

ISSN 0022-9040

ISSN 2412-5660 (Moskva. Online)

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



KARDIOLOGIJA

9'2021

Том 61

ПРОТЕЗИРОВАНИЕ МИТРАЛЬНОГО
КЛАПАНА И ИМПЛАНТАЦИЯ
ЭКСТРАКАРДИАЛЬНОГО СЕТЧАТОГО
КАРКАСА У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ СН:
18 ЛЕТ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ

ШКАЛА ОЦЕНКИ РИСКА ГОСПИТАЛЬНОЙ
ЛЕТАЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ
ИМ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТОВ БАЗОВОЙ
ТЕРАПИИ, ПРИМЕНЯВШИХСЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА РИСК
ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА ПРИ НОВОЙ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ.
ДАННЫЕ МЕЖДУНАРОДНОГО РЕГИСТРА
АКТИВ SARS-COV-2

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ
ЛАБОРАТОРНЫХ МАРКЕРОВ В РАЗВИТИИ
КАРДИАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ
СО СТАБИЛЬНОЙ ИБС ПОСЛЕ ПЛАНОВОЙ
ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ

СОСТОЯНИЕ КОГНИТИВНОЙ ФУНКЦИИ
У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИБС ПОСЛЕ АКШ

ВЛИЯНИЕ НИЗКИХ ДОЗ РИВАРОКСАНА
НА КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ
СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ II–III ФК
И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ИБС

EFFECT OF AQUATIC EXERCISE
ON CARDIOVASCULAR FITNESS
IN PEOPLE WITH TYPE 2 DM:
A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS



СЕРДЦА ПАЦИЕНТОВ В ВАШИХ РУКАХ



**ЮПЕРИО — ДОБАВЬТЕ СИЛУ НУП К БЛОКАДЕ РААС
ЧЕМ РАНЬШЕ, ТЕМ ЛУЧШЕ
ДЛЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ПАТОЛОГИЧЕСКОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ¹⁻⁵**

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

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

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

KARDIOLOGIJA

MONTHLY JOURNAL

9'2021

Том 61

Журнал «Кардиология» осуществляет информационную и издательскую поддержку Минздрава РФ, Российского кардиологического общества и Московского международного форума кардиологов

«Кардиология» – рецензируемый научно-практический журнал, основанный в 1961 году. Учредитель – Региональная общественная организация популяризации научно-медицинской литературы «Кардиомаг».

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охраны культурного наследия ПИ № ФС77-26694 от 22 декабря 2006 г. «Кардиология» цитируется и индексируется в Web of Science и Scopus

РЕДАКЦИЯ

121087, г. Москва, проезд Береговой, д. 5, корпус 2, помещение 215
тел.: +7 495 7652428
(моб. тел.) +7 926 2038202
E-mail: kruglova-cardio@mail.ru,
web-сайт: lib.ossn.ru

Руководитель редакции: Круглова И. М.
Научные редакторы: Лякишев А. А.,
Мареев Ю. В., Савина Н. М., Явелов И. С.

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «КлиниМед Консалтинг»
Директор Издательства:
Чайковский М. Э.

Адрес для корреспонденции:
121087, г. Москва, проезд Береговой, д. 5, корпус 2, помещение 215

РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМЫ

Заведующий отделом рекламы:
Кочеткова И. А. тел.: +7 495 7652428
E-mail: kochetkova@ossn.ru

ИНДЕКСЫ РОСПЕЧАТИ

Для индивидуальных подписчиков – 71440

Главный редактор – Беленков Юрий Никитич (Москва)
Заместитель главного редактора – Арутюнов Григорий Павлович (Москва)
Заместитель главного редактора – Беграбекова Юлия Леоновна (Москва)
Заместитель главного редактора – Мареев Вячеслав Юрьевич (Москва)
Заместитель главного редактора – Сидоренко Борис Алексеевич (Москва)
Ответственный секретарь – Лякишев Анатолий Александрович (Москва)
Ответственный секретарь – Рылова Анна Константиновна (Москва)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Агеев Ф. Т. (Москва)	Драпкина О. М. (Москва)	Погосова Н. В. (Москва)
Алехин М. Н. (Москва)	Дупляков Д. В. (Самара)	Покровский А. В. (Москва)
Анкер Штефан (Германия)	Задонченко В. С. (Москва)	Соколов Е. И. (Москва)
Ардашев А. В. (Москва)	Затейщиков Д. А. (Москва)	Сеферович Петар (Сербия)
Аронов Д. М. (Москва)	Капелько В. И. (Москва)	Ситникова М. Ю. (Санкт-Петербург)
Батыралиев Т. А. (Киргизия)	Карпов Ю. А. (Москва)	Скибицкий В. В. (Краснодар)
Бойцов С. А. (Москва)	Кобалава Ж. Д. (Москва)	Тарловская Е. И. (Н. Новгород)
Васюк Ю. А. (Москва)	Козиолова Н. А. (Пермь)	Филиппатос Герасимос (Греция)
Галевич А. С. (Казань)	Лопатин Ю. М. (Волгоград)	Фомин И. В. (Н. Новгород)
Гарганеева А. А. (Томск)	Мамедов М. Н. (Москва)	Чесникова А. И. (Ростов-на-Дону)
Гендлин Г. Е. (Москва)	Марцевич С. Ю. (Москва)	Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)
Гиляревский С. Р. (Москва)	Недогода С. В. (Волгоград)	Явелов И. С. (Москва)
Глезер М. Г. (Москва)	Орлова Я. А. (Москва)	Albert Waldo (США)
Голицын С. П. (Москва)	Палеев Н. Р. (Москва)	Cappato Riccardo (Италия)
Гуревич М. А. (Москва)	Панченко Е. П. (Москва)	ČEŠKA Richard (Чехия)
Деев А. Д. (Москва)	Перепеч Н. Б. (Санкт-Петербург)	Ma Chang-Sheng (Китай)
Довгалецкий П. Я. (Саратов)	Першуков И. В. (Воронеж)	C. Michael Valentine (США)
		Samuel Lévy (Франция)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Адамян К. Г. (Армения)	Джусипов А. К. (Казахстан)	Мареев Ю. В. (Москва)
Азизов В. А. (Азербайджан)	Иоселиани Д. Г. (Москва)	Попович М. И. (Молдавия)
Атьков О. Ю. (Москва)	Карпов Р. С. (Томск)	Савина Н. М. (Москва)
Белов Ю. В. (Москва)	Коваленко В. Н. (Украина)	Терещенко С. Н. (Москва)
Габинский Я. А. (Екатеринбург)	Курбанов Р. Д. (Узбекистан)	Чазов Е. И. (Москва)
		Шалаев С. В. (Тюмень)

Журнал «Кардиология» входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций», утвержденный Высшей аттестационной комиссией (ВАК). Импакт-фактор журнала 0,883.

Мнение издателя или редакционной коллегии журнала может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Отпечатано в ПК ПРИНТЭКС. Дата выхода 18.09.2021. Тираж 17 500 экз.

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Кардиология» допускается только с письменного разрешения Издателя.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Протезирование митрального клапана и имплантация экстракардиального сетчатого каркаса у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью: результаты клинического исследования и описание клинического случая через 18 лет после операции Беленков Ю. Н., Коротеев А. В., Мареев В. Ю.	4
---	---

Шкала оценки риска госпитальной летальности у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы Бессонов И.С., Кузнецов В.А., Сапожников С.С., Горбатенко Е.А., Шадрин А.А.	11
---	----

Анализ влияния препаратов базовой терапии, применявшихся для лечения сопутствующих заболеваний в период, предшествующий инфицированию, на риск летального исхода при новой коронавирусной инфекции. Данные международного регистра «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2)

Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г., Беленков Ю. Н., Конради А. О., Лопатин Ю. М., Ребров А. П., Терещенко С. Н., Чесникова А. И., Айрапетян Г. Г., Бабин А. П., Бакулин И. Г., Бакулина Н. В., Балыкова А. А., Благоданова А. С., Болдина М. В., Вайсберг А. Р., Галявич А. С., Гомонова В. В., Григорьева Н. Ю., Губарева И. В., Демко И. В., Евзерихина А. В., Жарков А. В., Камилова У. К., Ким З. Ф., Кузнецова Т. Ю., Ларева Н. В., Макарова Е. В., Мальчикова С. В., Недогода С. В., Петрова М. М., Починка И. Г., Протасов К. В., Проценко Д. Н., Рузанов Д. Ю., Сайганов С. А., Сарыбаев А. Ш., Селезнева Н. М., Сугралиев А. Б., Фомин И. В., Хлынова О. В., Чижова О. Ю., Шапошник И. И., Щукарев Д. А., Абдрахманова А. К., Аветисян С. А., Авоян О. Г., Азарян К. К., Аймаханова Г. Т., Айыпова Д. А., Акунов А. Ч., Алиева М. К., Апаркина А. В., Арусланова О. Р., Ашина Е. Ю., Бадина О. Ю., Барышева О. Ю., Батчаева А. С., Битиева А. М., Бихтеев И. У., Бородулина Н. А., Брагин М. В., Буду А. М., Бурыгина Л. А., Быкова Г. А., Вагапова К. Р., Варламова Д. Д., Везикова Н. Н., Вербицкая Е. А., Вилкова О. Е., Винникова Е. А., Вустина В. В., Галова Е. А., Генкель В. В., Горшенина Е. И., Гостищев Р. В., Григорьева Е. В., Губарева Е. Ю., Дабылова Г. М., Демченко А. И., Долгих О. Ю., Дуйшобаев М. Ы., Евдокимов Д. С., Егорова К. Е., Ермилова А. Н., Желдыбаева А. Е., Заречнова Н. В., Зиминова Ю. Д., Иванова С. Ю., Иванченко Е. Ю., Ильина М. В., Казаковцева М. В., Казымова Е. В., Калинина Ю. С., Камардина Н. А., Караченова А. М., Каретников И. А., Кароли Н. А., Карпов О. В., Карсиев М. Х., Каскаева Д. С., Касымова К. Ф., Керимбекова Ж. Б., Керимова А. Ш., Ким Е. С., Киселева Н. В., Клименко Д. А., Климова А. В., Ковалишенина О. В., Колмакова Е. В., Колчинская Т. П., Колядич М. И., Кондрякова О. В., Коновал М. П., Константинов Д. Ю., Константинова Е. А., Кордюкова В. А., Королева Е. В., Крапошина А. Ю., Крюкова Т. В., Кузнецова А. С., Кузьмина Т. Ю., Кузьмичев К. В., Кулчороева Ч. К., Куприна Т. В., Куранова И. М., Куренкова Л. В., Курчугина Н. Ю., Кушубакова Н. А., Леванкова В. И., Левин М. Е., Любавина Н. А., Магдеева Н. А., Мазалов К. В., Майсеенко В. И., Макарова А. С., Марипов А. М., Марусина А. А., Мельников Е. С., Моисеенко Н. Б., Мурадова Ф. Н., Мурадян Р. Г., Мышак А. О., Никитина Н. М., Огурлиева Б. Б., Одегова А. А., Омарова Ю. В., Омурзакова Н. А., Оспанова Ш. О., Пахомова Е. В., Петров Л. Д., Пластинина С. С., Погребейская В. А., Поляков Д. С., Пономаренко Е. В., Попова Л. А., Прокофьева Н. А., Пудова И. А., Раков Н. А., Рахимов А. Н., Розанова Н. А., Серикболкызы С., Симонов А. А., Скачкова В. В., Соловьева Д. В., Соловьева И. А., Сохова Ф. М., Субботин А. К., Сухомлинова И. М., Сушилова А. Г., Тагаева Д. Р., Титойкина Ю. В., Тихонова Е. П., Токмин Д. С., Толмачева А. А., Торгунакова М. С., Треногина К. В., Тростянецкая Н. А., Трофимов Д. А., Туличев А. А., Турсунова А. Т., Уланова Н. Д., Фатенков О. В., Федоришина О. В., Филь Т. С.,

Фомина И. Ю., Фомина И. С., Фролова И. А., Цвингер С. М., Цома В. В., Чолпонбаева М. Б., Чудиновских Т. И., Шевченко О. А., Шешина Т. В., Шишкина Е. А., Шишков К. Ю., Щербаков С. Ю., Яушева Е. А., Мусаелян Ш. Н.	20
---	----

Прогностическая ценность лабораторных маркеров в развитии кардиальных исходов у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца после плановой эндоваскулярной реваскуляризации Сваровская А. В., Аржаник М. Б., Огуркова О. Н., Кужелева Е. А., Баев А. Е., Гарганеева А. А.	33
--	----

Состояние когнитивной функции у больных хронической ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования Соколова Н. Ю., Голухова Е. З., Савельева Е. А., Попов Д. С.	40
--	----

Влияние низких доз ривароксабана на клинические проявления стабильной стенокардии II–III функционального класса и качество жизни больных ишемической болезнью сердца Некрасов А. А., Тимощенко Е. С., Некрасова Т. А., Тимощенко М. В., Сулейманова А. В.	47
--	----

Effect of aquatic exercise on cardiovascular fitness in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis Haifeng Zhu, Jing Jin, Gaonian Zhao	52
---	----

The relationship between uric acid to high-density lipoprotein cholesterol ratio and collateral index in patients with chronic total occlusion Cihan Aydın, Nadir Emlek	61
---	----

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Трудности диагностики изолированного инфаркта миокарда правого желудочка Кузнецова Н. С., Рабинович Р. М., Мазур В. В., Мазур Е. С.	66
--	----

Тяжелая правожелудочковая сердечная недостаточность Балеева Л. В., Галявич А. С., Галеева З. М., Галимзянова Л. А., Сафина Э. Г.	71
---	----

Одномоментная коррекция врожденного порока сердца, фибрилляции предсердий и ишемической болезни сердца у больной 62 лет Подзолков В. П., Чиаурели М. Р., Минаев А. В., Голубев Е. П., Сергуладзе С. Ю.	73
--	----

Беленков Ю. Н.¹, Коротеев А. В.¹, Мареев В. Ю.^{2,3}

¹ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

² Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

³ МГУ им. М. В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия

ПРОТЕЗИРОВАНИЕ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА И ИМПЛАНТАЦИЯ ЭКСТРАКАРДИАЛЬНОГО СЕТЧАТОГО КАРКАСА У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ ЧЕРЕЗ 18 ЛЕТ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ

Цель	Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) – одна из основных причин развития тяжелой сердечной недостаточности. Представляется актуальной разработка комбинированного (медикаментозного и хирургического) лечения этого заболевания. Цель проспективного наблюдательного исследования – оценка краткосрочных и отдаленных результатов имплантации экстракардиального сетчатого каркаса у пациентов с ДКМП и сердечной недостаточностью, рефрактерной к оптимальной медикаментозной терапии.
Материал и методы	У 15 больных с ДКМП была проведена имплантация экстракардиального сетчатого каркаса АКОР-1. Все каркасы были изготовлены индивидуально для каждого пациента из полосок сосудистого протеза Gelweave (Великобритания). Размеры каркаса соответствовали диастолическим размерам желудочков сердца, которые определялись после достижения максимально возможного клинического улучшения состояния пациента. Отдаленные результаты были прослежены в сроки до 4 лет. Возраст больных составил $43,1 \pm 10,8$ лет (от 28 до 62 лет). Один из пациентов наблюдался в течение 18 лет. Данные этого пациента представлены в виде клинического случая.
Результаты	С октября 2003 г. по октябрь 2007 г. имплантация сетчатого каркаса была выполнена у 15 больных с ДКМП. Случаев госпитальной летальности не было. Через 3 месяца после операции было отмечено уменьшение объемов левого желудочка (конечный диастолический объем уменьшился с $251,7 \pm 80,7$ до $229,0 \pm 61,3$ мл; конечный систолический объем со $182,3 \pm 73,6$ до $167,7 \pm 46,2$ мл) и улучшение его насосной функции (увеличение фракции изгнания с $25,2 \pm 6,0$ до $27,1 \pm 5,1$ %; сердечного индекса с $2,0 \pm 0,5$ до $2,4 \pm 0,7$ мл/мин/м ²). Функциональное состояние больных улучшилось на один класс NYHA: с $3,7 \pm 0,3$ до $2,8 \pm 0,6$. В отдельных случаях была отмечена полная нормализация размеров и систолической функции левого желудочка. Эпизодов декомпенсации кровообращения в отдаленные сроки после операции не отмечалось. Актуарная выживаемость за период наблюдения составила 100%.
Заключение	Имплантация экстракардиального сетчатого каркаса предотвращала прогрессирование дилатации сердца, и в комбинации с медикаментозной терапией она может быть эффективным методом лечения ДКМП.
Ключевые слова	Дилатационная кардиомиопатия; сердечная недостаточность; экстракардиальный сетчатый каркас
Для цитирования	Belenkov Yu. N., Koroteev A. V., Mareev V. Yu. Mitral valve replacement and implantation of an extracardial mesh frame in patients with severe heart failure: results of a clinical study and a description of a clinical case 18 years after surgery. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(9):4–10. [Russian: Беленков Ю.Н., Коротеев А.В., Мареев В.Ю. Протезирование митрального клапана и имплантация экстракардиального сетчатого каркаса у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью: результаты клинического исследования и описание клинического случая через 18 лет после операции. <i>Кардиология</i> . 2021;61(9):4–10]
Автор для переписки	Коротеев Алексей Васильевич. E-mail: akoroteev@yahoo.com

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – одна из основных причин инвалидизации и смертности населения Российской Федерации. По данным эпидемиологического исследования «ЭПОХА-2018», более чем у 8,8% россиян имеют место клинически выраженные признаки ХСН. Среди этиологических факторов ХСН значительная доля заболеваний, протекающих с наиболее тяжелым, неуклонно прогрессирующим течением, приходится на кардиомиопатии, в первую очередь – дилатационную кардиомиопатию (ДКМП). По данным исследо-

вания ЭПОХА, в РФ более чем у 6 млн. человек заболевание протекает особенно тяжело (III–IV функциональный класс (ФК)), когда изолированная лекарственная терапия снижает свою эффективность [1]. Больные, относящиеся к этой многочисленной группе, практически полностью утрачивают трудоспособность. Ожидаемая продолжительность их жизни в среднем не превышает 2–3 лет [2, 3].

Примерно 5% больных тяжелой ХСН нуждаются в трансплантации сердца [4]. Исходя из этого предположения в Рос-

сии ежегодно требуется выполнять не менее 100 тыс. пересадок сердца, что нереально из-за дефицита донорских органов. Во всем мире выполняется не более 7000 операций в год, а в нашей стране максимальное количество пересадок сердца было проведено в 2019 году и составило 335 операций. Дефицит донорских органов и нерешенная проблема болезни коронарных артерий трансплантированного сердца ограничивают возможности трансплантации в лечении ХСН. Очевидно, что альтернатива будет связана с клиническим применением искусственных желудочков сердца: за рубежом количество имплантаций этих устройств превысило 8320 в год. К сожалению, у нас в стране эта технология пока не получила широкого распространения, несмотря на то, что ФНЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова совместно с МИЭТ, ЗИТЦ, ООО «ДОНА-М» и ООО «Биософт-М» в 2013 году создали и испытали с хорошими клиническими результатами отечественный аппарат вспомогательного кровообращения АВК-Н. К концу 2015 года было имплантировано всего 17 этих систем [5], а на сегодняшний день количество выполненных имплантаций не превышает 55.

Таким образом, актуальной является разработка достаточно простого, доступного метода лечения ДКМП, который бы позволял, если не полностью исцелить больного от этого тяжелого заболевания, то, по крайней мере, предотвращал бы его дальнейшее развитие. Один из возможных подходов основан на предотвращении ремоделирования желудочков сердца, которое лежит в основе прогрессирования СН и представляет собой патологические изменения миокарда, которые приводят к изменению формы и функции желудочков. В норме сердце по форме похоже на компактный эллипс. При заболевании миокарда желудочки дилатируются, стенки их истончаются, а сердце приобретает форму шара. И чем больше радиус такого шара, тем менее эффективна насосная функция сердца, тем хуже смыкаются створки атрио-вентрикулярных клапанов [6].

Ведущую роль в сохранении и, соответственно, в изменении формы желудочков играет внутренний соединительно-тканый каркас миокарда, его так называемая «строма», которая состоит из волокон коллагена I и III типов. При этом в норме преобладают волокна коллагена I типа, отличающиеся повышенной прочностью и придающие это свойство стенке желудочков сердца. В условиях патологии соотношение волокон коллагена меняется и начинают преобладать волокна коллагена III типа, придающие миокарду повышенную эластичность. В результате стенки желудочков становятся менее прочными, более эластичными и податливыми к дилатации. Таким образом, в основе процесса ремоделирования желудочков лежит патология внутреннего соединительно-тканого каркаса миокарда. На основе данной концепции о природе прогрессирования ХСН была сформулирована гипотеза о компенсации недостаточности внутренне-

го каркаса миокарда при помощи искусственного каркаса, расположенного снаружи сердца и предотвращающего прогрессирование дилатации сердца. Методика операции была подробно описана нами ранее [7].

Целью настоящей публикации является представление краткосрочных и отдаленных результатов имплантации сетчатого каркаса у пациентов с ДКМП.

Материал и методы

С октября 2003 г. по октябрь 2007 г. имплантация сетчатого каркаса была выполнена в РНЦХ РМН у 15 больных с ДКМП. Все каркасы были изготовлены индивидуально для каждого пациента из полосок сосудистого протеза Gelweave (Великобритания). Размеры каркаса соответствовали диастолическим размерам желудочков сердца, которые определялись после достижения максимально возможного клинического улучшения пациента. Возраст больных составил $43,1 \pm 10,8$ лет (от 28 до 62 лет). Оценивали внутрибольничную летальность, динамику клинико-эхокардиографических параметров через 3 месяца. Отдаленные результаты (выживаемость) были прослежены в сроки до 4 лет (пациенты приходили на плановые визиты).

Результаты

Случаев госпитальной летальности не было. В отдельных случаях отмечалась полная нормализация размеров и систолической функции ЛЖ. Эпизодов декомпенсации кровообращения в отдаленные сроки после операции не отмечалось. Актуарная выживаемость за период наблюдения составила 100%. Динамика состояния пациентов представлена в таблице 1.

Был сделан предварительный вывод о том, что имплантация экстракардиального сетчатого каркаса у больных с ДКМП препятствует прогрессированию дилатации полостей сердца и способствует улучшению функционального состояния [4].

Представляем описание клинического случая одного из пациентов, состояние которого было прослежено в течение 18 лет.

Больной М., 31 год, находился в Отделе СН и заболеваний миокарда Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова с диагнозом: *Дилатационная кардиомиопатия как исход хронического миокардита*. Нарушения ритма сердца и проводимости: желудочковая и наджелудочковая экстрасистолии.

Из анамнеза известно, что в ноябре 2001 года после перенесенного простудного заболевания впервые появились утомляемость, кашель, одышка при физических нагрузках средней интенсивности, отеки нижних конечностей. В январе 2002 года был госпитализирован в Главный военный клинический госпиталь, где был выставлен диагноз миокардита; проводилась терапия ингибиторами ангиотензин-

превращающего фермента (иАПФ), β -адреноблокаторами, мочегонными. На фоне лечения состояние пациента несколько стабилизировалось, однако после выписки наблюдалось дальнейшее прогрессирование заболевания: нарастала одышка, появились асцит и гидроторакс.

Дальнейшее лечение проводилось на базе Отдела СН и заболеваний миокарда ИКК им. А. Л. Мясникова, куда пациент впервые поступил в апреле 2002 года с жалобами на слабость, вялость, одышку при незначительной физической нагрузке, тяжесть в правом подреберье. При поступлении состояние тяжелое; акроцианоз; пастозность голеней и стоп; дыхание жесткое, хрипов нет; тоны сердца приглушены, ритм правильный, определялся протодиастолический «ритм галопа»; частота сердечных сокращений (ЧСС) – 110 в мин; артериальное давление (АД) – 96/60 мм рт. ст.; живот мягкий, безболезненный, увеличен за счет асцита; печень выступала на 4 см из-под края реберной дуги.

На электрокардиограмме регистрировалась синусовая тахикардия; при рентгенографии органов грудной клетки выявлено расширение всех камер сердца (кардиоторакальный индекс 62%, объем сердца 208% от нормы) и признаки венозного застоя. При эхокардиографии (ЭхоКГ) отмечалось расширение всех камер сердца: КДР ЛЖ 6,8 см, КСО – 6,0 см, выраженное снижение общей сократительной способности (фракция выброса (ФВ) ЛЖ 23%), выявлена относительная митральная и трикуспидальная регургитация, незначительная легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии 35 мм рт. ст.). На основании данных анамнеза и результатов клинико-инструментального обследования было сделано заключение о наличии у больного дилатационной кардиомиопатии в исходе хронического миокардита. Проводилось лечение мочегонными препаратами, иАПФ, β -адреноблокаторами, стероидными гормонами. На фоне проводимой терапии удалось добиться относительной компенсации кровообращения. Однако в дальнейшем проявилась отчетливая тенденция к быстрому прогрессированию заболевания: на протяжении последующего года больной был вынужден четыре раза госпитализироваться в стационар для коррекции декомпенсации кровообращения. Было отмечено нарастающее увеличение размеров и объемов сердца, снижение сократительной способности: КДО ЛЖ увеличился до 286 мл, ФВ ЛЖ снизилась до 12%. Митральная регургитация увеличилась до III степени, а трикуспидальная регургитация до IV степени.

