты после выполнения физической нагрузки уровень АД на ногах будет ниже, чем на руках [5].

Литература

1. Pickering TG, Hall JE, 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(5):697-716.
2. Гориева Ш. Б., Рогоза А. Н. Точность измерения артериального давления при постоянной форме фибрилляции предсердий. *РМЖ*. 2013;21(12):629-33.
3. Verberk WJ. Atrial fibrillation and 24-h ambulatory blood pressure pattern. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2022;24(7):848-50. doi:10.1111/jch.14522.
4. Рогоза А. Н., Ощепкова Е. В., Цагареишвили Е. В., Гориева Ш. Б. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертензии и оценки эффективности антигипертензивной терапии. Пособие для врачей. 2007.
5. Клинические рекомендации "Коарктация аорты", 2020.

Приложение 7. Лекарственные препараты, влияющие на уровень АД

Препараты, приводящие к снижению АД (кроме АГП):

- антиаритмические препараты,
- петлевые диуретики,
- нейролептики,
- антидепрессанты,
- противопаркинсонические препараты,
- местные анестетики,
- средства для ингаляционного наркоза (фторотан),
- противоопухолевые препараты (винкристин).

Препараты, способствующие повышению уровня АД:

- системные контрацептивы,
- препараты для заместительной гормональной терапии,
- системные глюкокортикостероиды,
- анаболические стероиды,
- кардиотонические средства.