Было очевидно, что дальнейшее проведение медикаментозной терапии бесперспективно ввиду нарастания процессов патологического ремоделирования: увеличения размеров и объемов камер сердца, увеличения клапанной регургитации, снижения сократительной способности миокарда.

Кардинально решить проблему можно было бы при помощи пересадки сердца. Однако на 2003-й год возможность осуществления данной процедуры была весьма ограничена.

Таблица 1. Изменения эхокардиографических показателей и функционального состояния пациентов через 3 месяца после оперативного лечения

Показатель	Исходно	Через 3 месяца
КДО, мл	251,7 $\pm$ 80,7	229,0 $\pm$ 61,3
КСО, мл	182,3 $\pm$ 73,6	167,7 $\pm$ 46,2
ФВ, %	25,2 $\pm$ 6,0	27,1 $\pm$ 5,1
СИ, мл/мин/м кв	2,0 $\pm$ 0,5	2,4 $\pm$ 0,7
ФК СН	3,7 $\pm$ 0,3	2,8 $\pm$ 0,6

КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; ФВ – фракция выброса; СИ – сердечный индекс; ФК СН – функциональный класс сердечной недостаточности. Данные представлены в виде среднего $\pm$ стандартного отклонения.

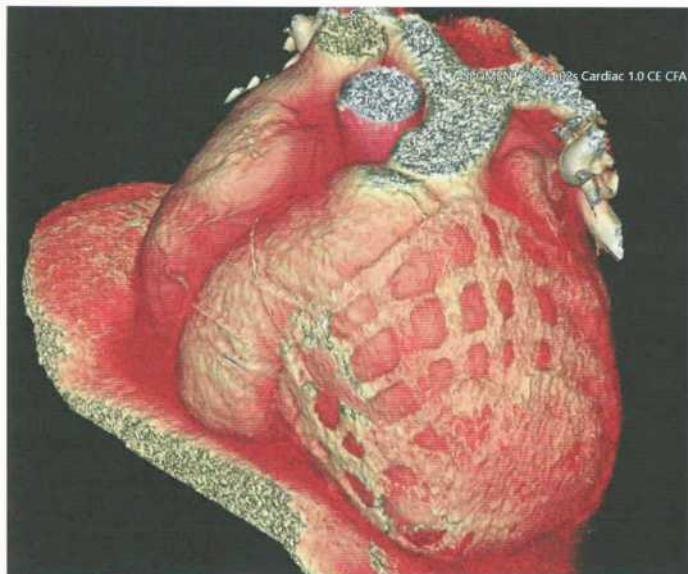
Рисунок 1. Интраоперационный снимок: имплантация экстракардиального сетчатого каркаса



Исходя из сложившейся ситуации больной был переведен в ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского для проведения реконструктивной операции на сердце, направленной на предотвращение дальнейшего ремоделирования и увеличения камер сердца. При поступлении в РНЦХ в декабре 2002 года были выявлены тяжелые расстройства гемодинамики: одышка в покое (СН IV ФК по NYHA), гепатомегалия, гидроторакс. КДО ЛЖ приближался к 300 мл; ФВ ЛЖ 12%; площадь относительной митральной регургитации достигала 30% от объема левого предсердия; трикуспидальная регургитация IV степени; легочная гипертензия III степени (давление в легочной артерии 85/40 мм рт. ст. при АД 100/50 мм рт. ст.); политопные желудочковые экстрасистолы (IVB класс по Лауну). При проведении велоэрогметрии с газовым анализом было установлено, что резерв кардиореспираторной системы составлял <25% от нормы.

Больному была проведена интенсивная предоперационная подготовка, в результате которой удалось добиться

Рисунок 2. Спиральная компьютерная томография пациента М. через 18 лет, в январе 2021 года. Сетчатый каркас полностью покрывает поверхность обоих желудочков, восстанавливая их эллипсоидную форму. Предсердия не поддерживаются каркасом и несколько увеличены в размерах



ся временного уменьшения выраженности симптомов СН, снижения степени трикуспидальной регургитации (с IV до I) и легочной гипертензии, а также отменить гормональную терапию. На фоне улучшения состояния больного, стабилизации гемодинамического статуса и относительного уменьшения размеров и объемов камер сердца была выполнена спиральная компьютерная томография, которая дала точную информацию о размерах сердца. Исходя из полученных данных был изготовлен пластиковый макет сердца (в фазу диастолы). После этого была сшита сетка из полосок дакрона, размер которой подбирался таким образом, чтобы в растянутом состоянии она соответствовала максимальному объему и размерам сердца в диастолу. С учетом эластичности сетки ее размеры должны были уменьшаться по мере устранения дилатации камер сердца.

4 марта 2003 года больному была выполнена операция протезирования митрального клапана механическим протезом «Карбомедикс-31» и имплантация экстракардиального сетчатого каркаса. Операция проводилась в условиях искусственного кровообращения и фармако-холодовой кардиopleгии (рис. 1).

В первые трое суток послеоперационного периода отмечались умеренно выраженные явления левожелудочковой недостаточности, а в интервале с 6-ых по 9-е сутки имели место признаки правожелудочковой недостаточности.

По данным ЭхоКГ в первые 30 суток было зафиксировано уменьшение КДО ЛЖ с 286 до 230 мл (–19,6%); возрастание ФВ ЛЖ с 12 до 22% (+ 45,4%). Сердечный индекс увеличился на 33% по сравнению с дооперационным значением. Пациент был выписан на терапии биспроло-

лом 5 мг/сут., фозиноприлом 10 мг/сут., триметазидином с замедленным высвобождением 70 мг/сут., спиронолактоном 50 мг/сут, гидрохлоротиазидом 12,5 мг/сут., триамтереном 25 мг/сут., варфарином 5 мг/сут.

На протяжении последующих 18 лет пациент находился на амбулаторном наблюдении со стороны врачей, которые занимались его лечением в РК НПК МЗ РФ и РНЦХ РАМН. Консультации и амбулаторное обследование проводилось на базе клиники госпитальной терапии им. А. А. Остроумова (Сеченовский университет), клиники факультетской хирургии им. Н. Н. Бурденко (Сеченовский университет) и Медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М. В. Ломоносова.

На протяжении всего периода наблюдения после операции (18 лет) у пациента сохранялось высокое качество жизни: в конце 2003 года он прошел военно-врачебную комиссию и был признан годным к продолжению военной службы. По роду выполняемых служебных обязанностей ему приходилось неоднократно выезжать в спецкомандировки и принимать участие в боевых действиях. Пациент получил второе высшее образование. У него родилась вторая дочь. Пациент много работает, регулярно занимается спортом, пунктуально соблюдает рекомендации врачей, необходимые для пациентов с механическим протезом клапана сердца. Эпизодов декомпенсации кровообращения не отмечалось. Вместе с тем один раз было зафиксировано синкопальное состояние, которое возникло во время игры в футбол при столкновении с игроком другой команды, который весил более 120 кг. Возможно, удар был настолько сильным, что произошло кратковременное заклинивание запирательных элементов механического клапанного протеза. Функция клапанного протеза восстановилась после резкого надавливания на грудину. Синкопальное состояние продолжалось менее 3 минут и не имело каких-либо последствий.

При осмотре в январе 2021 года: состояние удовлетворительное. ЧСС 72 уд/мин, мерцательная аритмия. АД 110/70 мм рт. ст. При аускультации: мелодия дискового протеза митрального клапана, шумы не выслушиваются. Кровообращение компенсировано, отеков нет, печень не выступает из-под края правой реберной дуги. При контрольном (январь 2021 года) ЭхоКГ исследовании: КДР ЛЖ 5,4 см (при норме до 5,5 см); толщина межжелудочковой перегородки 1 см, толщина задней стенки ЛЖ 1,2 см. КДО ЛЖ 192 мл, ФВ ЛЖ 47,4%, сердечный выброс 6,55 л/мин; сердечный индекс 3,04 л/мин/м². Размер правого желудочка увеличен до 4,5 см (при норме до 3,0 см). Отмечается увеличение размера и объема обоих предсердий: левое предсердие до 5,9 см, объем 114 мл, индекс объема 53 мл/м² (при норме до 34 мл/м²); объем правого предсердия 135 мл, индекс объема 63 мл/м² (при норме до 27 мл/м кв). Трикуспидальная регургита-

ция 1–2-й ст. Легочная гипертензия I степени (пиковое систолическое давление в легочной артерии 36 мм рт. ст.).

При компьютерной томографии с контрастом (январь 2021 года) было отмечено, что левый и правый желудочки сердца полностью покрыты сетчатым каркасом, тогда как предсердия лишь частично. Благодаря каркасу желудочки имеют физиологичную конусовидную форму, а их размеры практически не отличаются от нормы. Предсердия, которые не были покрыты каркасом, несколько увеличены в размерах. На всем протяжении зоны, покрытой каркасом, визуализируется жировая прослойка между ним и миокардом, что свидетельствует об отсутствии чрезмерного сдавления. Признаков значимых стенозов коронарных артерий не выявлено (рис. 2).

Обсуждение

В 1997 году американская компания Acorn Cardiovascular создала экстракардиальный сетчатый каркас «CorCar», изготовленный из нитей плетеного полиэстера. В 2001 году профессор Konertz W.F. из клиники Шарите (Берлин) приступил к клиническим испытаниям каркаса CorCar, которые показали его безопасность и продемонстрировали, что он способствовал уменьшению размеров дилатированных желудочков сердца и повышению их насосной функции [8–11]. Практически одновременно, в июне 2001 года, аналогичные исследования были начаты в РНЦХ РАМН [6, 12]. Здесь был разработан, проверен в эксперименте и внедрен в клиническую практику экстракардиальный сетчатый каркас АКОР-1, который готовили из полосок сосудистого протеза Gelweave (Великобритания) индивидуально для каждого пациента. Размеры каркаса соответствовали диастолическим размерам желудочков сердца, которые определялись после достижения максимально возможного клинического улучшения пациента. Естественно, каркас не мог напрямую улучшить систолическую функцию желудочков, однако предполагалось, что он сможет предотвратить прогрессирование дилатации.

Оба каркаса – CorCar (США) и АКОР-1 (РНЦХ РАМН) – были изготовлены из биосовместимых материалов и плотно примыкали к поверхности желудочков сердца. Вместе с тем у этих моделей были существенные различия в конструкции. Так, каркас CorCar имел разную степень растяжимости по длине и ширине: он более податлив в продольном направлении, по оси сердца, и менее податлив в поперечном направлении. Каркас АКОР-1 РНЦХ РАМН имеет равную степень растяжимости в обоих направлениях – по длиннику и поперечнику сердца, что обеспечивает более активное участие в сокращении желудочка его верхушки, с которой, собственно, сокращение и начинается. Кроме того, каркас АКОР-1 более эластичен, чем каркас CorCar.

Клинические исследования в РНЦХ РАМН проводились при сотрудничестве с Отделом сердечной недостаточ-

ности ГУ РК НПК Росмедтехнологий (Беленков Ю.Н.). Исходно предполагалось, что имплантация сетчатого каркаса будет эффективной только в случае, когда она дополняет оптимальную медикаментозную терапию. То есть, данная технология представляет собой комбинированный подход к лечению ХСН: медикаментозная терапия плюс кардиохирургия. Важно было точно отбирать пациентов для данного вмешательства: наиболее эффективным оно оказалось при толщине стенок миокарда ЛЖ не менее 0,8 см.

Параллельно с пациентами ДКМП, у которых не было гемодинамически значимой митральной регургитации, проводилось лечение группы больных, у которых имела место значимая митральная недостаточность: этим пациентам имплантацию сетчатого каркаса дополняли протезированием митрального клапана. Пациент М-н, 31 года, клинические данные которого были изложены выше, относился именно к этой категории. Компания Acorn Cardiovascular инициировала многоцентровое проспективное рандомизированное клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности сетчатого каркаса CorCar, в которое включили 300 пациентов с СН III–IV ФК NYHA, причем у 90% из них была неишемическая ДКМП. У 193 пациентов имела место гемодинамически значимая митральная недостаточность и им рандомизированно выполняли изолированную операцию на клапане или же дополняли митральную коррекцию имплантацией сетки CorCar. У 107 пациентов, у которых не было митральной регургитации, рандомизированно проводили медикаментозную терапию (иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, β -адреноблокаторы, диуретики) или дополняли ее имплантацией сетки CorCar. Исследование показало, что у пациентов из групп CorCar чаще отмечалось улучшение клинического состояния по сравнению с теми, у кого CorCar не применялся (38% против 27%), и реже происходило ухудшение (37% против 46%). Таким образом, отношение шансов составило 1,73 в пользу CorCar ($p=0,02$). Кроме того, у пациентов с CorCar отмечались более выраженное уменьшение КДО ЛЖ ($p=0,009$) и КСО ЛЖ ($p=0,017$), а также более значимая положительная динамика индекса сферичности ЛЖ ($p=0,026$) [11, 13].

Вместе с тем, не было установлено, что имплантация сетчатого каркаса CorCar существенно увеличивает продолжительность жизни больных ХСН. Это обстоятельство, наряду со все более активным распространением искусственных желудочков сердца, привело к отказу от широкого клинического применения сетчатых каркасов при лечении ХСН.

Однако в последние годы отмечается возобновление интереса к технологии экстракардиальной поддержки миокарда. На новом витке спирали развития изучается эффективность современных технологических возможностей: «мягких роботов», различных электромеханиче-



ОССН

Общество Специалистов по
Сердечной Недостаточности

Для профессионалов в области здравоохранения
ОССН и издательство «КлинМедКонсалтинг»
представляет уникальные монографии и пособия.



500 руб.*

Васюк Ю.А., Ющук Е.Н., Несветов В.В.

Монография «Кардиоонкология: новый вызов нашего времени. Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевого лечения»

В монографии описаны многие аспекты кардиоонкологии – важной дисциплинарной проблемы до настоящего времени остающейся малоизученной. Кардиотоксичность у онкологических пациентов является актуальной проблемой. Количество таких больных во всем мире неуклонно растет, а их активная противоопухолевая терапия, в том числе новыми, весьма агрессивными препаратами сопряжена с увеличением риска различных сердечно-сосудистых осложнений.



500 руб.*

Арутюнов Г.П., Орлова Я.А., Козиолова Н.А.,
Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Соколова А.В.

Фундаментальные и прикладные аспекты мочегонной терапии

В данном учебном пособии описаны теоретические и прикладные аспекты мочегонной терапии. Особое внимание уделено диуретикам в лечении хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии.



500 руб.*

Арутюнов Г.П.

Монография «Этюды дифференциального диагноза»

В монографии описаны навыки построения диагностической концепции на основе пропедевтического подхода к осмыслению жалоб и результатов физикального осмотра. Издание, созданное на основе личного 40-летнего опыта работы автора в многопрофильном терапевтическом стационаре будет полезно молодым специалистам, ординаторам и врачам общей практики.

Вы можете приобрести издания, обратившись в ОССН или «КлинМедКонсалтинг».

На все вопросы по заказу и доставке вам ответят по e-mail: anastasia.tarabrina@ossn.ru
или по адресу 121087, г. Москва, Береговой проезд, д.5, корп. 2, 215. Тел.: +7 (495) 765 24 28.

* – стоимость почтовых услуг по пересылке оплачивается отдельно и рассчитывается в зависимости от тарифов почты России или других служб доставки для каждого региона РФ.

ских систем, клеточных технологий [14–18]. Это обстоятельство, наряду с позитивными отдаленными результатами комбинированного («медикаментозная терапия + хирургия») больного М-н, дает основание сделать вывод о целесообразности возобновления экспериментальных и клинических исследований по применению экстракардиального сетчатого каркаса.

Анализируя причины позитивного отдаленного результата лечения пациента М-н, следует отметить роль нескольких факторов: 1) сетчатый каркас предотвратил прогрессирование дилатации полости желудочков сердца, способствовал восстановлению их физиологичной эллипсоидной формы; 2) протезирование клапана устранило митральную регургитацию и таким образом повысило

эффективность насосной функции сердца; 3) медикаментозное лечение повысило сократимость миокарда. Наконец, вполне возможно, что с течением времени были купированы явления хронического миокардита.

Заключение

Имплантация экстракардиального сетчатого каркаса предотвращает прогрессирование дилатации сердца и в комбинации с медикаментозной терапией может быть эффективным методом лечения ДКМП.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 18.07.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fomin I.V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. Russian Journal of Cardiology. 2016;8:7–13. [Russian: Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский Кардиологический Журнал. 2016;8:7–13]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
2. Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T. Epidemiological studies on heart failure: a background. Russian Heart Failure Journal. 2002;3(2):57–8. [Russian: Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эпидемиологическое исследование сердечной недостаточности: состояние вопроса. Журнал Сердечная Недостаточность. 2002;3(2):57–8]
3. Mareev V.Yu., Belenkov Yu.N. Prospects in treatment of chronic heart failure. Russian Heart Failure Journal. 2002;3(3):109–14. [Russian: Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Перспективы в лечении хронической сердечной недостаточности. Журнал Сердечная Недостаточность. 2002;3(3):109–14]
4. Koroteev A.V., Belianko I.E., Dolotov V.K., Nechaev I.A., Ternovskaya E.A., Kalagina T.Yu. et al. Implantation of extracardiac netlike frame: a new surgical technology in the treatment of heart failure. International Journal of Interventional Cardioangiography. 2008;14:60–1. [Russian: Коротеев А.В., Белянко И.Э., Долотов В.К., Нечаев И.А. Терновская Е.А., Калagina Т.Ю. и др. Имплантация экстракардиального сетчатого каркаса: новая хирургическая технология в лечении сердечной недостаточности. Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2008;14:60–1]
5. Gautier S.V., Itkin G.P., Shemakin S.Yu., Saitgareev R.Sh., Poptsov V.N., Zakharevich V.M. et al. The first experience in clinical application of domestic circulatory support device on basis of implantable axial pump for two stage heart transplantation. Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs. 2015;15(3):92–101. [Russian: Готье С.В., Иткин Г.П., Шемакин С.Ю., Сайдгареев Р.Ш., Попцов В.Н., Захаревич В.М. и др. Первый опыт клинического применения отечественного аппарата вспомогательного кровообращения на базе имплантируемого осевого насоса для двухэтапной трансплантации сердца. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2015;15(3):92–101]. DOI: 10.15825/1995-1191-2013-3-92-101
6. Koroteev A.V. Method for surgical therapy of dilatation cardiomyopathy. Patent RU 2190966 C1. Application from 20.09.2001. Av. at: https://yandex.ru/patents/doc/RU2190966C1_20021020. [Russian: Коротеев А.В. Способ хирургического лечения дилатационной кардиомиопатии. Патент RU 2190966 C1. 2002. Доступно на: https://yandex.ru/patents/doc/RU2190966C1_20021020]
7. Sychov A.V., Gerasimova V.V., Mareev V.Yu., Korobkova I.Z., Koroteev A.V., Ovchinnikov A.G. et al. Prosthesis of mitral valve and implantation of gauze framework in patients with severe HF. Russian Heart Failure Journal. 2005;6(5):209–12. [Russian: Сычев А.В., Герасимова В.В., Мареев В.Ю., Коробкова И.З., Коротеев А.В., Овчинников А.Г. и др. Протезирование митрального клапана и имплантация марлевой рамы у пациентов с тяжелой ХСН. Журнал Сердечная Недостаточность. 2005;6(5):209–12]
8. Konertz W, Dushe S, Hotz H, Braun JP, Spiess C, Endzweiler C et al. Safety and feasibility of a cardiac support device. Journal of Cardiac Surgery. 2001;16(2):113–7. DOI: 10.1111/j.1540-8191.2001.tb00495.x
9. Konertz WF, Shapland JE, Hotz H, Dushe S, Braun JP, Stantke K et al. Passive containment and reverse remodeling by a novel textile cardiac support device. Circulation. 2001;104(12 Suppl 1):I270–275. DOI: 10.1161/hc37t1.094525
10. Konertz W. Berlin experiences with the 'CorCap'. Hearts have become smaller, pump function is improved. MMW Fortschritte der Medizin. 2004;146(49):S. PMID: 15646706
11. Sabbah HN. Global Left Ventricular Remodeling with the Acorn Cardiac Support Device: Hemodynamic and Angiographic Findings in Dogs with Heart Failure. Heart Failure Reviews. 2005;10(2):109–15. DOI: 10.1007/s10741-005-4638-9
12. Konstantinov B.A., Korotkov A.V., Belianko I.E., Sandrikov V.A., Dolotov V.K., Ternovskaya E.A. et al. Surgical treatment of dilated cardiomyopathy. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2006; 9:4–10. [Russian: Константинов Б.А., Коротков А.В., Белянко И.Э., Сандриков В.А., Долотов В.К., Терновская Е.А. и др. Хирургическое лечение дилатационной кардиомиопатии. Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. 2006; 9:4–10. PMID: 17047625]
13. Acker MA, Bolling S, Shemin R, Kirklin J, Oh JK, Mann DL et al. Mitral valve surgery in heart failure: Insights from the Acorn Clinical Trial. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2006;132(3):568–77. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2006.02.062
14. Varela CE, Fan Y, Roche ET. Optimizing Epicardial Restraint and Reinforcement Following Myocardial Infarction: Moving Towards Localized, Biomimetic, and Multitherapeutic Options. Biomimetics. 2019;4(1):7. DOI: 10.3390/biomimetics4010007
15. Hendriks T, Schurer RAJ, Al Ali L, van den Heuvel AFM, van der Harst P. Left ventricular restoration devices post myocardial infarction. Heart Failure Reviews. 2018;23(6):871–83. DOI: 10.1007/s10741-018-9711-2
16. Kapnisi M, Mansfield C, Marijon C, Guex AG, Perbellini F, Bardi I et al. Auxetic Cardiac Patches with Tunable Mechanical and Conductive Properties toward Treating Myocardial Infarction. Advanced Functional Materials. 2018;28(21):1800618. DOI: 10.1002/adfm.201800618
17. Park J, Choi S, Janardhan AH, Lee S-Y, Raut S, Soares J et al. Electromechanical cardioplasty using a wrapped elasto-conductive epicardial mesh. Science Translational Medicine. 2016;8(344):344ra86. DOI: 10.1126/scitranslmed.aad8568
18. Payne CJ, Wamala I, Bautista-Salinas D, Saeed M, Van Story D, Thalhoffer T et al. Soft robotic ventricular assist device with septal bracing for therapy of heart failure. Science Robotics. 2017;2(12):eaan6736. DOI: 10.1126/scirobotics.aan6736

Бессонов И.С., Кузнецов В.А., Сапожников С.С., Горбатенко Е.А., Шадрин А.А.

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия

ШКАЛА ОЦЕНКИ РИСКА ГОСПИТАЛЬНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ

Цель	Разработка шкалы (балльной системы) прогнозирования индивидуального риска госпитальной летальности у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы (ИМпST) с учетом результатов проведенного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).
Материал и методы	В анализе были использованы данные 1 649 последовательных пациентов с ИМпST, включенных в госпитальный регистр ЧКВ в период с 2006 по 2017 г. Для проверки адекватности предсказания модели исходную выборку разделили на две группы: обучающую – 1150 (70%) пациентов и тестовую – 499 (30%) пациентов. С использованием обучающей выборки для каждой переменной был рассчитан индивидуальный балл. Для этого проводили линейное преобразование β -коэффициентов каждой из переменных, полученных на последнем этапе модели мультивариантной логистической регрессии. Для проверки шкалы использовали тестовую выборку.
Результаты	Было определено 7 независимых предикторов госпитальной летальности: возраст ≥ 65 лет, острая сердечная недостаточность (класс III–IV по Killip), общее время ишемии миокарда ≥ 180 минут, передняя локализация инфаркта миокарда, неуспешное ЧКВ, количество баллов по шкале SYNTAX ≥ 16 , уровень гликемии при поступлении $\geq 7,78$ ммоль/л для пациентов без сахарного диабета в анамнезе и $\geq 14,35$ ммоль/л для пациентов с сахарным диабетом в анамнезе. Вклад значения каждого показателя в риск развития госпитальной летальности был ранжирован от 0 до 7. Установлен пороговый уровень суммы баллов, равный 10: ≥ 10 баллов соответствуют высокой вероятности госпитальной летальности (18,2%). В обучающей выборке чувствительность составила 81%, специфичность 80,6%, площадь под кривой (AUC) составила 0,902. В тестовой выборке чувствительность составила 96,2%, специфичность 83,3%, AUC 0,924.
Заключение	Разработанная шкала позволяет с хорошей прогностической точностью определять пациентов с острым ИМпST, имеющих высокий риск развития летального исхода на госпитальном этапе.
Ключевые слова	Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; госпитальная летальность; шкала оценки риска; чрескожное коронарное вмешательство
Для цитирования	Bessonov I.S., Kuznetsov V.A., Sapozhnikov S.S., Gorbatenko E.A., Shadrin A.A. The risk score for in-hospital mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(9):11–19. [Russian: Бессонов И.С., Кузнецов В.А., Сапожников С.С., Горбатенко Е.А., Шадрин А.А. Шкала оценки риска госпитальной летальности у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. <i>Кардиология</i> . 2021;61(9):11–19]
Автор для переписки	Бессонов Иван Сергеевич. E-mail: ivanbessnv@gmail.com

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания продолжают занимать лидирующие позиции среди причин смертности населения большинства экономически развитых стран мира. При этом развитие инфаркта миокарда (ИМ) зачастую является причиной инвалидизации и смертности трудоспособного населения, что наносит наиболее значимый ущерб экономике [1, 2].

В лечении острого ИМ с подъемом сегмента ST электрокардиограммы (ИМпST) используют патофизиологический подход, направленный на скорейшую реперфузию миокарда путем реваскуляризации инфаркт-связанной коронарной артерии. На сегодняшний день

приоритетной является инвазивная стратегия реперфузии, когда коронарный кровоток восстанавливается в ходе проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). В ряде случаев, когда своевременное выполнение ЧКВ невозможно (более 120 минут от первичного медицинского контакта), применяется фармакоинвазивная стратегия. При этом проводится догоспитальный тромболитический с последующим ЧКВ в диапазоне от 2 до 24 часов либо экстренное спасительное ЧКВ при неэффективности тромболитической терапии (ТАТ) [3, 4].

С внедрением в широкую клиническую практику инвазивной стратегии реперфузии удалось добиться значительного снижения показателей летальности у пациен-

тов с острым ИМпСТ [5]. При этом частота летального исхода существенно различается в подгруппах пациентов. С целью оценки индивидуального риска летальности у больных с острым ИМпСТ был предложен ряд прогностических шкал (систем балльной оценки) [6–14]. Среди них можно выделить шкалы, как включающие только клинические параметры, так и более комплексные системы, использующие методы машинного обучения [6, 8, 10]. Наиболее распространенными на сегодняшний день являются шкалы GRACE, TIMI, CADILLAC, PAMI.

Предложенные для использования в клинической практике шкалы оценки риска летального исхода среди пациентов с ИМпСТ характеризуются рядом недостатков. Так, некоторые из них были разработаны на основе клинических исследований, имеющих строгие критерии включения. В этих случаях могли не учитываться данные наиболее тяжелых пациентов, зачастую соответствующих критериям исключения. Также существенным общим недостатком большинства предложенных шкал является тот факт, что они не учитывают результаты проведенного ЧКВ [6–13]. При этом непосредственный успех вмешательства является важнейшим залогом благоприятного прогноза в лечении пациентов с острым ИМпСТ [14, 15].

К сожалению, оптимально восстановить коронарный кровоток при проведении ЧКВ удастся далеко не всегда. Неоптимальный результат вмешательства чаще всего обусловлен развитием феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow»), окклюзии крупных боковых ветвей, наличием остаточной диссекции, тромба. Кроме того, в ряде случаев имплантировать стент в коронарную артерию не представляется возможным из-за анатомических особенностей, таких как выраженная кальцификация, извитость, аномальное отхождение коронарных артерий.

Учитывая вышеизложенное, разработка новой шкалы (балльной системы) прогнозирования индивидуального риска госпитальной летальности с учетом результатов проведенного ЧКВ у пациентов с острым ИМпСТ остается важной клинической задачей. Разработка такой шкалы явилась целью настоящего исследования.

Материал и методы

В анализе были использованы данные 1649 последовательных пациентов с ИМпСТ, включенных в госпитальный регистр ЧКВ в период с 2006 по 2017 г. [16]. Критериями включения были:

- наличие ангинозного приступа длительностью до 12 часов либо до 24 часов при сохраняющейся ишемии;
- подъем сегмента ST на электрокардиограмме ≥ 1 мм в 2-х и более последовательных отведениях от конечностей и/или ≥ 2 мм в грудных отведениях,

- проведение ЧКВ в сроки ≤ 12 часов от начала болевого синдрома или до 24 часов при сохраняющейся ишемии.

У всех пациентов проводили комплексную оценку клинико-ангиографических показателей. При анализе лабораторных показателей использовали результаты при поступлении в стационар. У всех больных определяли общее время ишемии миокарда. При выполнении первичных ЧКВ общее время ишемии миокарда рассчитывали, как интервал от возникновения болевого синдрома до введения коронарного проводника в инфаркт-связанную артерию [3, 4]. В случае выполнения у пациентов догоспитального тромболизиса общим временем ишемии миокарда считали интервал от начала болевого синдрома до введения тромболитического препарата. При неэффективности ТЛТ общее время ишемии миокарда оценивали, как при первичных ЧКВ.

При фармакоинвазивной стратегии на догоспитальном этапе вводилась полная доза препарата тенектеплаза. При этом эффективность лечения оценивали через 90 мин. При отсутствии электрокардиографических признаков резолуции сегмента ST более чем на 50%, либо при наличии полной тромботической окклюзии инфаркт-связанной артерии при проведении коронарографии, ТЛТ считалась неэффективной. В случае эффективной ТЛТ ЧКВ проводили в течение 24 часов. При неэффективности ТЛТ выполняли спасительное ЧКВ.

Технические аспекты проведения ЧКВ определялись врачом по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению. Неуспешным ЧКВ считалось при наличии хотя бы одной из следующих ангиографических характеристик: финальный кровоток менее TIMI 3, степень миокардиального пропитывания менее 3, наличие пристеночного тромба, окклюзия крупных (более 2 мм) боковых ветвей, наличие остаточной диссекции коронарной артерии. Перед ЧКВ всем пациентам назначали соответствующую актуальным стандартам лечения антитромбоцитарную терапию.

При поступлении в стационар все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, которое соответствовало положениям Хельсинкской декларации.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием пакета статистических программ SPSS, версия 21.0 (SPSS Inc., США). Результаты представлены в виде $M \pm SD$ при нормальном распределении; при асимметричном распределении значения представлены медианой (Me) с интерквартильным размахом. Распределение количественных переменных определяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Для проверки адекватности предсказания модели исходную выборку разделили на две группы: обуча-

ющую, по которой непосредственно строилась модель, и тестовую, которая использовалась для оценки стабильности и проверки точности предсказания модели. Выборки формировались на основе механизма случайного отбора в соотношении 70% и 30% соответственно. Летальность на госпитальном этапе являлась дихотомической зависимой переменной в модели. В обучающей выборке взаимосвязь каждой исследуемой переменной с летальностью была проанализирована с использованием унивариантного анализа. В мультивариант-

ную модель бинарной логистической регрессии были включены показатели, связанные с летальным исходом при унивариантном анализе. Для устранения влияния коллинеарных предикторов с помощью коэффициентов корреляции Пирсона между ними рассчитывали линейную связь. Считалось, что коэффициенты корреляции Пирсона по модулю больше 0,35 указывают на наличие линейной связи между предикторами. Из групп линейно связанных предикторов в модель мультивариантной логистической регрессии выбирался предиктор

Таблица 1. Клинико-ангиографическая характеристика пациентов обучающей и тестовой выборок

Показатель		Всего, n=1649	Обучающая выборка, n=1150	Тестовая выборка, n=499
Возраст, лет		59,6±11,6	59,8±11,6	59,2±11,5
Мужской пол		1210 (73,4)	844 (73,4)	366 (73,3)
Индекс массы тела, кг/м ²		29,0±5,2	29,1±5,2	28,9±5,0
Глюкоза, ммоль/л		8,7±3,7	8,7±3,7	8,6±3,7
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л		8,5±3,3	8,5±3,3	8,6±3,3
Курение		597 (36,2)	418 (36,4)	179 (35,9)
ИБС в анамнезе		559 (33,9)	376 (32,7)	183 (36,7)
Дислипидемия*		1426 (86,5)	994 (86,4)	432 (86,6)
ЧКВ в анамнезе		161 (9,8)	111 (9,7)	50 (10)
АКШ в анамнезе		9 (0,5)	5 (0,4)	4 (0,8)
СД в анамнезе		292 (17,7)	200 (17,4)	92 (18,4)
ИМ в анамнезе		276 (16,7)	185 (16,1)	91 (18,2)
АГ		1324 (80,3)	923 (80,3)	401 (80,4)
Инсульт в анамнезе		111 (6,8)	82 (7,7)	29 (5,8)
Хроническая болезнь почек		156 (9,5)	114 (9,9)	42 (8,4)
Тромболизис на догоспитальном этапе		316 (19,2)	209 (18,2)	107 (21,4)
Многососудистое поражение коронарного русла		443 (26,9)	304 (26,5)	139 (27,9)
Полная тромботическая окклюзия инфаркт-связанной артерии		1040 (63,2)	744 (64,8)	296 (59,4)
Инфаркт- связанная артерия	Ствол левой коронарной артерии	21 (1,3)	18 (1,6)	3 (0,6)
	Передняя межжелудочковая артерия	750 (45,6)	535 (46,6)	215 (43,2)
	Правая коронарная артерия	628 (38,2)	430 (37,5)	198 (39,8)
	Огибающая ветвь левой коронарной артерии	200 (12,2)	142 (12,4)	58 (11,6)
	Диагональные ветви	23 (1,4)	17 (1,5)	6 (1,2)
	Ветви тупого края	34 (2,1)	18 (1,6)	16 (3,2)
Интермедиарная артерия		17 (1,0)	13 (1,1)	4 (0,8)
Прямое стентирование инфаркт-связанной артерии		863 (54,9)	609 (55,6)	254 (53,4)
Трансрадиальный доступ		512 (31,0)	349 (30,3)	163 (32,7)
Время от начала болевого синдрома до поступления в стационар, минуты	<180	942 (57,1)	672 (58,4)	270 (54,1)
	≥180 ≤360	367 (22,3)	253 (22,0)	114 (22,8)
	>360	340 (20,6)	225 (19,6)	115 (23)
Общее время ишемии миокарда, минуты	<180	603 (36,6)	442 (38,4)	161 (32,3)
	≥180 ≤360	530 (32,1)	356 (31,0)	174 (34,9)
	>360	516 (31,3)	352 (30,6)	164 (32,9)
Передняя локализация инфаркта миокарда		769 (46,6)	537 (46,7)	232 (46,5)
Острая сердечная недоста- точность (класс по Killip)	I-II	1544 (85,4)	1070 (93,1)	474 (95,0)
	III-IV	105 (6,4)	807 (7,0)	25 (5,0)

* – дислипидемия определялась на основании актуальных Российских рекомендаций по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот – n (%) или M±SD. ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; АКШ – аорто-коронарное шунтирование; СД – сахарный диабет; ИМ – инфаркт миокарда; АГ – артериальная гипертензия.

Таблица 2. Результаты лечения пациентов в обучающей и тестовой выборках

Показатель	Всего, n=1649	Обучающая выборка, n=1150	Тестовая выборка, n=499
Неуспешное ЧКВ	155 (9,4)	107 (9,3)	48 (9,6)
Развитие феномена «no-reflow»	114 (6,9)	80 (7,0)	34 (6,8)
Летальность	84 (5,1)	58 (5,0)	26 (5,2)
Тромбоз стента	22 (1,3)	17 (1,5)	5 (1)
Рецидив ИМ	32 (1,9)	23 (2,0)	9 (1,8)
МАСЕ (смерть, рецидив ИМ, тромбоз стента)	113 (6,9)	77 (6,7)	36 (7,2)
Инсульт	4 (0,2)	2 (0,2)	2 (0,4)
Осложнения в месте пункции	80 (4,9)	58 (5,0)	22 (4,4)
Фракция выброса ЛЖ при выписке, %	47 [42;51]	47 [42;51]	47 [42;51]
Размер асинергии ЛЖ, %	35 [20;40]	35 [20;40]	35 [20;40]

Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот – n (%) или медианы и интерквартильного размаха – Me [25-й процентиль; 75-й процентиль]. ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ИМ – инфаркт миокарда; МАСЕ (major adverse cardiac events) — основные неблагоприятные кардиальные события; ЛЖ — левый желудочек.

Таблица 3. Независимые предикторы госпитальной летальности и рассчитанные скоринговые баллы

Показатель		ОШ (95% ДИ)	p	β-коэффициент	Скоринговый балл
Возраст, лет	≥65	5,73 (2,76–11,9)	<0,001	1,746	4
	<65				0
Острая сердечная недостаточность, класс по Killip	III–IV	9,32 (4,45–19,6)	<0,001	2,233	5
	I–II				0
Общее время ишемии миокарда, минуты	≥180	4,07 (1,48–11,2)	0,006	1,403	3
	<180				0
Передняя локализация инфаркта миокарда	да	2,32 (1,17–4,58)	0,015	0,842	2
	нет				0
Неуспешное ЧКВ	да	4,87 (2,27–10,5)	<0,001	1,584	4
	нет				0
Количество баллов по шкале SYNTAX	≥16	3,03 (1,55–5,93)	0,001	1,109	3
	<16				0
Гипергликемия при поступлении*	да	2,31 (1,15–4,66)	0,019	0,838	2
	нет				0

* – гликемия при поступлении ≥7,78 ммоль/л у пациентов без сахарного диабета в анамнезе; ≥14,35 ммоль/л у пациентов с сахарным диабетом в анамнезе.

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

с наименьшим уровнем статистической значимости, определенным в унивариантной модели логистической регрессии. Оптимальная модель логистической регрессии строилась из полной модели методом обратного шага. Различие считалось статистически значимым при $p < 0,05$. В полную модель регрессии были включены следующие переменные: возраст, пол, курение, ишемическая болезнь сердца в анамнезе, хроническая болезнь почек в анамнезе, локализация ИМ, класс острой сердечной недостаточности по Killip, общее время ишемии миокарда, количество баллов по шкале SYNTAX, неуспешное ЧКВ, полная атрио-вентрикулярная блокада, фибрилляция предсердий, фибрилляция желудочков, прямая госпитализация в центр, где выполняются ЧКВ, гипергликемия, прямое стентирование инфаркт-связанной артерии, использование стентов с антипролифе-

ративным покрытием. Для каждой количественной переменной с использованием ROC-анализа были рассчитаны оптимальные пороговые значения, позволяющие прогнозировать госпитальную летальность. При этом пороговые значения уровня гликемии рассчитывали отдельно для пациентов с сахарным диабетом (СД) и без СД в анамнезе.

Все значимые предикторы были использованы для создания шкалы оценки риска госпитальной летальности у пациентов с острым ИМпST. Индивидуальный балл для каждой переменной был рассчитан на основе ее коэффициента регрессии (β-коэффициент) на последнем этапе модели множественной логистической регрессии. Каждый балл был получен посредством линейного преобразования соответствующего β-коэффициента регрессии, который был разделен

Рисунок 1. ROC-анализ в обучающей и тестовой выборках

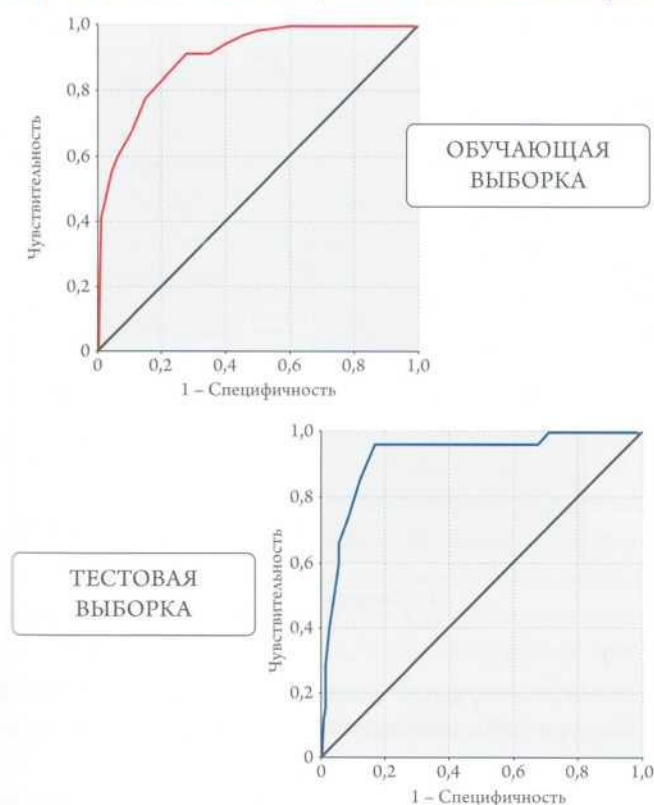


Таблица 4. Чувствительность и специфичность для каждого значения скорингового балла в оценке риска госпитальной летальности в тестовой выборке

Балл шкалы	Летальность n (%)	Чувствительность, %	Специфичность, %	PPV	NPV
2	0	100	5,1	5,5	100
3	0	100	14,8	6,1	100
4	1 (1,3)	100	28,8	7,2	100
5	1 (0,4)	96,2	32,2	7,2	99,3
6	1 (1,1)	96,2	48,1	9,3	99,6
7	1 (1,7)	96,2	55,7	10,7	99,6
8	0	96,2	69,1	14,6	99,7
9	6 (4,4)	96,2	75,4	17,7	99,7
10	5 (6,8)	96,2	83,3	24,0	99,7
11	8 (12,1)	84,6	88,1	28,2	99,0
12	7 (10,3)	73,1	91,7	32,8	98,4
13	2 (12,5)	65,4	94,5	39,5	98,0
14	11 (19,6)	61,5	94,5	38,1	97,8
15	6 (24,0)	42,3	96,8	42,3	96,8
16	13 (59,1)	38,5	97,7	47,6	96,6
17	5 (55,6)	26,9	98,5	50,0	96,1
18	10 (55,6)	15,4	98,7	40,0	95,5
19	3 (50,0)	7,7	99,6	50,0	95,1
20	1 (100,0)	-	100	100,0	94,8

PPV – положительная прогностическая значимость, NPV – отрицательная прогностическая значимость.

на 0,838 (наименьшее значение β , соответствующее показателю гипергликемия), умножен на константу (2), а затем округлен до ближайшего целого числа. Общий балл пациента представлял собой сумму всех индивидуальных баллов. Проверку шкалы проводили на тестовой выборке. Для оценки прогностической значимости модели и нахождения порогового значения общего балла использовали ROC-анализ с расчетом площади под кривой (AUC), чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической значимости. Выбор оптимальной точки отсечения был основан на индексе Юдена (максимальной сумме чувствительности и специфичности). Сравнение разработанной шкалы со шкалами GRACE, TIMI, CADILLAC, PAMI проводили с использованием обучающей выборки. Для этого всем пациентам были присвоены соответствующие баллы и построены ROC-кривые.

Результаты

Обучающую выборку составили 1150 (70%) пациентов, тестовую – 499 (30%) больных. Основные клинико-ангиографические характеристики и результаты лечения в обучающей и тестовой выборках представлены в таблицах 1 и 2. В обучающей выборке летальный исход определялся у 58 (5%) пациентов, в тестовой выборке – у 26 (5,2%) больных.

По результатам бинарной логистической регрессии было определено 7 независимых предикторов госпитальной летальности (табл. 3). Среди них возраст ≥ 65 лет, острая сердечная недостаточность по Killip III–IV, общее время ишемии миокарда ≥ 180 минут, передняя локализация ИМ, неуспешное ЧКВ, количество баллов по шкале SYNTAX ≥ 16 , уровень гликемии при поступлении $\geq 7,78$ ммоль/л для пациентов без СД в анамнезе и $\geq 14,35$ ммоль/л для пациентов с СД в анамнезе. Эти предикторы были использованы для построения клинической шкалы (балльной системы) для прогнозирования риска развития госпитальной летальности. Шкала ранжирована от 0 до 23 баллов. Был установлен пороговый уровень скорингового балла – 10: до 10 баллов – низкая вероятность госпитальной летальности, которая составила 1,2%; ≥ 10 баллов – высокая вероятность госпитальной летальности, которая составила 18,2% (табл. 4). Шкала была валидирована на тестовой выборке. В обучающей выборке чувствительность составила 81%, специфичность – 80,6%, площадь под кривой (AUC) – 0,902 (95% ДИ: 0,87–0,94). В тестовой выборке чувствительность составила 96,2%, специфичность – 83,3%, AUC – 0,924 (95% ДИ: 0,87–0,98) (рис. 1).

По результатам анализа AUC для шкалы GRACE составила 0,853 (95% ДИ 0,80–0,91), для шкалы TIMI – 0,876 (95% ДИ 0,84–0,91), для шкалы CADILLAC –

0,867 (95% ДИ 0,81–0,93), для шкалы PAMI – 0,827 (95% ДИ 0,78–0,87) (рис. 2).

Обсуждение

По результатам нашего исследования была разработана шкала (бальная система) прогнозирования риска летального исхода у пациентов, подвергшихся эндоваскулярной реваскуляризации по поводу ИМпСТ. Данная шкала быстро и с хорошей прогностической точностью позволяет определить пациентов с высоким риском летальности на госпитальном этапе лечения.

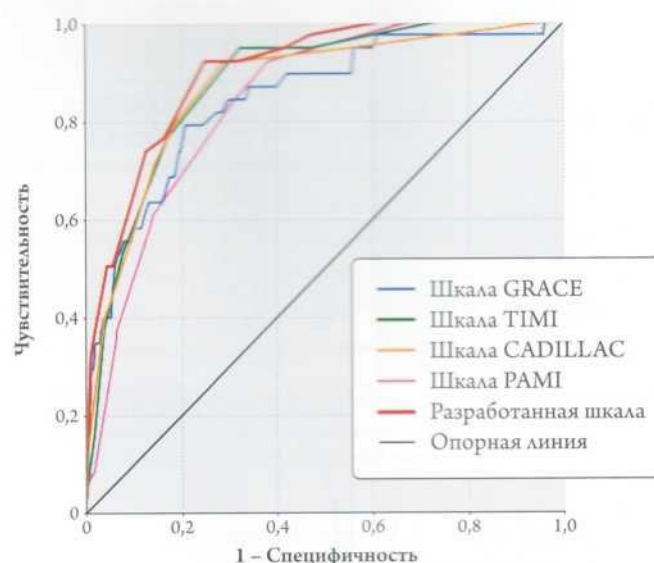
Необходимо отметить, что по результатам нашего анализа наиболее распространенные на сегодняшний день прогностические шкалы, такие как GRACE, TIMI, CADILLAC, PAMI, обладают очень хорошей дискриминационной способностью в отношении прогнозирования летального исхода на госпитальном этапе у пациентов с острым ИМпСТ. Так, при проведении анализа площадь под ROC-кривой в тестируемых шкалах составила от 0,827 до 0,876, что соответствует очень хорошему качеству моделей. Площадь под ROC-кривой для разработанной в нашем исследовании шкалы в обучающей и тестовой выборках составила $>0,9$, что соответствует отличному качеству модели.

Нужно отметить, что 3 из 7 предикторов в разработанной шкале госпитальной летальности являются полностью немодифицируемыми. К ним относятся: возраст, передняя локализация ИМ, количество баллов по шкале SYNTAX.

Влияние возраста на результаты лечения пациентов с острым ИМпСТ было отмечено в ряде исследований [17, 18]. Увеличение показателей летальности в старших возрастных группах во многом обусловлено более частым наличием у них сопутствующей патологии и тяжестью поражения коронарного русла. Также среди факторов, оказывающих потенциальное влияние на прогноз, выделяют: снижение частоты непосредственного ангиографического успеха ЧКВ, увеличение времени задержки до выполнения вмешательства, более частое использование стентов без антипролиферативного покрытия [18–21]. Возраст, как один из наиболее значимых предикторов, был включен в большинство существующих шкал оценки риска летального исхода у пациентов с острым ИМпСТ [6–10].

Передняя локализация ИМ прогностически является наиболее неблагоприятной [22]. В большинстве случаев при переднем ИМ инфаркт-связанной является передняя межжелудочковая артерия, на зону кровоснабжения которой приходится от 45 до 55% миокарда левого желудочка (ЛЖ). При передней локализации ИМ часто возникают такие осложнения, как формирование аневризмы и образование тромба в ЛЖ [23].

Рисунок 2. ROC-анализ для разработанной шкалы и шкал GRACE, TIMI, CADILLAC, PAMI



Кроме того, передняя локализация ИМ обуславливает развитие неблагоприятного ремоделирования и прогрессирование сердечной недостаточности [24].

Количество баллов по шкале SYNTAX определяет комплексность поражения коронарного русла и может иметь значимое влияние на прогноз пациентов с острым ИМпСТ [25, 26]. Тяжесть поражения по шкале SYNTAX имела сильную корреляцию с показателем летальности и частотой развития осложнений при ИМпСТ независимо от исходных клинических и временных характеристик, а также используемой реперфузионной стратегии [25]. После реваскуляризации инфаркт-связанной артерии остаточное количество баллов по шкале SYNTAX ≥ 9 ассоциировалось с неблагоприятным отдаленным прогнозом [26]. В нашем анализе значение по шкале SYNTAX ≥ 16 баллов являлось предиктором госпитальной летальности. При этом в своем исследовании мы анализировали значение показателя SYNTAX с учетом степени тяжести поражения инфаркт-связанной коронарной артерии. На наш взгляд, при прогнозировании госпитальной летальности такой подход является более оправданным, поскольку позволяет учитывать комплексность инфаркт-связанного поражения.

Результаты нашего исследования показали: условно модифицируемыми можно считать 4 из 7 предикторов. Согласно полученным нами данным, развитие выраженной острой сердечной недостаточности (III–IV класса по Killip) являлось важным прогностическим фактором летального исхода у пациентов с острым ИМпСТ. Внедрение в широкую клиническую практику инвазивной стратегии реперфузии позволило значительно сократить число пациентов с кардиогенным шоком [27].

Можно предполагать, что дальнейшее сокращение временного интервала от начала боли до реваскуляризации позволит снизить вероятность развития выраженной острой сердечной недостаточности. Однако на практике этого не происходит. В странах с развитой системой оказания помощи пациентам с острым ИМпСТ и широкой распространенностью инвазивной реперфузионной стратегии частота развития выраженной сердечной недостаточности (III–IV класса по Killip) составляет 6–7%, что сопоставимо с результатами, полученными в нашем исследовании [28]. Преимущественно это связано с невозможностью сокращения общего времени ишемии миокарда ниже определенного уровня. Было показано, что общее время ишемии миокарда во многом зависит от временной задержки, обусловленной поведением пациента при развитии болевого синдрома, и объективно повлиять на этот временной показатель практически невозможно [29]. С учетом этого закономерным является тот факт, что общее время ишемии миокарда является более точным предиктором летальности по сравнению с традиционно оцениваемым временным интервалом от первичного медицинского контакта до проведения реваскуляризации [30]. Общепринятым считается, что время общей ишемии миокарда при идеальном сценарии не должно превышать 120 мин [31]. В ряде исследований статистически значимое влияние на показатель летальности определялось при увеличении общего времени ишемии более 180 мин, что подтверждает полученные нами данные [32, 33].

Также условно модифицируемым предиктором летальности можно считать уровень гликемии. В настоящее время не сформировано единой концепции относительно того, является ли гипергликемия при остром ИМ самостоятельным повреждающим фактором, либо только маркером тяжести состояния. Гипергликемия при поступлении ассоциируется с увеличением летальности вне зависимости от наличия СД [34]. При этом значения гликемии могут быть значительно выше у пациентов с СД в анамнезе [35]. С учетом этих данных в нашем исследовании значения показателей гликемии были рассчитаны отдельно для пациентов с и без СД в анамнезе.

На наш взгляд, наиболее поддающимся модификации предиктором летального исхода у пациентов с ИМпСТ является неуспех выполненного ЧКВ. По нашим данным, в 2/3 случаев неуспех вмешательства был обусловлен развитием феномена невосстановленного коронарного кровотока «no-reflow». Среди причин развития этого феномена выделяют эндотелиальную дисфункцию, дистальную микротромбоэмболизацию, реперфузионное и ишемическое повреждение миокарда [36, 37]. Поиск оптимальных путей предотвращения развития, либо эффективных методов лечения это-

го осложнения является важной клинической задачей. Так, по данным регистра USpella Registry, превентивное использование устройств механической поддержки кровообращения у пациентов с кардиогенным шоком позволило сократить частоту развития феномена «no-reflow» (финальный кровоток TIMI 0–1) с 11,9% до 4,6%, что сопровождалось увеличением выживаемости на 37% [38]. Возможность оценки влияния ангиографического успеха вмешательства при прогнозировании госпитальной летальности больных с острым ИМпСТ является основным отличием разработанной в настоящем исследовании шкалы по сравнению с традиционно используемыми шкалами.

Стратификация по степени риска летального исхода может помочь в выборе тактики ведения пациента, а также проанализировать качественные показатели работы центра, где выполняются первичные ЧКВ. В частности, это позволит сравнить показатели летальности в различных центрах у пациентов с одинаковым значением прогнозируемого риска, а также выявить клиники, где инвазивная стратегия реперфузии применяется недостаточно широко у категории тяжелых больных. Данная проблема является актуальной, так как в российской популяции пациентов до сих пор существует описанный ранее «treatment-risk paradox» (парадокс риска лечения), когда из-за опасения развития осложнений, наиболее тяжелые больные (пожилого возраста, с выраженной острой сердечной недостаточностью) не получают эндоваскулярного лечения [39]. Так, по данным Федерального регистра острого коронарного синдрома, в 2018 году летальность у пациентов с признаками кардиогенного шока составила 41,4%. При этом ЧКВ были выполнены лишь у 47% пациентов с кардиогенным шоком [40], в то время как скорейшая реваскуляризация имеет наибольшие преимущества именно у этой категории больных [41].

Заключение

Таким образом, разработанная шкала оценки риска развития летальности на госпитальном этапе у пациентов с острым ИМпСТ базируется на 7 показателях, таких как возраст, класс острой сердечной недостаточности по Killip, общее время ишемии миокарда, передняя локализация инфаркта миокарда, неуспешное ЧКВ, количество баллов по шкале SYNTAX, гипергликемия. Использование шкалы позволяет с хорошей прогностической точностью определять пациентов с высоким риском развития летального исхода на госпитальном этапе.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 10.06.2021

1. Drapkina O.M., Samorodskaya I.V., Starinskaya M.A., Boytsov S.A. Comparison of Russian regions by standardized mortality rates from all causes and circulatory system diseases in 2006-2016. *Preventive Medicine*. 2018;21(4):4-12. [Russian: Драпкина О.М., Самородская И.В., Старинская М.А., Бойцов С.А. Сравнение российских регионов по уровню стандартизованных коэффициентов смертности от всех причин и болезней системы кровообращения в 2006–2016 гг. *Профилактическая медицина*. 2018;21(4):4-12]. DOI: 10.17116/profmed20182144
2. Kontsevaya A.V., Drapkina O.M., Balanova Yu.A., Imaeva A.E., Suvorova E.I., Khudyakov M.B. Economic Burden of Cardiovascular Diseases in the Russian Federation in 2016. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(2):156-66. [Russian: Концевая А.В., Драпкина О.М., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Суворова Е.И., Худяков М.Б. Экономический ущерб сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(2):156-66]. DOI: 10.20996/1819-6446-201814-2-156-166
3. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H 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). *European Heart Journal*. 2018;39(2):119-77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
4. Averkova O.V., Duplyakov D.V., Gilyarov M.Yu., Novikova N.A., Shakhnovich R.M., Yakovlev A.N. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):251-310. [Russian: Аверков О.В., Дупляков Д.В., Гиляров М.Ю., Новикова Н.А., Шахнович Р.М., Яковлев А.Н. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):251-310]. DOI: 10.15829/29/1560-4071-2020-4103
5. Szumner K, Wallentin L, Lindhagen L, Alfredsson J, Erlinge D, Held C et al. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDHEART registry 1995-2014. *European Heart Journal*. 2017;38(41):3056-65. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx515
6. Addala S, Grines CL, Dixon SR, Stone GW, Boura JA, Ochoa AB et al. Predicting mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention (PAMI risk score). *The American Journal of Cardiology*. 2004;93(5):629-32. DOI: 10.1016/j.amjcard.2003.11.036
7. Palmerini T, Genereux P, Caixeta A, Cristea E, Lansky A, Mehran R et al. A New Score for Risk Stratification of Patients with Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2012;5(11):1108-16. DOI: 10.1016/j.jcin.2012.07.011
8. Ran P, Yang JQ, Li J, Li G, Wang Y, Qiu J et al. A risk score to predict in-hospital mortality in patients with acute coronary syndrome at early medical contact: results from the Improving Care for Cardiovascular Disease in China-Acute Coronary Syndrome (CCC-ACS) Project. *Annals of Translational Medicine*. 2021;9(2):167. DOI: 10.21037/atm-21-31
9. Hizoh I, Banhegyi G, Domokos D, Major L, Andrassy P, Andreka P et al. TCT-804 Comparative Validation of the ALPHA Score, a Novel Risk Model Including Vascular Access Site for Predicting 30-Day Mortality in Patients Treated with Primary PCI. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(13):B320-1. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.2039
10. Al'Aref SJ, Singh G, van Rosendaal AR, Kolli KK, Ma X, Maliakal G et al. Determinants of In-Hospital Mortality After Percutaneous Coronary Intervention: A Machine Learning Approach. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(5):e011160. DOI: 10.1161/JAHA.118.011160
11. Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006;333(7578):1091. DOI: 10.1136/bmj.38985.646481.55
12. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation*. 2000;102(17):2031-7. DOI: 10.1161/01.CIR.102.17.2031
13. Halkin A, Singh M, Nikolsky E, Grines CL, Tcheng JE, Garcia E et al. Prediction of Mortality After Primary Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction: The CADILLAC risk score. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(9):1397-405. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.01.041
14. Kirtane AJ, Sandhu P, Mehran R, McEntegart M, Cristea E, Brener SJ et al. Association Between Intraprocedural Thrombotic Events and Adverse Outcomes After Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (a Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction [HORIZONS-AMI] Substudy). *The American Journal of Cardiology*. 2014;113(1):36-43. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.08.034
15. Sabell T, Banaszewski M, Lassus J, Nieminen MS, Tolppanen H, Jäntti T et al. Prognostic impact of angiographic findings, procedural success, and timing of percutaneous coronary intervention in cardiogenic shock. *ESC Heart Failure*. 2020;7(2):768-73. DOI: 10.1002/ehf2.12637
16. Bessonov I.S., Sapozhnikov S.S., Kuznetsov V.A., Zyryanov I.P., Dyakova A.O., Musikhina N.A. et al. Register of percutaneous coronary interventions in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. Certificate of registration of the database 2020621653, 11.09.2020. Application No. 2020621535 dated 02.09.2020. [Russian: Бессонов И.С., Сапожников С.С., Кузнецов В.А., Зырянов И.П., Дьякова А.О., Мусихина Н.А. и др. Регистр чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с острым инфарктом миокарда с elevацией сегмента ST. Свидетельство о регистрации базы данных 2020621653, 11.09.2020. Заявка № 2020621535 от 02.09.2020]
17. Bessonov I.S., Kuznetsov V.A., Gorbatenko E.A., Sapozhnikov S.S., Zyryanov I.P. Percutaneous coronary interventions for ST elevation myocardial infarction in different age groups. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2021;41(2):56-65. [Russian: Бессонов И.С., Кузнецов В.А., Горбатенко Е.А., Сапожников С.С., Зырянов И.П. Результаты чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в различных возрастных группах. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021;41(2):56-65]. DOI: 10.18699/SSMJ20210208
18. Haller PM, Jäger B, Farhan S, Christ G, Schreiber W, Weidinger F et al. Impact of age on short- and long-term mortality of patients with ST-elevation myocardial infarction in the VIENNA STEMI network. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2018;130(5-6):172-81. DOI: 10.1007/s00508-017-1250-7
19. Fach A, Bünger S, Zabrocki R, Schmucker J, Conradi P, Garstka D et al. Comparison of Outcomes of Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated by Primary Percutaneous Coronary Intervention Analyzed by Age Groups (85 Years); (Results from the Bremen STEMI Registry). *The American Journal of Cardiology*. 2015;116(12):1802-9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.09.022
20. Nielsen CG, Laut KG, Jensen LO, Ravkilde J, Terkelsen CJ, Kristensen SD. Patient delay in patients with ST-elevation myocardial infarction: Time patterns and predictors for a prolonged delay. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2017;6(7):583-91. DOI: 10.1177/2048872616676570
21. Kheiri B, Osman M, Abdalla A, Haykal T, Chahine A, Gwinn M et al. Drug-Eluting Versus Bare-Metal Stents in Older Patients: A Me-

- ta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2019;20(9):744–51. DOI: 10.1016/j.carrev.2018.11.005
22. Entezarjou A, Mohammad MA, Andell P, Koul S. Culprit vessel: impact on short-term and long-term prognosis in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Open Heart*. 2018;5(2):e000852. DOI: 10.1136/openhrt-2018-000852
23. Ram P, Shah M, Sirinvaravong N, Lo KB, Patil S, Patel B et al. Left ventricular thrombosis in acute anterior myocardial infarction: Evaluation of hospital mortality, thromboembolism, and bleeding. *Clinical Cardiology*. 2018;41(10):1289–96. DOI: 10.1002/clc.23039
24. Jenča D, Melenovský V, Stehlik J, Staněk V, Kettner J, Kautzner J et al. Heart failure after myocardial infarction: incidence and predictors. *ESC Heart Failure*. 2021;8(1):222–37. DOI: 10.1002/ehf2.13144
25. Nemik D.B., Matyushin G.V., Ustyugov S.A. Role of SYNTAX score scale in the stratification of the nosocomial risk of cardiovascular complications and lethality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(3):324–9. [Russian: Немик Д.Б., Матюшин Г.В., Устюгов С.А. Роль шкалы SYNTAX Score в стратификации внутрибольничного риска сердечно-сосудистых осложнений и летальности у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(3):324–9]. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-324-329
26. Tarasov R.S., Ganyukov V.I., Vakkosov K.M., Barbarash O.L., Barbarash L.S. SYNTAX residual in long-term outcomes prognosis of endovascular revascularization in myocardial infarction with ST elevation and multivessel disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(5):33–8. [Russian: Тарасов Р.С., Ганюков В.И., Вакосов К.М., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Резидуальный SYNTAX в прогнозировании отдаленных результатов эндоваскулярной реваскуляризации у больных инфарктом миокарда с elevацией сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(5):33-8]. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-5-33-38
27. Jeger RV, Radovanovic D, Hunziker PR, Pfisterer ME, Stauffer J-C, Erne P et al. Ten-Year Trends in the Incidence and Treatment of Cardiogenic Shock. *Annals of Internal Medicine*. 2008;149(9):618–26. DOI: 10.7326/0003-4819-149-9-200811040-00005
28. Kawecki D, Morawiec B, Gašior M, Wilczek K, Nowalany-Kozielska E, Gierlotka M. Annual Trends in Total Ischemic Time and One-Year Fatalities: The Paradox of STEMI Network Performance Assessment. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(1):78. DOI: 10.3390/jcm8010078
29. Bessonov I.S., Kuznetsov V.A., Gorbatenko E.A., Dyakova A.O., Sapozhnikov S.S. Influence of Total Ischemic Time on Clinical Outcomes in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Kardiologiya*. 2021;61(2):40–6. [Russian: Бессонов И.С., Кузнецов В.А., Горбатенко Е.А., Дьякова А.О., Сапожников С.С. Влияние общего времени ишемии миокарда на результаты лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме. Кардиология. 2021;61(2):40–6]. DOI: 10.18087/cardio.2021.2.n1314
30. Khalid U, Jneid H, Denktas AE. The relationship between total ischemic time and mortality in patients with STEMI: every second counts. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2017;7(S2):S119–24. DOI: 10.21037/cdt.2017.05.10
31. Denktas AE, Anderson HV, McCarthy J, Smalling RW. Total Ischemic Time: the correct focus of attention for optimal ST-segment elevation myocardial infarction care. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2011;4(6):599–604. DOI: 10.1016/j.jcin.2011.02.012
32. Kim HK, Jeong MH, Ahn Y, Chae SC, Kim YJ, Hur SH et al. Relationship between time to treatment and mortality among patients undergoing primary percutaneous coronary intervention according to Korea Acute Myocardial Infarction Registry. *Journal of Cardiology*. 2017;69(1):377–82. DOI: 10.1016/j.jjcc.2016.09.002
33. Shiomi H, Nakagawa Y, Morimoto T, Furukawa Y, Nakano A, Shirai S et al. AS-015: Total Ischemic Time and Primary PCI: Optimal Time Period from Symptom-onset to Reperfusion Therapy. *The American Journal of Cardiology*. 2012;109(7):S7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.01.012
34. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, Cieriello A, Isley W, Mazzone T et al. Hyperglycemia and Acute Coronary Syndrome: A Scientific Statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2008;117(12):1610–9. DOI: 10.1161/CIRCULATION.107.188629
35. Koracevic GP. Proposal of a New Approach to Study and Categorize Stress Hyperglycemia in Acute Myocardial Infarction. *The Journal of Emergency Medicine*. 2016;51(1):31–6. DOI: 10.1016/j.jemermed.2015.03.047
36. 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 Journal*. 2018;70(Suppl 3):S406–18. DOI: 10.1016/j.ihj.2018.01.032
37. Kloner RA, King KS, Harrington MG. No-reflow phenomenon in the heart and brain. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2018;315(3):H550–62. DOI: 10.1152/ajpheart.00183.2018
38. O'Neill WW, Schreiber T, Wohns DHW, Rihal C, Naidu SS, Civitello AB et al. The Current Use of Impella® 2.5 in Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock: Results from the USPELLA Registry. *Journal of Interventional Cardiology*. 2014;27(1):1–11. DOI: 10.1111/joic.12080
39. Barbarash O.L., Kashtalap V.V., Kochergina A.M., Leonova V.O., Erlikh A.D. Management of patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome in interventional cardiology units: RECORD-3 registry data. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2016;1(3):6–13. [Russian: Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Кочергина А.М., Леонова В.О., Эрлих А.Д. Ведение пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в инвазивных стационарах. Результаты регистрового исследования РЕКОРД-3. Фундаментальная и клиническая медицина. 2016;1(3):6-13]
40. Sagaydak O.V., Oschepkova E.V., Chazova I.E. Cardiogenic shock in patients with acute coronary syndrome (data from Russian Federal Acute Coronary Syndrome Registry). *Therapeutic Archive*. 2019;91(9):47–52. [Russian: Сагайдак О.В., Ощепкова Е.В., Чазова И.Е. Особенности лечения кардиогенного шока у пациентов с острым коронарным синдромом по данным Федерального регистра. Терапевтический архив. 2019;91(9):47–52]. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000317
41. Thiele H, Akin I, Sandri M, Fuernau G, de Waha S, Meyer-Saraei R et al. PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(25):2419–32. DOI: 10.1056/NEJMoa1710261

Арутюнов Г. П.^{1,2}, Тарловская Е. И.^{1,3}, Арутюнов А. Г.^{1,2}, Беленков Ю. Н.⁴, Конради А. О.⁵, Лопатин Ю. М.⁶, Ребров А. П.⁷, Терещенко С. Н.⁸, Чесникова А. И.⁹, Айрапетян Г. Г.¹⁰, Бабин А. П.¹¹, Бакулин И. Г.¹², Бакулина Н. В.¹², Балыкова Л. А.¹³, Благоданова А. С.³, Болдина М. В.³, Вайсберг А. Р.³, Галявич А. С.^{14,15}, Гомонова В. В.¹², Григорьева Н. Ю.¹⁶, Губарева И. В.¹⁷, Демко И. В.¹⁸, Евзерихина А. В.¹⁹, Жарков А. В.²⁰, Камилова У. К.²¹, Ким З. Ф.²², Кузнецова Т. Ю.²³, Ларева Н. В.²⁴, Макарова Е. В.³, Мальчикова С. В.²⁵, Недогода С. В.⁶, Петрова М. М.²⁶, Починка И. Г.^{3,27}, Протасов К. В.²⁸, Проценко Д. Н.²⁹, Рузанов Д. Ю.³⁰, Сайганов С. А.¹², Сарыбаев А. Ш.³¹, Селезнева Н. М.¹³, Сугралиев А. Б.³², Фомин И. В.³, Хлынова О. В.³³, Чинова О. Ю.¹², Шапошник И. И.³⁴, Щукарев Д. А.²⁰, Абдрахманова А. К.^{35,36}, Аветисян С. А.¹⁰, Авоян О. Г.¹⁰, Азарян К. К.¹⁰, Аймаханова Г. Т.³², Айыпова Д. А.³¹, Акунов А. Ч.³¹, Алиева М. К.¹², Апаркина А. В.⁷, Арусланова О. Р.³⁷, Ашина Е. Ю.³, Бадина О. Ю.³⁸, Барышева О. Ю.²³, Батчаева А. С.², Битиева А. М.¹², Бихтеев И. У.¹², Бородулина Н. А.³⁷, Брагин М. В.¹², Буду А. М.³⁹, Бурыгина Л. А.⁴⁰, Быкова Г. А.³³, Вагапова К. Р.⁴¹, Варламова Д. Д.²³, Везикова Н. Н.²³, Вербицкая Е. А.²⁶, Вилкова О. Е.¹⁶, Винникова Е. А.¹², Вустина В. В.⁴², Галова Е. А.³, Генкель В. В.³⁴, Горшенина Е. И.¹³, Гостищев Р. В.²⁹, Григорьева Е. В.⁷, Губарева Е. Ю.¹⁷, Дабылова Г. М.³², Демченко А. И.¹⁷, Долгих О. Ю.⁴³, Дуйшобаев М. Ы.³¹, Евдокимов Д. С.¹², Егорова К. Е.⁴⁴, Ермилова А. Н.^{1,45}, Желдыбаева А. Е.³², Заречнова Н. В.³⁸, Зимина Ю. Д.⁴⁶, Иванова С. Ю.⁴⁷, Иванченко Е. Ю.³, Ильина М. В.⁴⁸, Казаковцева М. В.²⁵, Казымова Е. В.⁴⁹, Калинина Ю. С.²⁶, Камардина Н. А.³⁸, Караченова А. М.⁵⁰, Каретников И. А.⁵¹, Кароли Н. А.⁷, Карпов О. В.⁴⁰, Карсиев М. Х.¹², Каскаева Д. С.²⁶, Касымова К. Ф.²⁶, Керимбекова Ж. Б.³¹, Керимова А. Ш.²⁹, Ким Е. С.^{15,22}, Киселева Н. В.³, Клименко Д. А.¹⁷, Климова А. В.^{2,52}, Ковалишенина О. В.³, Колмакова Е. В.¹², Колчинская Т. П.⁵³, Колядич М. И.^{34,53}, Кондрякова О. В.¹⁷, Коновал М. П.¹², Константинов Д. Ю.¹⁷, Константинова Е. А.¹⁷, Кордюкова В. А.³, Королева Е. В.⁵⁴, Крапошина А. Ю.^{18,26}, Крюкова Т. В.¹, Кузнецова А. С.³⁴, Кузьмина Т. Ю.²⁶, Кузьмичев К. В.²⁷, Кулчороева Ч. К.³¹, Куприна Т. В.²³, Куранова И. М.⁵⁵, Куренкова Л. В.⁵⁶, Курчугина Н. Ю.¹⁷, Кушубакова Н. А.³¹, Леванкова В. И.⁵⁷, Левин М. Е.⁴⁰, Любавина Н. А.³, Магдеева Н. А.⁷, Мазалов К. В.³⁸, Майсеенко В. И.³⁰, Макарова А. С.²⁸, Марипов А. М.³¹, Марусина А. А.⁴⁸, Мельников Е. С.^{1,12}, Мойсеенко Н. Б.¹⁶, Мурадова Ф. Н.³, Мурадян Р. Г.⁵⁸, Мышак А. О.⁵⁹, Никитина Н. М.⁷, Огурлиева Б. Б.^{2,60}, Одегова А. А.²⁵, Омарова Ю. В.³, Омурзакова Н. А.³¹, Оспанова Ш. О.³², Пахомова Е. В.⁶¹, Петров Л. Д.⁶², Пластинина С. С.³, Погребейская В. А.⁶³, Поляков Д. С.³, Пономаренко Е. В.⁶⁴, Попова Л. Л.¹⁷, Прокофьева Н. А.¹², Пудова И. А.^{3,65}, Раков Н. А.³, Рахимов А. Н.²¹, Розанова Н. А.¹⁹, Серикболкызы С.³², Симонов А. А.¹², Скачкова В. В.⁴², Соловьева Д. В.³, Соловьева И. А.^{18,26}, Сохова Ф. М.⁴⁰, Субботин А. К.³⁸, Сухомлинова И. М.⁶⁶, Сушилова А. Г.¹², Тагаева Д. Р.²¹, Титойкина Ю. В.¹³, Тихонова Е. П.²⁶, Токмин Д. С.⁶⁷, Толмачева А. А.^{68,69}, Торгунакова М. С.²⁶, Треногина К. В.⁴², Тростянецкая Н. А.¹², Трофимов Д. А.^{15,22}, Туличев А. А.^{3,70}, Турсунова А. Т.³², Уланова Н. Д.²⁷, Фатенков О. В.¹⁷, Федоришина О. В.²⁸, Филь Т. С.¹², Фомина И. Ю.^{3,71}, Фомина И. С.¹³, Фролова И. А.³⁸, Цвингер С. М.⁵⁰, Цома В. В.⁶, Чолпонбаева М. Б.³¹, Чудиновских Т. И.²⁵, Шевченко О. А.⁷², Шешина Т. В.¹⁶, Шишкина Е. А.³³, Шишков К. Ю.¹⁷, Щербаков С. Ю.⁷³, Яушева Е. А.¹³, Мусаелян Ш. Н.⁷⁴

¹ Ассоциация «Евразийская Ассоциация Терапевтов» Россия, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

⁴ Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

⁵ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁶ ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России, Волгоград, Россия

⁷ ФГБОУ ВО «СГМУ им. В. И. Разумовского», Саратов, Россия

⁸ ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

⁹ ФГБОУ ВО «РостГМУ» Россия, Ростов-на-Дону, Россия

¹⁰ Медицинский центр Эребуни, Клиника кардиологии и кардиохирургии, Ереван, Республика Армения

¹¹ ГУМФ им. Н. Тестемицану, Кишинев, Республика Молдова

- ¹² ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
- ¹³ ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева», Республика Мордовия, Саранск, Россия
- ¹⁴ ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», Республика Татарстан, Казань, Россия
- ¹⁵ ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, Республика Татарстан, Казань, Россия
- ¹⁶ ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского», Нижний Новгород, Россия
- ¹⁷ ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России, Самара, Россия
- ¹⁸ КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск, Россия
- ¹⁹ ГБУЗ МО «КГБ № 1», Московская область, Красногорск, Россия
- ²⁰ ГБУЗ ЛО «Кировская МБ», Ленинградская область, Кировск, Россия
- ²¹ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации, Ташкент, Республика Узбекистан
- ²² ГАУЗ «ГКБ № 7 г. Казани», Республика Татарстан, Казань, Россия
- ²³ ФГБОУ ВО «ПетрГУ», Республика Карелия, Петрозаводск, Россия
- ²⁴ ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», Чита, Россия
- ²⁵ ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ», Киров, Россия
- ²⁶ ФГБОУ ВО «КГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия
- ²⁷ ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №13 Автозаводского района г. Нижнего Новгорода», Нижний Новгород, Россия
- ²⁸ «ИГМАПО» – филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Иркутск, Россия
- ²⁹ ГБУЗ «ГКБ №40 ДЗМ», Москва, Россия
- ³⁰ УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Республика Беларусь
- ³¹ Национальный центр кардиологии и терапии им. М. М. Миррахимова, Бишкек, Кыргызская Республика
- ³² КазНМУ им. С. Д. Асфендиярова, Алма-Ата, Республика Казахстан
- ³³ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия
- ³⁴ ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России, Челябинск, Россия
- ³⁵ Казахский медицинский университет непрерывного образования, Алма-Ата, Республика Казахстан
- ³⁶ Городская клиническая инфекционная больница имени И. Жекеновой, Алма-Ата, Республика Казахстан
- ³⁷ ГБУЗ ПК «Клинический кардиологический диспансер», Пермь, Россия
- ³⁸ ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород, Россия
- ³⁹ Городская клиническая больница № 1, Кишинев, Республика Молдова
- ⁴⁰ ГБУЗ «ПКБ № 4 им. П. Б. Ганнушкина ДЗМ», Москва, Россия
- ⁴¹ ФГБУ «Поликлиника №1» УДП РФ, Москва, Россия
- ⁴² ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница», Пермь, Россия
- ⁴³ ГБУЗ СО «ЧЦГБ», Самарская область, Чапаевск, Россия
- ⁴⁴ ГБУЗ РК «Республиканская больница им. В. А. Баранова», Республика Карелия, Петрозаводск, Россия
- ⁴⁵ ФГБУ «НМИЦПН им. В. П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия
- ⁴⁶ ГБУЗ НСО «ГКБ № 25», Новосибирск, Россия
- ⁴⁷ ГБУЗ МЗ РК «Госпиталь для ветеранов войн», Республика Карелия, Петрозаводск, Россия
- ⁴⁸ ГБУЗ ЛО «Кировская межрайонная больница», Ленинградская область, Кировск, Россия
- ⁴⁹ ЧУЗ «Клиническая больница на ст. Самара «РЖД Медицина», Самара, Россия
- ⁵⁰ ФГБОУ «ЧГМА» Минздрава России, Чита, Россия
- ⁵¹ ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почета» областная клиническая больница», Иркутск, Россия
- ⁵² ГБУЗ «ГП №134 ДЗМ», Москва, Россия
- ⁵³ МАУЗ ОТКЗ «ГКБ № 1» г. Челябинска, Челябинск, Россия
- ⁵⁴ Городская клиническая больница № 5 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода, Нижний Новгород, Россия
- ⁵⁵ ГБУЗ НО «Городецкая ЦРБ», Нижегородская область, Городец, Россия
- ⁵⁶ ГБУЗ РМ «РКБ им. С. В. Каткова», Республика Мордовия, Саранск, Россия
- ⁵⁷ ГБУЗ «Городская поликлиника № 1» г. Петрозаводска, Республика Карелия, Петрозаводск, Россия
- ⁵⁸ Global Medical System clinics and hospitals, Москва, Россия
- ⁵⁹ ГК «МедИнвестГрупп», Москва, Россия
- ⁶⁰ ГБУЗ «ГКБ № 4 ДЗМ», Москва, Россия

- ⁶¹ ГБУЗ РК «Республиканский противотуберкулезный диспансер», Республика Коми, Сыктывкар, Россия
- ⁶² ПБМСУ «Центр здоровья Бричень», Бричень, Республика Молдова
- ⁶³ ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №38 Нижегородского района города Нижнего Новгорода», Нижний Новгород, Россия
- ⁶⁴ МЦ «Зимамед», Краснодар, Россия
- ⁶⁵ ГБУЗ НО «Городская поликлиника №4» Канавинского района Нижнего Новгорода, Нижний Новгород, Россия
- ⁶⁶ СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», Санкт-Петербург, Россия
- ⁶⁷ АО «Лаборатории будущего», Москва, Россия
- ⁶⁸ ФГБОУ ВО «НГМУ» Минздрава России, Новосибирск, Россия
- ⁶⁹ ГБУЗ НСО «ККДП №27», Новосибирск, Россия
- ⁷⁰ ГБУЗ НО «ГКБ №3», Нижний Новгород, Россия
- ⁷¹ ГБУЗ НО «Городская поликлиника №1», Нижний Новгород, Россия
- ⁷² ГБУЗ СО «Самарская городская поликлиника №3», Самара, Россия
- ⁷³ «КГМА» – филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Республика Татарстан, Казань, Россия
- ⁷⁴ «ЕГМУ», Ереван, Республика Армения

Анализ влияния препаратов базовой терапии, применявшихся для лечения сопутствующих заболеваний в период, предшествующий инфицированию, на риск летального исхода при новой коронавирусной инфекции. Данные международного регистра «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2)

Цель	Изучение влияния регулярного приема препаратов, назначенных пациенту с целью лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и других заболеваний в период, предшествующий инфицированию, на тяжесть течения и исход COVID-19 по данным регистра АКТИВ («Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2»)
Материал и методы	Регистр АКТИВ создан по инициативе Евразийской ассоциации терапевтов. В регистр включено 5808 пациентов: мужчины и женщины с диагнозом COVID-19 с сохранением анонимности (данные анализа мазка из носо- и ротоглотки, титр антител, типичная картина по данным компьютерной томографии), находящиеся на лечении в стационаре или получающие лечение на дому. Территория выполнения регистра – 7 стран: Российская Федерация, Республика Армения, Республика Беларусь, Республика Казахстан и Кыргызская Республика, Республика Молдова, Республика Узбекистан. Дизайн регистра: закрытый, многоцентровой регистр с двумя пересекающимися ветвями (амбулаторная ветвь и госпитальная ветвь). В регистре предусмотрено 6 визитов: 3 очных во время острого периода и 3 заочных (телефонные звонки) через 3, 6, 12 мес. Начало набора пациентов 29 июня 2020 г., завершение набора 29 октября 2020 г. Завершение регистра 29 октября 2022 г. Регистрация регистра: идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT04492384. В настоящем фрагменте исследования данных регистра рабочая группа представляет результаты анализа влияния исходной терапии сопутствующих заболеваний на тяжесть течения и исходы новой коронавирусной инфекции. В популяцию вошли только те пациенты, которым был свойственен регулярный прием препарата, соответственно, популяцию сравнения составили пациенты, не приверженные лечению (нерегулярный прием или не принимавшие препарат вообще, несмотря на показания к его приему).
Результаты	Анализ данных регистра АКТИВ, включившего 5808 пациентов, показал, что подавляющее большинство пациентов с COVID-19 имеют сопутствующие заболевания, среди которых преобладают сердечно-сосудистые. Лекарственные препараты, применяющиеся для лечения сопутствующих заболеваний пациентов с коронавирусной инфекцией, по-разному влияют на течение инфекционного заболевания. Со снижением риска летального исхода ассоциируется прием статинов у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/блокаторов рецепторов ангиотензина, бета-адреноблокаторов у пациентов с ИБС, артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), у пациентов с фибрилляцией предсердий оральными антикоагулянтами (ОАК), преимущественно прямыми ОАК, прием клопидогрела/прасургрела/тикагрелора у пациентов с ИБС, а также пероральная антигипергликемическая терапия у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, пролонгированные инсулины

Заключение	у пациентов с СД 1-го типа. С повышением риска летального исхода был связан прием спиронолактона у пациентов с ХСН и ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).
Ключевые слова	COVID-19; регистр АКТИВ; сердечно-сосудистые заболевания; сахарный диабет
Для цитирования	Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Belenkov Yu.N., Konradi A.O., Lopatin Yu.M. et al. Analysis of influence of background therapy for comorbidities in the period before infection on the risk of the lethal COVID outcome. Data from the international ACTIV SARS-CoV-2 registry («Analysis of chronic non-infectious diseases dynamics after COVID-19 infection in adult patients SARS-CoV-2»). <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(9):20–32. [Russian: Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М. и др. Анализ влияния препаратов базовой терапии, применявшихся для лечения сопутствующих заболеваний в период, предшествующий инфицированию, на риск летального исхода при новой коронавирусной инфекции. Данные международного регистра «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2). <i>Кардиология</i> . 2021;61(9):20–32]
Автор для переписки	Тарловская Екатерина Иосифовна. E-mail: etarlovskaya@mail.ru

Полиморбидность, среди которой преобладают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), отмечена у большинства пациентов с новой коронавирусной инфекцией, что делает актуальным вопрос, влияет ли регулярный прием препаратов, принимаемых пациентом с целью лечения ССЗ и других заболеваний, в период, предшествующий инфицированию, на тяжесть течения и исход COVID-19.

Для оценки особенностей течения COVID-19 в Европейском регионе был создан международный регистр «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ) [1], в котором приняли участие специалисты 7 стран: Российской Федерации, Республики Армения, Республики Беларусь, Республики Казахстан, Кыргызской Республики, Республики Молдова, Республики Узбекистан. В регистр включены 5808 пациентов.

Основная цель регистра – анализ влияния инфицирования вирусом SARS-CoV-2 на последующее течение основных хронических неинфекционных и онкологических заболеваний. Кроме того, оценивается влияние полиморбидности в целом и различных сочетаний сопутствующих заболеваний, а также факторов риска: ожирения, курения, артериальной гипертензии (АГ), возраста старше 60 лет, на риск развития тяжелого течения заболевания и летального исхода.

Дизайн регистра, методы статистического анализа и первые данные (1000 пациентов) подробно представлены в предшествующих публикациях [2–4]. Всего запланировано 9 фрагментарных анализов данных регистра.

Цель

Изучение влияния регулярного приема препаратов, назначенных пациенту с целью лечения ССЗ и других за-

болеваний в период, предшествующий инфицированию, на тяжесть течения и исход COVID-19 по данным регистра АКТИВ.

В настоящем фрагменте исследования данных регистра рабочая группа представляет результаты анализа влияния исходной терапии сопутствующих заболеваний на тяжесть течения и исходы новой коронавирусной инфекции. В популяцию пациентов, принимающих препараты, включались только те пациенты, которым был свойственен регулярный прием препарата, соответственно популяцию сравнения составили пациенты, не приверженные лечению (нерегулярный прием или отказ от приема препаратов, несмотря на показания к его приему).

Результаты

В регистр включены 5808 пациентов с COVID-19: 4751 (81,8%) госпитализированный и 1057 (18,2%), получавших амбулаторное лечение (табл. 1).

Диагноз COVID-19 был подтвержден тестом с полимеразной цепной реакцией (ПЦР) у 67,6% больных, в 32,4% случаев диагноз был поставлен на основании данных клинического обследования и компьютерной томографии (КТ) легких. Средний возраст пациентов составил 58 [48; 68] лет, среди них 53,6% женщин (средний возраст 59 [49; 68] лет) и 46,4% мужчин (средний возраст 57 [46; 66] лет). Преобладание женщин старшей возрастной группы статистически значимо ($p < 0,0001$). Распределение пациентов по степени поражения легких (по данным КТ) было следующим: КТ 0 – 5,2%, КТ 1 – 29,6%, КТ 2 – 34,7%, КТ 3 – 18,8% и КТ 4 – 11,6%. У 79,8% пациентов имелись сопутствующие заболевания (см. табл. 1); чаще всего среди сочетанной патологии встречались АГ – 55,41%, ожирение –

Таблица 1. Характеристика госпитализированных и амбулаторных пациентов, включенных в регистр АКТИВ

Параметр	Госпитализированные пациенты (1)	Амбулаторные пациенты (2)	P_{1-2}	Общая когорта (% состояния/исхода по всей выборке)
Абс. число	4751	1057	–	5808
Возраст, годы	59,00 [50; 69]	49,90 [38; 60]	0,000	58 [48; 68]
Женщины, %	53,61	58,09	0,01	54,42
Умершие, %	7,56	0,30	0,00	6,17
АГ, %	60,85	30,84	0,00	55,41
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²), %	38,11	24,84	0,00	35,54
Курение, %	4,61	7,76	0,00	5,18
ИБС, %	23,10	9,43	0,00	20,62
ИМ в анамнезе, %	6,57	1,96	0,00	5,73
НМК в анамнезе, %	4,85	1,67	0,00	4,27
СД 2-го типа, %	19,20	9,92	0,00	17,52
ХСН, %	19,10	3,80	0,00	16,30
ХСН I–II ФК, %	12,2	3,40	0,00	10,60
ХСН III–IV ФК, %	6,80	0,40	0,00	5,60
ФП, %	7,83	2,06	0,00	6,78
ХБП, %	8,11	4,91	0,00	7,53
ХОБЛ, %	5,39	1,28	0,00	4,65
Бронхиальная астма, %	3,33	3,05	0,65	3,28
Рак в настоящее время, %	2,20	1,77	0,39	2,12

АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; НМК – нарушение мозгового кровообращения; СД – сахарный диабет; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; ФП – фибрилляция предсердий; ХБП – хроническая болезнь почек; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

35,54%, ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 20,62%, сахарный диабет (СД) 2-го типа – 17,52%, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – 16,3%, в том числе ХСН I–II функционального класса (ФК) – 10,6%, ХСН III–IV ФК – 5,7%, хроническая болезнь почек (ХБП) – 7,53%, фибрилляция предсердий (ФП) – 6,78%, инфаркт миокарда (ИМ) – 5,73% и инсульт в анамнезе – 4,27%, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – 4,65%, бронхиальная астма – 3,28%, активное онкологическое заболевание – 2,12%.

Одно сопутствующее заболевание имелось у 25,28% больных, 2–3 заболевания – у 33,87%, 4 сопутствующих заболевания и больше – у 20,63% пациентов. Среди сочетаний 2 заболеваний чаще всего встречалась комбинация АГ и ожирения (26,94%), среди сочетаний 3 заболеваний – комбинация АГ, ИБС и ХСН (12,42%), и среди сочетаний 4 заболеваний – комбинация АГ, ИБС, ХСН и ожирения (4,71%).

Частота приема базовых препаратов в популяции госпитализированных и амбулаторных пациентов

Пациенты с ИБС в 42,78% случаев принимали статины, причем госпитализированные пациенты принимали статины несколько чаще, чем амбулаторные (43,81 против 31,91%; $p=0,03$; табл. 2). Пациенты с ИБС, АГ, ХСН получали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в 37,15% и блокато-

ры рецепторов ангиотензина (БРА) в 23,51% случаев. Частота приема ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) не различалась у госпитализированных и амбулаторных пациентов. В целом частота приема ингибиторов РАС пациентами с АГ, ИБС, ХСН составила 60,66%.

Бета-адреноблокаторы (БАБ) получали 42,43% пациентов с АГ, ИБС и ХСН; госпитализированные пациенты принимали БАБ чаще, чем амбулаторные (43,20% против 35,87%; $p=0,01$). Блокаторы кальциевых каналов (БКК) получали 19,02% пациентов с АГ, ИБС и ХСН; госпитализированные пациенты реже, чем амбулаторные (18,32% против 25,08%; $p<0,001$).

Среди больных ИБС ацетилсалициловую кислоту (АСК) принимали 36,94%, а тикагрелор, клопидогрел, прасутгрел – 13,98% больных, частота приема антитромбоцитарных препаратов не различалась у госпитализированных и амбулаторных пациентов.

Среди пациентов с ФП оральные антикоагулянты (ОАК) получали всего 26,06%, но госпитализированные пациенты принимали их значительно реже, чем амбулаторные (23,49% против 66,67%; $p<0,001$). Варфарин получали только 6,63% госпитализированных пациентов, амбулаторные пациенты не получали варфарин. Прямые оральные антикоагулянты – ПОАК (ривароксабан, апиксабан, дабигатран) принимали 20,11% больных, причем госпитализированные пациенты принима-

Таблица 2. Характеристика госпитализированных и амбулаторных пациентов, включенных в регистр АКТИВ в зависимости от исходной терапии сопутствующих заболеваний

Параметр	Госпитализированные пациенты (1)	Амбулаторные пациенты (2)	P_{1-2}	Общая когорта (% состояния/исхода по всей выборке)
Абс. число	4751	1057	–	5808
Статины (аторвастатин, розувастатин, симвастатин) у больных ИБС, %	43,81	31,91	0,03	42,78
Ингибиторы АПФ у больных ИБС, АГ, ХСН, %	37,23	36,51	0,80	37,15
БРА у больных ИБС, АГ, ХСН, %	23,10	26,98	0,12	23,51
БАБ у больных ИБС, АГ, ХСН, %	43,20	35,87	0,01	42,43
БКК у больных ИБС, АГ, ХСН, %	18,32	25,08	0,00	19,02
АСК у больных ИБС, %	36,41	42,55	0,24	36,94
Тикагрелор, прасугрел, клопидогрел у больных ИБС, %	14,30	10,64	0,33	13,98
ОАК у больных с ФП, %	23,49	66,67	0,00	26,06
Варфарин у больных с ФП, %	6,63	0,00	0,22	6,23
ПОАК (ривароксабан, апиксабан, дабигатран) у больных с ФП, %	17,17	66,67	0,00	20,11
Ингаляционные ГКС у больных бронхиальной астмой, %	44,53	3,23	0,00	36,90
Ингаляционные ГКС у больных ХОБЛ, %	35,27	0,00	0,02	33,62
Инсулины короткого действия у больных СД 1-го типа, %	70,59	60,00	0,65	68,18
Инсулины короткого действия у больных СД 2-го типа, %	36,63	5,05	0,00	33,19
Пролонгированные инсулины у больных СД 1-го типа, %	58,82	40,00	0,46	54,55
Пролонгированные инсулины у больных СД 2-го типа, %	21,66	25,25	0,42	22,05
Пероральные сахароснижающие препараты (метформин, препараты сульфонилмочевины, ингибиторы НГЛТ2, АГПП1, ингибиторы ДПП4) у больных СД 2-го типа, %	29,70	69,70	0,00	34,07

АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФП – фибрилляция предсердий; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина; БАБ – бета-адреноблокаторы; БКК – блокаторы кальциевых каналов; АСК – ацетилсалициловая кислота; ОАК – оральные антикоагулянты; ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты; ГКС – глюкокортикостероиды; НГЛТ2 – натрий-глюкозный ко-транспортёр 2-го типа; АГПП1 – агонисты глюкагоноподобного пептида 1-го типа; ДПП4 – дипептидилпептидаза 4.

ли ПОАК значительно реже, чем амбулаторные (17,17% против 66,67%; $p < 0,001$).

Среди пациентов с СД 1-го типа инсулины короткого действия получали 68,18%, пролонгированные инсулины – 54,55%, частота применения этих препаратов не различалась у госпитализированных и амбулаторных пациентов. Среди пациентов с СД 2-го типа пероральную антигипергликемическую терапию получали 34,07%, госпитализированные пациенты получали ее значительно реже, чем амбулаторные (29,70% против 69,70%; $p < 0,001$). Обращало внимание, что пациенты с СД 2-го типа часто получали инсулинотерапию: инсулины короткого действия – 33,19%, пролонгированные инсулины – 22,05% больных. Причем инсулины короткого действия чаще получали госпитализированные пациенты (36,63% против 5,05%; $p < 0,001$).

Среди пациентов с бронхиальной астмой ингаляционные глюкокортикостероиды (ГКС) получали 36,90%; госпитализированные пациенты получали ингаляционные ГКС чаще, чем амбулаторные (44,53% против 3,23%; $p < 0,001$). Среди пациентов с ХОБЛ получали ингаляционные ГКС 33,62% больных, и это были только госпитализированные пациенты ($p = 0,02$).

Неоднозначность и сложность интерпретации данных о приеме лекарственных препаратов госпитализированными и амбулаторными пациентами во многом обусловлены особенностями госпитализации пациентов в первый период пандемии. Хорошо известно, что в первые месяцы госпитализировали практически всех пациентов как с легким, так и с тяжелым течением инфекции. С целью уточнения данных о связи базисной терапии с госпитализацией пациентов в настоящее время проводится регистр АКТИВ 2, и в дальнейшем будет проведено сравнение данных первой и второй волны пандемии. Таким образом, по данным регистра АКТИВ, пациенты, которые были госпитализированы, реже получали ОАК и, в частности ПОАК, таблетированную антигипергликемическую терапию и БКК. Чаще, чем амбулаторные больные, получали статины, бета-адреноблокаторы, а также инсулины короткого действия при СД 2-го типа и ГКС при бронхиальной астме и ХОБЛ.

Такие препараты, как ингибиторы РАС, при АГ, ИБС и ХСН, антитромбоцитарные препараты при ИБС и инсулины при СД 1-го типа с одинаковой частотой получали амбулаторные и госпитализированные больные.

Таблица 3. Характеристика выживших и умерших пациентов, включенных в госпитальную ветвь регистра АКТИВ в зависимости от исходной терапии сопутствующих заболеваний

Параметр	Выжившие пациенты (n=3938)	Умершие пациенты (n=322)	p	ОШ (95% ДИ)
Статины (аторвастатин, розувастатин, симвастатин) у больных ИБС, %	47,50	28,97	0,00	0,451 (0,307–0,663)
Ингибиторы АПФ у больных ИБС, АГ, ХСН, %	37,68	31,25	0,04	0,752 (0,57–0,992)
БРА у больных ИБС, АГ, ХСН, %	23,63	17,19	0,02	0,671 (0,478–0,941)
БАБ у больных ИБС, АГ, ХСН, %	43,69	35,55	0,01	0,711 (0,543–0,93)
БКК у больных ИБС, АГ, ХСН, %	18,28	15,23	0,23	0,804 (0,562–1,148)
Спиринолактон у больных с ХСН, %	1,95	8,15	0,00	4,465 (1,926–10,349)
АСК у больных ИБС, %	36,71	32,41	0,32	0,827 (0,567–1,205)
Тикагрелор или прасутгрел, или клопидогрел у больных ИБС, %	15,40	6,21	0,00	0,363 (0,18–0,733)
ОАК у больных с ФП, %	26,94	10,00	0,00	0,301 (0,131–0,691)
Варфарин у больных с ФП, %	7,76	2,86	0,15	0,35 (0,079–1,54)
ПОАК (ривароксабан, аписксабан, дабигатран) у больных с ФП, %	19,18	7,14	0,02	0,324 (0,124–0,849)
Ингаляционные ГКС у больных бронхиальной астмой, %	42,15	70,00	0,09	3,203 (0,79–12,985)
Ингаляционные ГКС у больных ХОБЛ, %	31,94	62,50	0,00	3,552 (1,472–8,568)
НПВС, %	12,42	9,31	0,12	0,724 (0,481–1,089)
Инсулины короткого действия у больных СД 1-го типа, %	66,67	75,00	0,76	1,5 (0,116–19,437)
Инсулины короткого действия у больных СД 2-го типа, %	36,47	38,53	0,68	1,092 (0,72–1,656)
Пролонгированные инсулины у больных СД 1-го типа, %	75,00	0,00	0,01	–
Пролонгированные инсулины у больных СД 2-го типа, %	22,27	16,51	0,17	0,69 (0,403–1,182)
Пероральные сахароснижающие препараты (метформин, препараты сульфонилмочевины, ингибиторы НГЛТ2, АГПП1, ингибиторы ДПП4) у больных СД 2-го типа, %	31,24	18,35	0,01	0,495 (0,296–0,825)

АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФП – фибрилляция предсердий; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина; БКК – блокаторы кальциевых каналов; БАБ – бета-адреноблокаторы; АСК – ацетилсалициловая кислота; ОАК – оральные антикоагулянты; ПОАК – прямые оральные антикоагулянты; ГКС – глюкокортикостероиды; НГЛТ2 – натрий-глюкозный ко-транспортер 2-го типа; АГПП1 – агонисты глюкагоноподобного пептида 1-го типа; ДПП4-дипептидилпептидаза-4; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Сравнительный анализ выживших и умерших пациентов

При анализе выживших и умерших пациентов в зависимости от исходной терапии сопутствующих заболеваний найдено, что выжившие пациенты с ИБС чаще, чем умершие, принимали статины (47,50% против 28,97%; $p < 0,001$), что ассоциировалось со снижением риска летального исхода на 55% (отношение шансов – ОШ 0,451; 95% доверительный интервал – ДИ 0,307–0,663; $p < 0,001$; табл. 3; рис. 1).

Со снижением риска летального исхода ассоциировался прием препаратов следующих групп

- статинов больными с ИБС;
- ингибиторов АПФ/БРА, бета-адреноблокаторы пациентами с ИБС, АГ и ХСН;
- ОАК, преимущественно ПОАК, пациентами с ФП;
- клопидогрела, прасутгрела, тикагрелора пациентами с ИБС;
- пероральной сахароснижающей терапии у пациентов с СД 2-го типа.

С повышением риска летального исхода ассоциировались

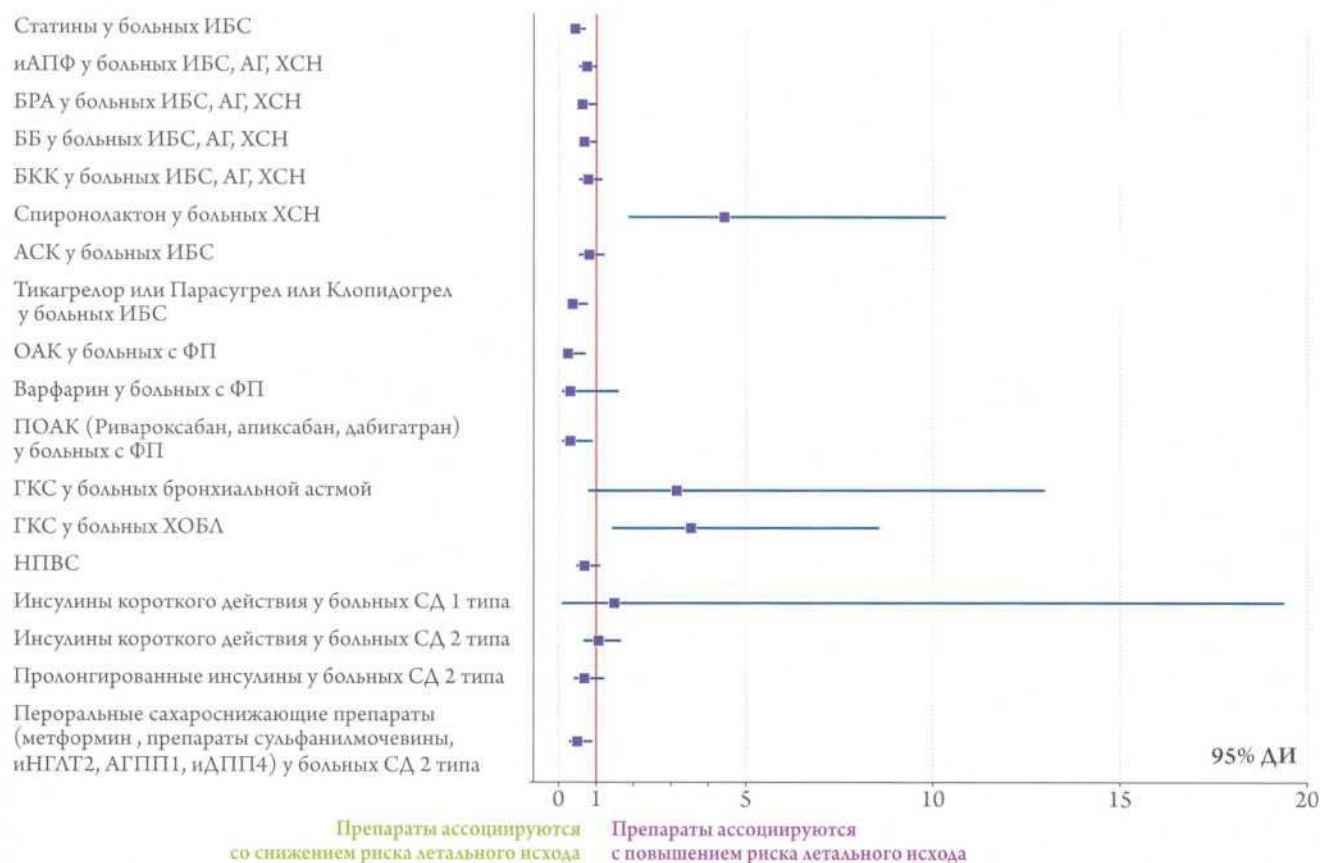
- прием спинолактона больными с ХСН;
- применение ингаляционных ГКС у пациентов с ХОБЛ.

Прием АСК пациентами с ИБС, прием варфарина пациентами с ФП и НПВС всеми пациентами не были ассоциированы с риском летального исхода.

Выжившие пациенты с ИБС, АГ и ХСН чаще, чем умершие, принимали иАПФ (37,68% против 31,25%; $p = 0,04$), что ассоциировалось со снижением риска летального исхода на 25% (ОШ 0,752; 95% ДИ 0,57–0,992; $p = 0,04$). Выжившие пациенты с ИБС, АГ и ХСН принимали БРА чаще, чем умершие (23,63% против 17,19%; $p = 0,02$). Прием БРА снижал риск летального исхода на 32% (ОШ 0,671; 95% ДИ 0,478–0,941; $p = 0,02$).

Выжившие пациенты с ИБС, АГ и ХСН принимали бета-адреноблокаторы чаще, чем умершие (43,69% против 35,55%; $p = 0,01$). Прием бета-адреноблокаторов пациентами с ИБС, АГ и ХСН ассоциировался со снижением риска смерти (ОШ 0,711; 95% ДИ 0,543–0,93; $p = 0,01$).

Рисунок 1. Риск летального исхода у пациентов с COVID-19 в зависимости от базисной терапии сопутствующих заболеваний



По вертикальной оси перечисление лекарственных препаратов, по горизонтальной оси – значения отношения шансов с доверительными интервалами, демонстрирующие риски летального исхода.

АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФП – фибрилляция предсердий; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина; БАБ – бета-адреноблокаторы; БКК – блокаторы кальциевых каналов; АСК – ацетилсалициловая кислота; ОАК – оральные антикоагулянты; ПОАК – прямые оральные антикоагулянты; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; иНГЛТ2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа; АГПП1 – агонисты глюкагон подобного пептида 1; иДПП4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Умершие пациенты с ХСН принимали спиронолактон чаще, чем выжившие (8,15% против 1,95%; $p < 0,001$), что было связано с повышением риска летального исхода (ОШ 4,465; 95% ДИ 1,926–10,349; $p < 0,001$).

Выжившие пациенты с ИБС принимали тикагрелор, клопидогрел, прасутгрел чаще, чем умершие (15,40% против 6,21%; $p < 0,001$), что ассоциировалось со снижением риска летального исхода (ОШ 0,363; 95% ДИ 0,18–0,733; $p < 0,001$). Прием АСК не влиял на выживаемость пациентов с COVID-19.

При анализе исходов у пациентов с ФП в зависимости от приема ОАК выявлено, что выжившие пациенты чаще принимали ОАК (26,94% против 10,00%; $p < 0,001$), что было связано со снижением риска смерти (ОШ 0,301; 95% ДИ 0,131–0,691; $p < 0,001$). При дифференцированном анализе влияния ОАК выявлено, что варфарин не влиял на выживаемость пациентов, тогда как ПОАК чаще получали выжившие паци-

енты (19,18% против 7,14%; $p < 0,02$), что было связано со снижением риска летального исхода (ОШ 0,324; 95% ДИ 0,124–0,849; $p < 0,02$).

Выжившие пациенты с СД 1-го типа чаще получали пролонгированные инсулины (75% против 0%; $p < 0,001$), тогда как выжившие пациенты с СД 2-го типа получали пероральную терапию (метформин, препараты сульфанилмочевины, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа – НГЛТ2, агонисты глюкагоноподобного пептида 1-го типа – АГПП1, ингибиторов дипептидилпептидазы-4 – ДПП4) чаще, чем умершие (31,24% против 18,35%; $p < 0,01$), что ассоциировалось со снижением риска смерти (ОШ 0,495; 95% ДИ 0,296–0,825; $p < 0,01$).

У пациентов с бронхиальной астмой прием ингаляционных ГКС не был связан с прогнозом для жизни, тогда как умершие пациенты с ХОБЛ чаще, чем выжившие, получали ингаляционные ГКС (62,50% против 31,94%;

$p < 0,001$), что ассоциировалось с повышением риска смерти (ОШ 3,552; 95% ДИ 1,472–8,568; $p < 0,001$).

В регистр АКТИВ были включены 2,12% пациентов с активным онкологическим заболеванием, которые получали терапию к моменту заболевания COVID-19. В связи с небольшим числом пациентов мы не анализировали локализацию рака и варианты терапии, но наличие активного онкологического заболевания ассоциировалось с повышением риска летального исхода (ОШ 2,517; 95% ДИ 1,453–4,36; $p < 0,001$), что было наиболее значимо для пациентов старше 60 лет.

Таким образом, со снижением риска смерти ассоциировался прием статинов и тикагрелора/клопидогрела/прасугрела пациентами с ИБС, прием ингибиторов АПФ/БРА и бета-адреноблокаторов пациентами с ИБС, АГ и ХСН, прием ОАК, в частности прием ПОАК пациентами с ФП, получение пролонгированных инсулинов пациентами с СД 1-го типа и пероральной сахароснижающей терапией пациентами с СД 2-го типа. С повышением риска смертельного исхода ассоциировался прием спиронолактона пациентами с ХСН и прием ингаляционных ГКС пациентами с ХОБЛ (табл. 3; рис. 1).

Обсуждение

Согласно данным регистра АКТИВ, включившего 5808 пациентов, большинство пациентов с COVID-19 имеют сопутствующие заболевания, среди которых преобладают болезни системы кровообращения. В связи с этим вопрос о влиянии регулярного приема препаратов, получаемых пациентом с целью лечения сопутствующих заболеваний, в период, предшествующий инфицированию, на тяжесть течения и исход COVID-19 становится актуальным. В представленном фрагменте исследования данных регистра АКТИВ приведены результаты анализа влияния исходной терапии сопутствующих заболеваний на исход новой коронавирусной инфекции. Установлено, что у больных ИБС прием статинов благотворно влиял на прогноз COVID-19, ассоциируясь со снижением риска летального исхода. Аналогичные данные приводят и другие авторы. По данным мета-анализа C.S. Know и соавт. [5], прием статинов был связан со снижением на 30% риска тяжелого течения и/или смертельного исхода у пациентов с COVID-19. Одно из самых больших наблюдательных исследований по оценке влияния статинов на тяжесть течения COVID-19 включало 13981 пациента, среди которых 1219 получали статины [6]. Сравнение двух популяций показало, что у пациентов, получавших статинотерапию, отмечена более низкая общая 28-дневная смертность (ОШ 0,78; 95% ДИ 0,61–0,996; $p = 0,046$). Использование статинов было связано с более низкой частотой перевода пациентов на искусственную вентиляцию легких (ОШ 0,37; 95% ДИ 0,26–0,53; $p < 0,001$) и потребностью в перево-

де в реанимационное отделение (ОШ 0,69; 95% ДИ 0,56–0,85; $p = 0,001$). У пациентов, получавших статины, отмечен достоверно более низкий уровень С-реактивного белка (СРБ) в плазме крови, интерлейкина-6 и количества нейтрофилов в периферической крови. Анализ данных первых 1000 пациентов нашего регистра позволил обнаружить прямую связь приема статинов в период, предшествующий инфицированию, и в период пребывания больных в стационаре с более быстрым и выраженным снижением уровня СРБ [4]. Среди возможных механизмов положительного влияния статинов на течение коронавирусной инфекции обсуждается способность препаратов ингибировать проникновение SARS-CoV-2 в клетки за счет связывания основной протеазы коронавируса и вызывать активацию аутофагии, что регулирует процессы репликации и дегенерации вируса [6, 7]. Кроме того, существенное влияние на течение COVID-19 оказывают противовоспалительный эффект статинов и их умеренное воздействие на коагуляционный и тромбоцитарный гемостаз [8]. Известно также, что липидные и холестеринные мембранные микродомены необходимы для проникновения коронавируса в клетку человека. В связи с этим гиполипидемическая терапия приобретает особую роль, влияя как на гиперхолестеринемию, снижая риск развития сердечно-сосудистых осложнений, так и воздействуя на процессы репликации вируса [9, 10].

Регулярный прием пациентами с ИБС, АГ, ХСН ингибиторов АПФ и БРА, по данным нашего регистра, ассоциировался со снижением риска летального исхода при коронавирусной инфекции. Важно отметить, что и в других исследованиях отмечен аналогичный результат. Так, в мета-анализе С. Gao и соавт. [11] показано, что пациенты, принимающие ингибиторы РАС, имеют меньший риск смерти (ОШ 0,65; 95% ДИ 0,45–0,94; $p = 0,02$); в мета-анализе, включившем 52 исследования и 101 949 пациентов с COVID-19, сравнивались две популяции, получавшие и не получавшие ингибиторы АПФ или БРА: достоверно более низкий риск скорректированной смертности и развития тяжелых нежелательных явлений зарегистрирован у пациентов, получавших ингибиторы АПФ или БРА [12]; анализ базы данных (1,4 млн пациентов), выполненный в Швеции, позволил отметить, что риск госпитализации/смерти из-за COVID-19 после коррективной на 45 переменных в общей популяции был ниже у пациентов, получающих ингибиторы АПФ/БРА (ОШ 0,85; 95% ДИ 0,81–0,89) [13]. В настоящее время опубликованы два рандомизированных контролируемых исследования, посвященных влиянию ингибиторов РАС на течение и прогноз COVID-19: BRACE-CORONA [14] и REPLACE COVID [15]. Результаты исследований подтверждают общепринятое предположение о благотворном влиянии сохраненного приема ингибиторов АПФ/БРА в период пребывания в стационаре на прогноз COVID-19 у паци-

ентов с АГ. Механизм положительного влияния ингибиторов РАС на тяжесть течения коронавирусной инфекции эксперты связывают с уменьшением активности ангиотензина II и увеличением выработки ангиотензина 1–7 под воздействием АПФ2, а также активацию рецептора Mas, что может играть роль в уменьшении воспаления и фиброза легочной ткани [16, 17].

По данным регистра АКТИВ, прием бета-адреноблокаторов пациентами с ИБС, АГ и ХСН ассоциировался со снижением риска смерти при COVID-19. В доступной литературе мы обнаружили единичные сообщения о влиянии бета-адреноблокаторов на тяжесть течения COVID-19. Так, в исследовании, выполненном в Массачусетском университете, изучалось влияние гипотензивных препаратов 5 групп, в том числе БАБ, на тяжесть течения новой коронавирусной инфекции. Установлено, что эти препараты не увеличивают, но и не снижают риск тяжелого течения болезни [18]. Можно предполагать, что накопившиеся к настоящему времени данные позволяют выполнить мета-анализ для формирования окончательного мнения по вопросу о влиянии бета-адреноблокаторов на течение COVID-19.

Сложной оказалась интерпретация результатов анализа влияния спиронолактона на исходы болезни. Данные регистра АКТИВ позволяют отметить, что умершие пациенты чаще, чем выжившие, получали спиронолактон. Очевидное противоречие с общепринятым мнением, вероятно, обусловлено тем, что в клинической практике этот препарат обычно назначается пациентам с более тяжелой ХСН. Этот довод подтверждает анализ связи наличия клинической картины ХСН с риском летального исхода у больных COVID-19. По данным нашего регистра, наличие у пациента клинической картины ХСН любого ФК ассоциировалось с неблагоприятным прогнозом, повышая риск летального исхода более чем в 4 раза (ОШ 4,614; 95% ДИ 3,633–5,859; $p < 0,001$). При ХСН I–II ФК риск возрастал почти в 2,5 раза (ОШ 2,446; 95% ДИ 1,831–3,267; $p < 0,001$), а при ХСН III–IV ФК риск возрастал в 6 раз (ОШ 6,124; 95% ДИ 4,538–8,266; $p < 0,001$).

Регулярный прием антитромбоцитарных препаратов – тикагрелора, прасутрела, клопидогрела – по данным нашего регистра, ассоциировался со снижением риска летального исхода у пациентов с ИБС. Однако регулярный прием АСК не продемонстрировал такого влияния. В доступных нам опубликованных работах данные о влиянии антитромбоцитарных препаратов на тяжесть течения COVID-19 носят противоречивый характер. Так, в мета-анализе С. S. Kow и соавт. [19] показано, что в целом антитромбоцитарные препараты не влияли на тяжесть течения инфекции, тогда как применение АСК было связано со снижением риска смерти. Это, по мнению авторов, обусловлено как противовоспалительным, так и антитромбоцитарным эффек-

тами АСК. В настоящее время потенциальный защитный эффект антиагрегантов у госпитализированных пациентов с COVID-19 оценивается в 11 РКИ [20].

Прием ОАК и, в частности ПОАК, пациентами с ФП, по данным регистра АКТИВ, был связан со снижением риска летального исхода при коронавирусной инфекции. В исследовании R. F. Harrison и соавт. [21] обнаружено, что у пациентов, получавших ПОАК ($n=104$), 21-дневная госпитальная смертность от всех причин значительно ниже, чем у пациентов в контрольной группе ($n=894$) – 14,4% против 23,8% (ОШ 0,57; 95% ДИ 0,29–0,92; $p=0,03$), а после учета возраста, пола и сопутствующих заболеваний ОШ составило 0,44 (95% ДИ 0,20–0,90; $p=0,033$). В исследовании G. M. Fröhlich и соавт. [22], включившем 6637 пациентов из 853 больниц Германии, показано, что ранее существовавшая пероральная антикоагулянтная терапия либо варфарином (ОШ 0,57; 95% ДИ 0,40–0,83, $p=0,003$), либо ПОАК (ОШ 0,71; 95% ДИ 0,56–0,91; $p=0,007$) была связана со снижением риска тяжелого течения и летального исхода. Однако есть и другие данные, которые не подтверждают положительное влияние приема ОАК на течение COVID-19. По данным когортного исследования на основе регистров в Швеции, прием ПОАК пациентами с ФП ($n=103703$) не был связан со снижением риска госпитализации и летального исхода в сравнении с пациентами с ФП, которые не принимали ПОАК ($n=36875$) [23]. В настоящее время полноразмерная терапия ПОАК, включая ривароксабан (20 мг 1 раз в сутки), апиксабан (5 мг 2 раза в сутки) и эдоксабан (60 мг 1 раз в сутки), исследуется среди 7992 пациентов в 4 РКИ (COVID-PREVENT, ACTIV-4b, HERO-19 и CONVINCe [20]).

По данным регистра АКТИВ, прием пролонгированных инсулинов пациентами с СД 1-го типа был связан со снижением риска летального исхода, указаний на подобную закономерность в доступной нам литературе не найдено.

Для пациентов с СД 2-го типа прием пероральных сахароснижающих препаратов (метформин, препараты сульфонилмочевины, ингибиторы НГЛТ2, АГПП1, ингибиторы ДПП4) способствовал снижению риска летального исхода, а применение инсулинов не влияло на исход. По данным других исследований, положительное влияние на тяжесть течения коронавирусной инфекции среди сахароснижающих препаратов оказывает, прежде всего, метформин. В многоцентровом обсервационном исследовании CORONADO пациентов с СД 2-го типа, госпитализированных по поводу COVID-19 в 53 французских медицинских центрах, показано, что использование метформина связано со снижением риска перевода пациента на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) или развития летального исхода на 7-е сутки [24]. В наблюдательном

когортном исследовании, проведенном с использованием данных Национального аудита диабета для людей с СД 2-го типа [25], включившем 2851465 человек, выявлено положительное влияние метформина на выживаемость пациентов (ОШ 0,77; 95% ДИ 0,73–0,81) и отрицательное влияние инсулина (ОШ 1,42; 95% ДИ 1,35–1,49).

В мета-анализе 4 наблюдательных исследований A.J. Scheen [26] продемонстрировано снижение смертности на 25% ($p < 0,00001$) у пациентов с СД 2-го типа, получающих метформин. Автор мета-анализа обсуждает следующие возможные механизмы влияния метформина на течение COVID-19: активация АМФ-активированной протеинкиназы, что приводит к фосфорилированию АПФ2, тем самым подавляя проникновение вируса в клетку; ингибирование пути mTOR (mammalian target of rapamycin) и предотвращение гиперактивации иммунитета; воздействие на обменник Na^+/H^+ , что увеличивает внутриклеточный pH и влияет на вирусный эндоцитарный цикл; ингибирование митохондриального комплекса I-го типа, подавление передачи сигналов митохондриальных активных форм кислорода.

Изучение препаратов сульфонилмочевины (ретроспективные исследования) либо не выявило влияния препаратов на тяжесть течения коронавирусной инфекции [24, 27], либо продемонстрировало небольшой положительный эффект [25].

Результаты изучения ингибиторов ДПП4 носят крайне противоречивый характер. По данным одних исследователей, препараты не влияют на тяжесть течения COVID-19 [28], по данным других, повышают риск неблагоприятных исходов [24, 25, 27] и, наконец, есть данные о благоприятном влиянии ингибиторов ДПП4 на течение коронавирусной инфекции [29, 30]. В настоящее время высказаться определенно не представляется возможным.

Регулярный прием ингибиторов НГЛТ2, по данным R. Dalan и соавт., снижал риск перевода на ИВЛ (ОШ 0,03; 95% ДИ 0,00–0,70; $p = 0,03$) [27]. В наблюдательном когортном исследовании, проведенном с использованием данных Национального аудита диабета для людей с СД 2-го типа, включившем 2851465 человек, было выявлено положительное влияние ингибиторов НГЛТ2 на выживаемость пациентов (ОШ 0,82; 95% ДИ 0,74–0,91) [25]. Однако, по данным других исследований, ингибиторы НГЛТ2 не влияли на тяжесть течения COVID-19 [31, 32].

В отношении АГПП1 в исследовании CORONADO не обнаружено негативного или положительного влияния ни на частоту выписки из больницы (ОШ 1,11; 95% ДИ 0,85–1,45; $p = 0,45$), ни на смертность в течение 28 дней (ОШ 0,78; 95% ДИ 0,53–1,15; $p = 0,21$) [33].

По данным регистра АКТИВ, у пациентов с ХОБЛ, получающих ингаляционные ГКС, риск летального ис-

хода больше, чем у пациентов, не получающих эти препараты.

Это может быть обусловлено более тяжелым исходным состоянием пациентов с ХОБЛ, нуждающихся в ингаляционных ГКС. В то же время Кокрановский систематический обзор 43 РКИ по изучению клинической эффективности ингаляционного флутиказона ($n = 21247$) и будесонида ($n = 10150$) у пациентов с ХОБЛ установил, что ингаляционные ГКС могут повышать риск развития пневмонии, при которой требуется госпитализация (ОШ 1,62; 95% ДИ 1,00–2,62) по сравнению с контролем [34]. В доступной нам литературе мы не обнаружили данные о влиянии ингаляционных ГКС на течение коронавирусной инфекции, хотя в экспериментальных исследованиях показан профилактический эффект в отношении риска заражения вирусом SARS-CoV-2 [35, 36].

Анализ влияния факторов риска развития основных неинфекционных заболеваний и регулярного приема базовых препаратов для лечения сопутствующих заболеваний на тяжесть течения и исходы новой коронавирусной инфекции, выполненный в рамках регистра АКТИВ, дал парадоксальные результаты: все основные факторы риска развития ССЗ ухудшали течение коронавирусной инфекции, а регулярный прием основных препаратов для лечения ССЗ улучшал прогноз. Эту закономерность нельзя считать случайной. Не вдаваясь в обсуждение особенностей патогенеза коронавирусной инфекции и тропности вируса к сердечно-сосудистой системе (что, бесспорно, является прерогативой вирусологов), отметим, что для клиницистов важнее осознать, что у перенесших инфицирование SARS-CoV-2 можно предполагать и следует ожидать совершенно иное, по-видимому, более тяжелое течение сердечно-сосудистого континуума. В регистре АКТИВ запланирован анализ влияния инфицирования вирусом SARS-CoV-2 на последующее течение основных хронических неинфекционных и онкологических заболеваний, который будет представлен в следующих публикациях.

Ограничения исследования

В регистре АКТИВ преобладали госпитализированные пациенты, и полученные результаты касаются в большей степени именно этой категории больных. Однако это не позволяет считать, что в регистре преобладали пациенты с тяжелым течением COVID-19, так как в начальном периоде пандемии – весной и летом 2020 г. – госпитализировали пациентов, в том числе с легким течением инфекции, в связи с чем можно с определенным допущением считать, что в регистре представлены пациенты с различной степенью тяжести COVID-19.

При формировании когорт пациентов, принимающих и не принимающих лекарственные препараты, в популя-

цию принимающих препараты включались только те пациенты, которым был свойственен регулярный прием препарата, соответственно популяцию сравнения составили пациенты, не приверженные к лечению, куда включались как пациенты с нерегулярным приемом препаратов, так и пациенты, не принимавшие препарат, несмотря на показания к его приему.

В нашем исследовании не учитывалась локализация рака у онкологических пациентов и не анализировалась проводимая им базовая терапия, оценивался только факт проведения комплексного лечения онкологического заболевания.

В связи с крайне малым числом пациентов с пороками сердца они не учитывались отдельно.

Выводы

1. Анализ данных регистра АКТИВ, включившего 5 808 пациентов, показал, что у большинства пациентов с COVID-19 имеются сопутствующие заболевания, среди которых преобладают болезни системы кровообращения.
2. Пациенты, получавшие базовую терапию в соответствии с текущими клиническими рекомендациями и осуществляющие регулярный прием препаратов, имеют лучший прогноз, чем пациенты, не приверженные к лечению либо не получающие препараты, но име-

ющие показания к их приему. Так, со снижением риска летального исхода ассоциировались прием статинов больными ишемической болезнью сердца; ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/блокаторов рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторов пациентами с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью; прием пероральных антикоагулянтов (преимущественно прямых пероральных антикоагулянтов) пациентами с фибрилляцией предсердий; прием клопидогрела, prasugrela, ticagrelora пациентами с ишемической болезнью сердца; пероральная сахароснижающая терапия у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, пролонгированные инсулины у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа.

3. В эпоху пандемии COVID-19 для пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями, прежде всего сердечно-сосудистыми и сахарным диабетом, снижение риска тяжелого течения коронавирусной инфекции отмечено на фоне высокой приверженности пациентов базовому лечению сопутствующей патологии.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 12.05.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Eurasian Association of Therapists. Analysis of Chronic Non-infectious Diseases Dynamics After COVID-19 Infection in Adult Patients. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04492384. [Av. at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04492384>]
2. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Belenkov Yu.N., Konradi A.O., Lopatin Yu.M. et al. International register "Analysis of Chronic Non-infectious Diseases Dynamics After COVID-19 Infection in Adult Patients (ACTIV SARS-CoV-2)". *Kardiologiya*. 2020;60(11):30–4. [Russian: Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М. и др. Международный регистр "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)". *Кардиология*. 2020;60(11):30–4]. DOI: 10.18087/cardio.2020.11.n1398
3. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Belenkov Yu.N., Konradi A.O., Lopatin Yu.M. et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (ACTIV) and the register "Analysis of hospitalizations of comorbid patients infected during the second wave of SARS-CoV-2 outbreak" (ACTIV 2). *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):103–13. [Russian: Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М. и др. Международный регистр "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2" (АКТИВ) и регистр "Анализ госпитализаций Коморбидных пациентов Инфицированных в период второй волны SARS-CoV-2" (АКТИВ 2). *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):103–13]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4358
4. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Belenkov Yu.N., Konradi A.O., Lopatin Yu.M. et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (ACTIV SARS-CoV-2): analysis of 1,000 patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):98–107. [Russian: Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М. и др. Международный регистр "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)": анализ 1000 пациентов. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):98–107]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4165
5. Kow CS, Hasan SS. Meta-analysis of Effect of Statins in Patients with COVID-19. *The American Journal of Cardiology*. 2020;134:153–5. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.08.004
6. Zhang X-J, Qin J-J, Cheng X, Shen L, Zhao Y-C, Yuan Y et al. In-Hospital Use of Statins Is Associated with a Reduced Risk of Mortality among Individuals with COVID-19. *Cell Metabolism*. 2020;32(2):176–187.e4. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.06.015
7. Reiner Ž, Hatamipour M, Banach M, Pirro M, Al-Rasadi K, Jami-alahmadi T et al. Statins and the COVID-19 main protease: in silico evidence on direct interaction. *Archives of Medical Science*. 2020;16(3):490–6. DOI: 10.5114/aoms.2020.94655
8. Rodrigues-Diez RR, Tejera-Muñoz A, Marquez-Exposito L, Rayego-Mateos S, Santos Sanchez L, Marchant V et al. Statins: Could an old friend help in the fight against COVID-19? *British Journal of Pharmacology*. 2020;177(21):4873–86. DOI: 10.1111/bph.15166
9. Scicali R, Di Pino A, Piro S, Rabuazzo AM, Purrello F. May statins and PCSK9 inhibitors be protective from COVID-19 in familial hypercholesterolemia subjects? *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2020;30(7):1068–9. DOI: 10.1016/j.numecd.2020.05.003
10. Barkas F, Milonis H, Anastasiou G, Liberopoulos E. Statins and PCSK9 inhibitors: What is their role in coronavirus disease 2019? *Medical Hypotheses*. 2021;146:110452. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110452
11. Gao C, Cai Y, Zhang K, Zhou L, Zhang Y, Zhang X et al. Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mor-

- talities: a retrospective observational study. *European Heart Journal*. 2020;41(22):2058–66. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa433
12. Baral R, Tsampasian V, Debski M, Moran B, Garg P, Clark A et al. Association Between Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Clinical Outcomes in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*. 2021;4(3):e213594. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.3594
13. Savarese G, Benson L, Sundström J, Lund LH. Association between renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor use and COVID-19 hospitalization and death: a 1.4 million patient nationwide registry analysis. *European Journal of Heart Failure*. 2021;23(3):476–85. DOI: 10.1002/ehf.2060
14. Lopes RD, Macedo AVS, de Barros E Silva PGM, Moll-Bernardes RJ, dos Santos TM, Mazza L et al. Effect of Discontinuing vs Continuing Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on Days Alive and Out of the Hospital in Patients Admitted With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(3):254–64. DOI: 10.1001/jama.2020.25864
15. Cohen JB, Hanff TC, William P, Sweitzer N, Rosado-Santander NR, Medina C et al. Continuation versus discontinuation of renin-angiotensin system inhibitors in patients admitted to hospital with COVID-19: a prospective, randomised, open-label trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021;9(3):275–84. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30558-0
16. van Kimmenade RRJ, Belfroid E, Hoogervorst-Schilp J, Siebelink HJ, Janssen CW, Pinto Y. The effects of ACE2 expression mediating pharmacotherapy in COVID-19 patients. *Netherlands Heart Journal*. 2021;29(Suppl 1):20–34. DOI: 10.1007/s12471-021-01573-8
17. South AM, Tomlinson L, Edmonston D, Hiremath S, Sparks MA. Controversies of renin-angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic. *Nature Reviews Nephrology*. 2020;16(6):305–7. DOI: 10.1038/s41581-020-0279-4
18. Bauer AZ, Gore R, Sama SR, Rosiello R, Garber L, Sundaresan D et al. Hypertension, medications, and risk of severe COVID-19: A Massachusetts community-based observational study. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2021;23(1):21–7. DOI: 10.1111/jch.14101
19. Kow CS, Hasan SS. Use of antiplatelet drugs and the risk of mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2021;1–6. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s11239-021-02436-0
20. Talasaz AH, Sadeghipour P, Kakavand H, Aghakouchakzadeh M, Kordzadeh-Kermani E, Van Tassel BW et al. Recent Randomized Trials of Antithrombotic Therapy for Patients With COVID-19: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(15):1903–21. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.02.035
21. Harrison RF, Forte K, Buscher MG, Chess A, Patel A, Moylan T et al. The Association of Preinfection Daily Oral Anticoagulation Use and All-Cause in Hospital Mortality From Novel Coronavirus 2019 at 21 Days: A Retrospective Cohort Study. *Critical Care Explorations*. 2021;3(1):e0324. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000324
22. Fröhlich GM, Jeschke E, Eichler U, Thiele H, Alhariri L, Reinthaler M et al. Impact of oral anticoagulation on clinical outcomes of COVID-19: a nationwide cohort study of hospitalized patients in Germany. *Clinical Research in Cardiology*. 2021;1–10. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s00392-020-01783-x
23. Flam B, Wintzell V, Ludvigsson JF, Mårtensson J, Pasternak B. Direct oral anticoagulant use and risk of severe COVID-19. *Journal of Internal Medicine*. 2021;289(3):411–9. DOI: 10.1111/joim.13205
24. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia*. 2020;63(8):1500–15. DOI: 10.1007/s00125-020-05180-x
25. Khunti K, Knighton P, Zaccardi F, Bakhal C, Barron E, Holman N et al. Prescription of glucose-lowering therapies and risk of COVID-19 mortality in people with type 2 diabetes: a nationwide observational study in England. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2021;9(5):293–303. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00050-4
26. Scheen AJ. Metformin and COVID-19: From cellular mechanisms to reduced mortality. *Diabetes & Metabolism*. 2020;46(6):423–6. DOI: 10.1016/j.diabet.2020.07.006
27. Dalan R, Ang LW, Tan WYT, Fong S-W, Tay WC, Chan Y-H et al. The association of hypertension and diabetes pharmacotherapy with COVID-19 severity and immune signatures: an observational study. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2021;7(3):e48–51. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvaa098
28. Chen Y, Yang D, Cheng B, Chen J, Peng A, Yang C et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With Diabetes and COVID-19 in Association With Glucose-Lowering Medication. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1399–407. DOI: 10.2337/dc20-0660
29. Rhee SY, Lee J, Nam H, Kyoung D-S, Shin DW, Kim DJ. Effects of a DPP-4 Inhibitor and RAS Blockade on Clinical Outcomes of Patients with Diabetes and COVID-19. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2021;45(2):251–9. DOI: 10.4093/dmj.2020.0206
30. Solerte SB, D'Addio F, Trevisan R, Lovati E, Rossi A, Pastore I et al. Sitagliptin Treatment at the Time of Hospitalization Was Associated With Reduced Mortality in Patients With Type 2 Diabetes and COVID-19: A Multicenter, Case-Control, Retrospective, Observational Study. *Diabetes Care*. 2020;43(12):2999–3006. DOI: 10.2337/dc20-1521
31. Kim MK, Jeon J-H, Kim S-W, Moon JS, Cho NH, Han E et al. The Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Moderate-to-Severe Coronavirus Disease 2019 Infection and Diabetes in Daegu, South Korea. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2020;44(4):602. DOI: 10.4093/dmj.2020.0146
32. Izzi-Engbeaya C, Distaso W, Amin A, Yang W, Idowu O, Kenkre JS et al. Adverse outcomes in COVID-19 and diabetes: a retrospective cohort study from three London teaching hospitals. *BMJ Open Diabetes Research & Care*. 2021;9(1):e001858. DOI: 10.1136/bmj-drc-2020-001858
33. Wargny M, Potier L, Gourdy P, Pichelin M, Amadou C, Benhamou P-Y et al. Predictors of hospital discharge and mortality in patients with diabetes and COVID-19: updated results from the nationwide CORONADO study. *Diabetologia*. 2021;64(4):778–94. DOI: 10.1007/s00125-020-05351-w
34. Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;3:CD010115. DOI: 10.1002/14651858.CD010115.pub2
35. Matsuyama S, Kawase M, Nao N, Shirato K, Ujike M, Kamitani W et al. The inhaled corticosteroid ciclesonide blocks coronavirus RNA replication by targeting viral NSP15. DOI: 10.1101/2020.03.11.987016. Av. at: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.11.987016>. 2020.
36. Yamaya M, Nishimura H, Deng X, Sugawara M, Watanabe O, Nomura K et al. Inhibitory effects of glycopyrronium, formoterol, and budesonide on coronavirus HCoV-229E replication and cytokine production by primary cultures of human nasal and tracheal epithelial cells. *Respiratory Investigation*. 2020;58(3):155–68. DOI: 10.1016/j.resinv.2019.12.005

Сваровская А.В.¹, Аржаник М.Б.², Огуркова О.Н.¹, Кужелева Е.А.¹, Баев А.Е.¹, Гарганеева А.А.¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт кардиологии»,

«Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия

² ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ЛАБОРАТОРНЫХ МАРКЕРОВ В РАЗВИТИИ КАРДИАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ ПЛАНОВОЙ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ

Цель	Выявить взаимосвязь препроцедурных лабораторных параметров в возникновении неблагоприятных кардиальных исходов (КИ) у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) после плановой эндоваскулярной реваскуляризации (ЭР).
Материал и методы	В исследование включены 225 пациентов с ИБС, проходивших стационарное лечение на базе НИИ кардиологии Томского НИМЦ. В исследование включались пациенты с документированной ИБС и наличием гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий, нуждавшиеся в плановой ЭР. В зависимости от наличия осложнений все больные были разделены на группы: 1-я группа с неблагоприятными КИ – 98 человек, 2-я группа без неблагоприятных КИ – 127 больных. Кроме оценки жалоб, анамнеза и объективного статуса всем пациентам проводили общеклинические и биохимические исследования. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) оценивали с помощью имунотурбидиметрического метода («DiaSys Diagnostic Systems»). Определение концентрации инсулина, интерлейкина-6 – ИЛ-6, а также эндотелина-1 – ЭТ-1 и гомоцистеина в сыворотке крови выполняли методом иммуноферментного анализа. Показатели липидного состава крови определяли ферментативным колориметрическим методом («DiaSys»). Рассчитывали содержание холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (нЛВП) по формуле $ХС - ХС \text{ липопротеидов высокой плотности (ЛВП)}$. Инсулинорезистентность (ИР) оценивали по индексу НОМА-IR. При индексе 2,77 диагностировали ИР. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программ Statistica 10.0 и Medcalc 19.2.6.
Результаты	С помощью однофакторного регрессионного анализа были выявлены следующие предикторы, определяющие развитие неблагоприятных КИ после ЭР. Наиболее значимыми оказались фибриноген (отношение шансов – ОШ 1,430; 95% доверительный интервал – ДИ 1,027–1,990), HbA1c (ОШ 1,825; 95% ДИ 1,283–2,598), гомоцистеин (ОШ 1,555; 95% ДИ 1,348–1,794), ЭТ-1 (ОШ 94,408; 95% ДИ 16,762–531,720), отношение триглицериды (ТГ)/глюкоза (ОШ 1,815; 95% ДИ 1,155–2,853). На основании отобранных факторов были построены логистические регрессионные модели. Однако не все модели обладали высокой прогностической способностью. Установлено, что только концентрация ЭТ-1 и гомоцистеина имеют высокую прогностическую способность в отношении неблагоприятного исхода (88,3 и 85,7% соответственно).
Заключение	У больных ИБС установлена наиболее высокая прогностическая способность ЭТ-1 и гомоцистеина в отношении риска развития неблагоприятных КИ после ЭР по сравнению с другими изучаемыми маркерами. Полученные результаты полностью согласуются с данными литературы и могут успешно применяться в клинической практике с целью оптимизации подходов к оказанию медицинской помощи больным, перенесшим плановую ЭР.
Ключевые слова	Ишемическая болезнь сердца; гомоцистеин; эндотелин-1; прогноз; реваскуляризация
Для цитирования	Svarovskaya A.V., Arzhanik M.B., Ogurkova O.N. et al. Predictive value of laboratory markers in the development of cardiac events in patients with stable coronary artery disease after elective endovascular revascularization. <i>Kardiologiia</i> . 2021;61(9):33–39. [Russian: Сваровская А.В., Аржаник М.Б., Огуркова О.Н. и др. Прогностическая ценность лабораторных маркеров в развитии кардиальных исходов у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца после плановой эндоваскулярной реваскуляризации. <i>Кардиология</i> . 2021;61(9):33–39]
Автор для переписки	Сваровская Алла Владимировна. E-mail: kuznecova-alla@list.ru

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают занимать лидирующие позиции в структуре смертности населения во всем мире. Увеличение заболеваемости ишемической болезнью сердца (ИБС), совершенствова-

ние в области разработки стентов и техники выполнения реваскуляризации миокарда, повышение их клинической эффективности привели к тому, что все большее количество процедур проводится с помощью чрескожного ко-

ронарного вмешательства (ЧКВ). Вместе с тем проблема повторных сердечно-сосудистых осложнений (ССО), которые развиваются независимо от качества проведенного вмешательства, является достаточно актуальной [1, 2].

Мета-анализ 95 исследований (93 553 случая), проведенный в 2014 г., показал, что при применении стентов с лекарственным покрытием первого поколения (Taxus, Cypher, Endeavor) наблюдалась тенденция к снижению смертности, тогда как при имплантации стентов с лекарственным покрытием второго поколения (Xience, Promus, Resolute) эта тенденция достигла уровня статистической значимости, причем снижение смертности в группе ЧКВ по сравнению с таковой в группе консервативного лечения составляло 25–35%, в зависимости от типа стента [3]. Для снижения риска развития коронарных и церебральных осложнений, а также вероятности летального исхода у пациентов необходимы дальнейшие исследования, направленные на поиск факторов, определяющих отдаленные исходы ИБС после планового ЧКВ.

Цель

Выявить взаимосвязь препроцедурных лабораторных параметров в возникновении неблагоприятных кардиальных исходов (КИ) у пациентов со стабильной ИБС после плановой эндоваскулярной реваскуляризации (ЭР).

Материал и методы

В исследование включены 225 пациентов с ИБС, проходивших стационарное лечение на базе НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

Критерии включения: в исследование включали пациентов с документированной стабильной ИБС и гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий (КА), нуждавшихся в выполнении плановой ЭР.

Критерии исключения: менее 6 мес после перенесенных острых коронарных или cerebrovasкулярных осложнений, неконтролируемая артериальная гипертензия, онкологические, гематологические и иммунные заболевания, воспалительные заболевания в стадии обострения, необходимость приема антикоагулянтов.

Средний срок наблюдения пациентов составил 14,5 [6; 23] мес.

Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом. Все включенные пациенты дали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Все пациенты ранее получали ацетилсалициловую кислоту (АСК) в дозе 75 мг/сут и непосредственно перед ЭР пациентам назначалась двойная антиагрегантная терапия: 75 мг АСК, нагрузочная доза клопидогрела 600 мг/сут и далее – поддерживающая доза 75 мг/сут в течение не менее 6–12 мес после коронарного стентирования.

В ходе исследования регистрировали неблагоприятные КИ, которые включали смерть, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), острый коронарный синдром (ОКС), инсульт, а также рецидив стенокардии с ангиографически подтвержденным рестенозом стента, прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН) на один функциональный класс и более, повторная коронарная реваскуляризация (хирургическая, эндоваскулярная), развитие желудочковых нарушений ритма, фибрилляции предсердий, имплантация электрокардиостимулятора. За рестеноз принимали клинически значимое (при наличии ангинозных болей) сужение диаметра просвета стента на 50% и более или наличие сужения на 70% во всех случаях без указания на рецидив стенокардии. Гемодинамически значимые сужения КА другой локализации рассматривали как прогрессирование атеросклероза.

Кардиальными расценивали все случаи смерти, если не было установлено другой причины. Контрольное ангиографическое обследование проводили через 12 мес или при появлении ангинозных болей и/или ишемии по данным инструментальных методов исследования.

Кроме оценки жалоб, анамнеза, объективного статуса всем пациентам проводили стандартные общеклинические и биохимические исследования. Образцы крови на анализ забирали из периферической вены натощак за 2–3 дня до проведения ЧКВ. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) оценивали с помощью имунотурбидиметрического метода («DiaSys Diagnostic Systems»). Определение концентрации инсулина («Monobind Inc.»), интерлейкина-6 – ИЛ-6 («Вектор-БЕСТ»), а также эндотелина-1 – ЭТ-1 («Biomedica») и гомоцистеина («Axis-Shield Diagnostics Ltd.») в сыворотке крови выполняли методом иммуноферментного анализа. Показатели липидного состава крови определяли ферментативным колориметрическим методом («DiaSys», Германия). Рассчитывали содержание холестерина (ХС) нелипопротеидов высокой плотности (неЛВП) по формуле: ХС – ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП). Инсулинорезистентность (ИР) оценивали по индексу НОМА-IR. При индексе более 2,77 диагностировали ИР.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программ Statistica 10.0 и Medcalc 19.2.6. Количественные данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха – Me [Q₁; Q₃], качественные – в виде абсолютных и относительных частот – n (%). Для сравнения количественных переменных использовали U-тест Манна-Уитни, для сравнения качественных данных – критерий хи-квадрат и точный критерий Фишера. Для построения прогностических моделей применяли логистический регрессионный анализ. В качестве количественной меры оценки влияния изуча-

емых факторов на исход использовали отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Оценить исходы ЧКВ со стентированием удалось у всех пациентов. За период наблюдения неблагоприятные КИ установлены у 98 (43,5%) пациентов. Так, зарегистрированы 3 (3,1%) случая внезапной смерти, 14 (14,3%) случаев ОКС, включая 4 (4,1%) случая ИМ, у 25 (25,4%) пациентов выполнялась повторная реваскуляризация вследствие прогрессирования коронарного атеросклероза, у 18 (18,4%) рецидивировала клиническая картина стабильной стенокардии, которая была связана с рестенозом в зоне стента; прогрессирование ХСН установлено у 8 (8,2%) пациентов, церебральные катастрофы – у 3 (3,1%), развитие угрожающих жизни аритмий, имплантация кардиовертера-дефибриллятора – у 18 (18,4%) и 5 (5%) пациентов соответственно.

В зависимости от наличия осложнений все больные были разделены на группы: 1-я группа (с неблагоприятными КИ) – 98 больных, 2-я группа (без неблагоприятных КИ) – 127. Клинико-ангиографическая характери-

стика пациентов представлена в табл. 1 и 2. По основным клинико-демографическим показателям существенных различий между группами пациентов не выявлено.

Медикаментозная терапия до и после процедуры ЭР между группами статистически значимо не различалась (рис. 1).

В группе пациентов с развитием неблагоприятных КИ в течение проспективного наблюдения после стентирования установлены более высокие исходные значения параметров липидного состава крови (общий ХС, ХС-неЛВП), углеводного обмена (базальная гликемия, индекс НОМА-IR). Кроме того, показано, что у больных с неблагоприятными КИ исходно была более высокая, чем в группе без неблагоприятных КИ, концентрация ИЛ-6, гомоцистеина, ЭТ-1 (табл. 3).

Затем для выявления основных предикторов, максимально определяющих развитие неблагоприятных КИ в пострестенокардиальном периоде у пациентов с ИБС, была использована логистическая регрессия. На основании отобранных факторов были построены модели, которые позволили рассчитать ОШ для оценки изолированного влияния изучаемых факторов на развитие неблагоприятных клинических исходов.

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

Показатель	1-я группа (с неблагоприятными КИ), n=98	2-я группа (без неблагоприятных КИ), n=127	p
Пол (мужской/женский)	83 (84,7)/15 (15,3)	108 (85,0)/19 (15,0)	0,544
Возраст, годы	56 [51; 63]	56 [52; 62]	0,718
Ожирение, n (%)	49 (50)	56 (44,1)	0,228
Сахарный диабет, n (%)	48 (49)	55 (43,3)	0,397
Артериальная гипертензия, n (%)	93 (94,9)	124 (98,4)	0,134
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	60 (61,2)	88 (69,3)	0,131
Табакокурение, n (%)	48 (51,6)	55 (47,8)	0,587
Хроническая болезнь почек, n (%)	23 (23,5)	34 (26,8)	0,642
Фракция выброса левого желудочка, %	61,5 [45; 64]	58 [45; 65]	0,362

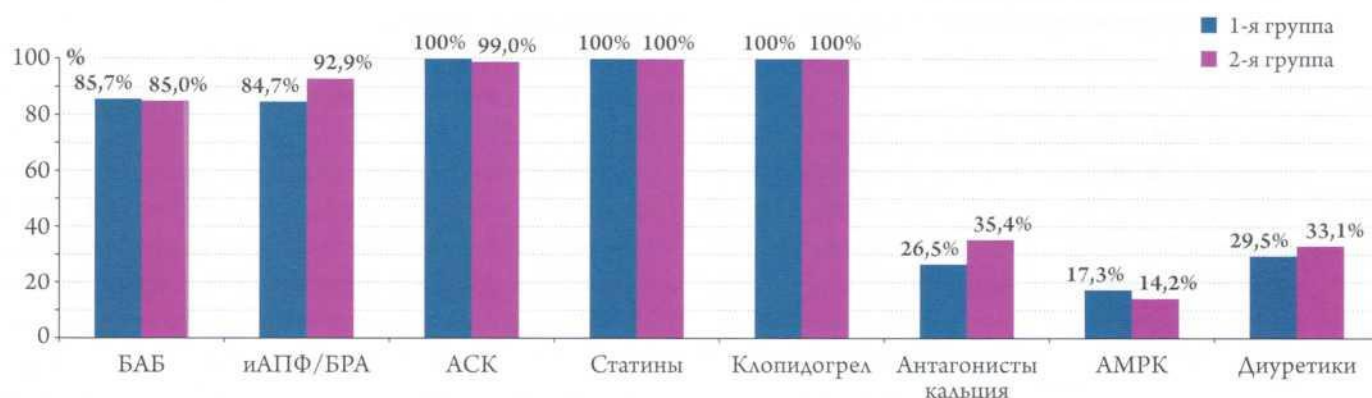
Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха – Ме [Q₁; Q₃], если не указано иное. КИ – кардиальные исходы.

Таблица 2. Ангиографическая характеристика обследованных пациентов

Показатель	1-я группа (с неблагоприятными КИ), n=98	2-я группа (без неблагоприятных КИ), n=127	p
Индекс SYNTAX, баллы	18,2 [11,5; 28]	16 [11; 24]	0,483
Число пораженных артерий	2,1 [1,6; 2,4]	1,9 [1,4; 2,4]	0,421
Число гемодинамически значимых стенозов на 1 больного	2,1 [1,6; 2,4]	1,9 [1,4; 2,4]	0,421
Число окклюзий, n (%)	36 (36,7)	56 (44,1)	0,323
Бифуркационное поражение, n (%)	34 (34,7)	56 (44,1)	0,213
Полнота реваскуляризации, n (%)	87 (88,8)	107 (84,2)	0,314
Число стентов с лекарственным покрытием, n (%)	65 (66,3)	84 (66,1)	0,671
	Сиролимус – 47	Сиролимус – 62	
	Эверолимус – 18	Эверолимус – 22	
Протяженность стенозов, мм	16 [13; 19]	17 [13; 21]	0,711

Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха – Ме [Q₁; Q₃], если не указано иное. КИ – кардиальные исходы.

Рисунок 1. Сравнительная характеристика основных классов лекарственных препаратов в группах пациентов (%)



БАБ – бета-адреноблокаторы; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; АСК – ацетилсалициловая кислота; АМРК – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; р – уровень значимости.

Таблица 3. Сравнительная характеристика анализируемых параметров

Показатель	1-я группа (с неблагоприятными КИ), n=98	2-я группа (без неблагоприятных КИ), n=127	р
Фибриноген, г/л	4,3 [3,4; 5,1]	3,8 [3,3; 4,3]	0,021
Общий ХС, ммоль/л	6 [5,3; 6,7]	5,7 [4,6; 6,8]	0,0189
ХС-неЛВП, ммоль/л	4,9 [4,3; 5,7]	4,6 [3,5; 5,6]	0,019
Глюкоза базальная, ммоль/л	6,5 [5,6; 7,7]	6 [5,5; 6,7]	0,016
НОМА-IR, усл. ед.	4,8 [3,3; 6,6]	2,6 [2,2; 4,6]	0,000
ИЛ-6, пг/мл	11,5 [6,3; 17,7]	3,6 [2,2; 8,7]	0,000
Гомоцистеин, мкмоль/л	19,9 [16,4; 24,6]	9,4 [8,3; 11,1]	0,000
Эндотелин-1, фмоль/мл	1,7 [1,1; 2,4]	0,4 [0,3; 0,6]	0,000

ХС – холестерин; ХС-неЛВП – холестерин нелипопротеидов высокой плотности; НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) – индекс инсулинорезистентности; ИЛ-6 – интерлейкин-6; КИ – кардиальные исходы.

Таблица 4. Результаты однофакторного анализа для показателей, ассоциированных с развитием неблагоприятных КИ у пациентов, перенесших плановое ЧКВ (указаны только статистически значимые предикторы)

Показатель	ОШ	95% ДИ
Эндотелин-1	94,408	16,762–531,720
HbA1c	1,825	1,283–2,598
ТГ/глюкоза	1,815	1,155–2,853
Гомоцистеин	1,555	1,348–1,794
Фибриноген	1,430	1,027–1,990
Общий ХС	1,332	1,061–1,672
ХС-неЛВП	1,377	1,095–1,731
НОМА-IR	1,321	1,150–1,616
Базальная гликемия	1,211	1,044–1,406
Инсулин	1,101	1,050–1,154
ИЛ-6	1,072	1,029–1,117

КИ – кардиальные исходы; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; HbA1c – гликированный гемоглобин; ТГ – триглицериды; ХС – холестерин; ХС-неЛВП – холестерин нелипопротеидов высокой плотности; НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) – индекс инсулинорезистентности; ИЛ-6 – интерлейкин-6.

С помощью однофакторного регрессионного анализа были выявлены следующие предикторы, определяющие развитие неблагоприятных КИ после ЧКВ (табл. 4)

Отношение шансов (ОШ) развития благоприятного исхода к шансам неблагоприятного исхода

Значения, приведенные в табл. 4, показывают, во сколько раз увеличивается ОШ при увеличении показателя на единицу. Таким образом, в исследовании показано, что при увеличении анализируемых показателей шанс развития неблагоприятных КИ статистически значимо возрастает в большинстве случаев. Наиболее значимыми показателями оказались уровни фибриногена, HbA1c, гомоцистеина, ЭТ-1, отношение триглицеридов/глюкозе.

Для построения прогностической модели использовали метод однофакторной логистической регрессии, позволяющий прогнозировать развитие неблагоприятных КИ (табл. 5).

При проведении регрессионного анализа было установлено, что не все модели обладают высокой предсказательной способностью (табл. 6).

Таблица 5. Прогностические модели

Показатель	Уравнение (Y)	Уровень значимости коэффициента при переменной	Уровень значимости модели
Гомоцистеин	$-6,132+0,441 \cdot X$	$<0,0001$	$<0,0001$
Эндотелин-1	$-3,623+4,548 \cdot X$	$<0,0001$	$<0,0001$
Инсулин	$-1,142+0,096 \cdot X$	$<0,0001$	$<0,0001$
НОМА-IR	$-0,964+0,278 \cdot X$	$0,0001$	$<0,0001$
ТГ/глюкоза	$-3,944+0,596 \cdot X$	$0,0010$	$0,0077$
ИЛ-6	$-0,417+0,070 \cdot X$	$0,0009$	$0,0003$
HbA1c	$-3,877+0,602 \cdot X$	$0,0007$	$0,0004$
Базальная глюкоза	$-1,034+0,192 \cdot X$	$0,0117$	$0,0061$
ХС-неЛВП	$-1,319+0,320 \cdot X$	$0,0064$	$0,0047$
Фибриноген	$-1,101+0,357 \cdot X$	$0,0344$	$0,0281$
Общий ХС	$-1,427+0,287 \cdot X$	$0,0136$	$0,0109$

НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) – индекс инсулинорезистентности; ТГ – триглицериды; ИЛ – интерлейкин; HbA1c – гликированный гемоглобин; ХС-неЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС – холестерин.

Таблица 6. Прогностическая ценность моделей

Показатель	% верно прогнозируемых неблагоприятных событий	% верно прогнозируемых благоприятных событий	% верно прогнозируемых всех событий	Уровень значимости модели
Гомоцистеин	88,3	83	86,2	$<0,0001$
Эндотелин-1	85,7	92,5	88,5	$<0,0001$
ИЛ-6	75,7	72,3	72,4	$0,0003$
НОМА-IR	70,1	66,3	68,4	$<0,0001$
HbA1c	76,4	57,9	64,5	$0,0004$
Инсулин	73,8	62,7	65	$<0,0001$
Общий ХС	88,2	32,7	64	$0,0109$
ХС-неЛВП	85,2	38,8	64,5	$0,0047$
Фибриноген	87,6	19,1	59,5	$0,0281$
Отношение ТГ/глюкоза	80	27,6	57,4	$0,0077$
Базальная гликемия	81,1	16,3	52,9	$0,0061$

ИЛ – интерлейкин; НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) – индекс инсулинорезистентности; HbA1c – гликированный гемоглобин; ХС – холестерин; ХС-неЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды.

Было получено несколько уравнений логит-регрессии, из которых выбраны только те, которые имеют самое высокое значение верного прогнозирования – более 80%. Установлено, что только концентрация ЭТ-1 и гомоцистеина имеет высокую прогностическую способность в отношении как благоприятного, так и неблагоприятного результата. Для данных показателей были построены модели, позволяющие оценить прогностическую вероятность $p(X)$ неблагоприятного годового прогноза. Таким образом, были получены уравнения с наибольшей прогностической ценностью предикторов.

$$p = \frac{1}{1 + e^{-Y}},$$

где $Y = -6,132 + 0,441 \cdot \text{гомоцистеин}$, $-6,132$ и $0,441$ – коэффициенты регрессии, e – математическая константа, равная 2,718;

При $p > 0,5$ результат расценивали как благоприятный, при $p < 0,5$ – неблагоприятный. Уровень значимости коэф-

фициента при переменной составляет $<0,0001$. Уровень значимости модели $<0,0001$.

Второе уравнение выглядит как:

$$Y = -3,623 + 4,548 \cdot \text{ЭТ-1},$$

где 3,623 и 4,548 – коэффициенты регрессии, e – математическая константа, равная 2,718.

Уровень значимости коэффициента при переменной составляет $<0,0001$. Уровень значимости модели $<0,0001$.

Логистический регрессионный анализ как метод математического моделирования позволяет не только определить предикторы событий, но и построить прогностическую модель, учитывающую несколько параметров. В одну прогностическую модель нельзя включать признаки, между которыми имеется статистическая связь. Поэтому, прежде чем создавать математическую модель, включающую более одного предиктора, следует провести проверку прогностических признаков на коллинеарность – выявить корреляции и ассоциации между признаками.

Проверка на коллинеарность показала, что практически все параметры имеют корреляцию между собой, поэ-

Таблица 7. Корреляции между анализируемыми параметрами

Показатель	Эндотелин-1	Гомоцистеин
Фибриноген	$r=0,104$; $p=0,23$	$r=0,081$; $p=0,36$
Общий ХС	$r=0,072$; $p=0,41$	$r=0,025$; $p=0,76$
ХС-неЛВП	$r=0,065$; $p=0,46$	$r=0,014$; $p=0,88$
Базальная глюкоза	$r=0,074$; $p=0,39$	$r=0,183$; $p=0,04$
HbA1c	$r=0,344$; $p=0,008$	$r=0,324$; $p=0,01$
Инсулин	$r=0,676$; $p=0,000$	$r=0,611$; $p=0,000$
НОМА-IR	$r=0,633$; $p=0,000$	$r=0,622$; $p=0,000$
ИЛ-6	$r=0,668$; $p=0,000$	$r=0,671$; $p=0,000$
Гомоцистеин	$r=0,891$; $p=0,000$	1
Эндотелин-1	1	$r=0,891$; $p=0,000$
ТГ/глюкоза	$r=0,06$; $p=0,45$	$r=0,014$; $p=0,193$

ХС – холестерин; ХС-неЛВП – холестерин нелипопротеидов высокой плотности; HbA1c – гликированный гемоглобин; НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) – индекс инсулинорезистентности; ИЛ – интерлейкин; ТГ – триглицериды.

тому нам не удалось построить прогностическую модель, включающую несколько параметров (табл. 7).

Обсуждение

Известно, что эндотелий – один из сложных и многофункциональных органов площадью $>5000 \text{ м}^2$ и массой 2–3 кг, который не просто образует барьер между кровью и гладкой мускулатурой сосудов, но и действует в качестве активного модулятора функций сосудов [4].

ЭТ-1 вырабатывается сосудистым эндотелием в сердце и в основном действует через два рецептора: эндотелиновые рецепторы А- и В-типов. Эндотелиновые рецепторы типа А обладают высоким сродством к ЭТ-1 и экспрессируются в гладкомышечных клетках сосудов и в миокарде [5].

ЭТ-1 – функциональный пептид, который за счет стимуляции гладкомышечных клеток сосудов является мощным вазоконстриктором в периферическом и коронарном сосудистом русле. Он также оказывает сосудорасширяющее действие в обоих сосудистых руслах за счет стимуляции оксида азота, в связи с чем обеспечивает стабильность сосудистого тонуса как в коронарных сосудах, так и в системном кровотоке. Высокий уровень ЭТ-1 плазмы крови служит прогностическим маркером прогрессирования ХСН [6, 7].

Кроме того, в исследовании Х-У. Ли и соавт. [8] у пациентов с имплантируемыми кардиовертерами-дефибрилляторами повышение концентрации ЭТ-1 в плазме крови явилось прогностическим фактором развития желудочковых аритмий.

Уровень ЭТ-1 увеличивается при остром ИМ. В исследовании А. В. Наторо и соавт. [9] показано, что у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST повышенный уровень ЭТ-1 в сыворотке крови независимо ассоциировался с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами,

и его концентрация в сыворотке крови была почти в 5 раз выше, чем у пациентов без неблагоприятных исходов. Установлено, что уровень ЭТ-1 $>2,59 \text{ нг/мл}$ служит предиктором в прогнозировании больничных неблагоприятных КИ (скорректированное ОШ 44,43 при 95%ДИ 1,44–1372,99; $p<0,03$), при этом частота развития таких осложнений составляет 13,6% [9].

Гипергомоцистеинемия в настоящее время рассматривается как маркер риска развития ССЗ и cerebrovascular заболеваний в дополнение к другим модифицируемым и немодифицируемым факторам [10]. По мнению некоторых исследователей, концентрация гомоцистеина более 10 мкмоль/л ассоциируется с риском развития ИБС [11]. Повышение на 25% уровня гомоцистеина в плазме крови связано с увеличенным риском развития ССЗ на 10% и на 20% – с риском развития инсульта. Еще один мета-анализ показал, что снижение уровня гомоцистеина в сыворотке крови на 3 мкмоль/л приводит к снижению частоты развития ИБС на 16%, а увеличение на 5 мкмоль/л повышает относительный риск (ОР) развития ИБС в 1,6–1,8 раза [12]. В другом мета-анализе установлено, что при увеличении уровня гомоцистеина на каждые 5 мкмоль/л риск смерти увеличивается на 32%, а риск развития ССЗ – на 52% [13].

В исследовании S. Li и соавт. [14] установлено, что повышенный уровень гомоцистеина является независимым предиктором клинически значимых ССО и cerebrovascular осложнений у пациентов с ИБС, перенесших ЧКВ.

В мета-анализе, выполненном Z. Zhang и соавт. [15], показано, что более высокие уровни гомоцистеина не связаны с повышенным риском рестеноза стента (ОР 1,10; 95% ДИ 0,90–1,33), но увеличивают риск рестеноза после ангиопластики, а также риск смерти от всех причин в среднем в 3,19 раза (ОР 3,19; 95% ДИ 1,90–5,34; $p=0,000$), риск основных неблагоприятных исходов в 1,51 раза (ОР 1,51; 95% ДИ 1,23–1,85; $p=0,000$) и риск сердечной смерти – в 2,76 раза (ОР 2,76; 95%ДИ 1,44–5,32; $p=0,000$).

Гипергомоцистеинемия может вызывать ССЗ за счет увеличения пролиферации мышечных клеток, сужения сосудов, вследствие чего изменяются коагулянтные свойства крови, вызывая повреждение стенок артерий и сосудистого эндотелия [14].

Заключение

Таким образом, в настоящем исследовании у больных стабильной ишемической болезнью сердца установлена наиболее высокая прогностическая способность уровней эндотелина-1 и гомоцистеина в отношении риска развития неблагоприятных исходов после планового чрескожного коронарного вмешательства по сравнению

нию с другими изучаемыми маркерами. Полученные результаты полностью согласуются с данными литературы и могут успешно использоваться в клинической практике с целью оптимизации подходов к оказанию медицинской помощи больным, перенесшим плановое чрескожное коронарное вмешательство. Для снижения риска развития коронарных и церебральных осложнений, а также вероятности летального исхода, у пациентов необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на поиск факторов, определяющих отдаленные исходы ише-

мической болезни сердца после проведения планового чрескожного коронарного вмешательства.

Финансирование

Тема фундаментальных научных исследований по государственному заданию АААА-А20-120041090007-8.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 30.06.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mansurova J.A., Karazhanova L.K. Independent Predictors of Adverse Cardiovascular Events in Patients With Acute Coronary Syndrome After Percutaneous Coronary Intervention During Hospitalization. *Kardiologiya*. 2018;58(12):22–9. [Russian: Мансурова Д.А., Каражанова Л.К. Независимые предикторы сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом после чрескожного коронарного вмешательства на госпитальном этапе. *Кардиология*. 2018;58(12):22–9]. DOI: 10.18087/cardio.2018.12.10205
2. Svarovskaya A.V., Teplyakov A.T., Gusakova A.M., Garganeeva A.A. Role of markers of inflammation and endothelial dysfunction in the prognosis of the development of cardiovascular complications in patients with coronary artery disease and metabolic syndrome after coronary stenting. *Kardiologiya*. 2020;60(8):98–105. [Russian: Сваровская А.В., Тепляков А.Т., Гусакова А.М., Гарганеева А.А. Роль маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции в прогнозе развития кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ИБС и метаболическим синдромом, перенесших коронарное стентирование. *Кардиология*. 2020;60(8):98–105]. DOI: 10.18087/cardio.2020.8.n966
3. Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, daCosta BR, Rutjes AW, Di Nisio M et al. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *BMJ*. 2014;348:g3859. DOI: 10.1136/bmj.g3859
4. Fatenkov O.V., Simerzin V.V., Gagloeva I.V., Galkina M.A., Panisheva Ya.A., Krasovskaya M.A. et al. Endothelial dysfunction as predictor of subclinical and manifest atherosclerosis. *Science and Innovations in Medicine*. 2018;3(11):39–46. [Russian: Фатенков О.В., Симерзин В.В., Гаглоева И.В., Галкина М.А., Панишева Я.А., Красовская М.А. и др. Эндотелиальная дисфункция как предиктор субклинического и манифестного атеросклероза. *Наука и инновации в медицине*. 2018;3(11):39–46]
5. Guddeti RR, Prasad A, Matsuzawa Y, Aoki T, Rihal C, Holmes D et al. Role of endothelin in microvascular dysfunction following percutaneous coronary intervention for non-ST elevation acute coronary syndromes: a single-centre randomised controlled trial. *Open Heart*. 2016;3(2):e000428. DOI: 10.1136/openhrt-2016-000428
6. Perez AL, Grodin JL, Wu Y, Hernandez AF, Butler J, Metra M et al. Increased mortality with elevated plasma endothelin-1 in acute heart failure: an ASCEND-HF biomarker substudy: Endothelin-1 in acute HF. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(3):290–7. DOI: 10.1002/ehf.456
7. Díez J. Chronic heart failure as a state of reduced effectiveness of the natriuretic peptide system: implications for therapy. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(2):167–76. DOI: 10.1002/ehf.656
8. Li X-Y, Zhao S, Fan X-H, Chen K-P, Hua W, Liu Z-M et al. Plasma big endothelin-1 is an effective predictor for ventricular arrhythmias and end-stage events in primary prevention implantable cardioverter-defibrillator indication patients. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2020;17(7):427–33. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2020.07.003
9. Hartopo AB, Sukmasari I, Puspitawati I, Setianto BY. Serum Endothelin-1 Correlates with Myocardial Injury and Independently Predicts Adverse Cardiac Events in Non-ST-Elevation Acute Myocardial Infarction. *International Journal of Vascular Medicine*. 2020;2020:9260812. DOI: 10.1155/2020/9260812
10. Rehman T, Shabbir MA, Inam-Ur-Raheem M, Manzoor MF, Ahmad N, Liu Z et al. Cysteine and homocysteine as biomarker of various diseases. *Food Science & Nutrition*. 2020;8(9):4696–707. DOI: 10.1002/fsn3.1818
11. Ostrakhovitch EA, Tabibzadeh S. Homocysteine and age-associated disorders. *Ageing Research Reviews*. 2019;49:144–64. DOI: 10.1016/j.arr.2018.10.010
12. Ganguly P, Alam SF. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutrition Journal*. 2015;14(1):6. DOI: 10.1186/1475-2891-14-6
13. Shiao SPK, Lie A, Yu CH. Meta-analysis of homocysteine-related factors on the risk of colorectal cancer. *Oncotarget*. 2018;9(39):25681–97. DOI: 10.18632/oncotarget.25355
14. Li S, Sun L, Qi L, Jia Y, Cui Z, Wang Z et al. Effect of High Homocysteine Level on the Severity of Coronary Heart Disease and Prognosis After Stent Implantation. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2020;76(1):101–5. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000829
15. Zhang Z, Xiao S, Yang C, Ye R, Hu X, Chen X. Association of Elevated Plasma Homocysteine Level with Restenosis and Clinical Outcomes After Percutaneous Coronary Interventions: a Systemic Review and Meta-analysis. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2019;33(3):353–61. DOI: 10.1007/s10557-019-06866-0

Соколова Н. Ю.¹, Голухова Е. З.², Савельева Е. А.¹, Попов Д. С.¹¹ ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Минздрава России, Москва

Состояние когнитивной функции у больных хронической ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования

Цель	Изучить состояние когнитивной функции (КФ) у больных с хронической формой ишемической болезни сердца (ИБС) в зависимости от метода аортокоронарного шунтирования (АКШ), в условиях искусственного кровообращения (ИК) и на работающем сердце.
Материал и методы	Послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) – частое осложнение АКШ, и развитие ПОКД может зависеть от методики оперативного вмешательства: с ИК или на работающем сердце. Представлены результаты одноцентрового проспективного нерандомизированного исследования, включавшего 196 пациентов с хронической формой ИБС. Средний возраст пациентов составил 61,0±5,1 года. Пациенты были распределены на 2 группы в зависимости от методики АКШ: группа с ИК (n=111) и на работающем сердце (n=85). Средний срок наблюдения составил 26±2,1 мес. Оценивалось состояние КФ на различных временных промежутках до и после АКШ (на госпитальном этапе, через 3, 6, 12 и 24 мес).
Результаты	Восстановление КФ происходило в среднем через 3 мес наблюдения только в группе АКШ без ИК (p<0,05), а после АКШ с ИК параметры КФ соответствовали госпитальному периоду с несколько сниженными показателями. Через 6 мес после проведения АКШ наблюдалась нормализация КФ до исходных показателей в обеих группах (как с ИК, так и без ИК). Была обнаружена зависимость возможного снижения КФ у больных с хронической формой ИБС после АКШ от следующих факторов: возраст старше 60 лет (p<0,05), сахарный диабет с уровнем гликированного гемоглобина >7,5% (p=0,001) и 6,5–7,5% (p=0,03), курение (p=0,04), атеросклеротическое поражение внутренней сонной артерии (p<0,05), индекс коморбидности Charlson >5 (p=0,03). Проведение операций АКШ как с ИК (p=0,04), так и на работающем сердце (p=0,04) ассоциировалось с развитием когнитивной дисфункции.
Заключение	Полученные данные позволяют выделить больных с хронической формой ИБС с предрасполагающими факторами развития ПОКД и рекомендовать им проведение АКШ на работающем сердце.
Ключевые слова	Хроническая ишемическая болезнь сердца; аортокоронарное шунтирование; послеоперационная когнитивная дисфункция; искусственное кровообращение
Для цитирования	Sokolova N. Yu., Golukhova E. Z., Savelyeva E. A., Popov D. S. The state of cognitive function in patients with stable coronary artery disease after coronary artery bypass grafting. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(9):40–46. [Russian: Соколова Н.Ю., Голухова Е.З., Савельева Е.А., Попов Д.С. Состояние когнитивной функции у больных хронической ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования. <i>Кардиология</i> . 2021;61(9):40–46]
Автор для переписки	Соколова Наталья Юрьевна. E-mail: nsokolova1711@gmail.com

Послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) – частое осложнение аортокоронарного шунтирования (АКШ), развитие которого может зависеть от метода оперативного вмешательства: с искусственным кровообращением (ИК) или на работающем сердце [1]. Многие авторы считают, что проведение АКШ без ИК является более физиологичным и в меньшей степени сопряжено с развитием ПОКД в связи с отсутствием активации системного воспалительного ответа и манипуляциями на аорте. Когнитивные нарушения после АКШ бывают разной длительности (краткосрочные и долгосрочные) и вариабельности проявлений: в виде снижения внимания, ориентации, абстракции,

концентрации и памяти. Частота развития краткосрочной ПОКД (менее 6 нед) после АКШ варьирует от 20 до 50%, а долгосрочной – до 6 мес, наблюдающейся в 10–30% случаев [2]. ПОКД, возникающая у пациентов после АКШ, может ухудшать процессы реабилитации и социальной адаптации и снижать приверженность лечению.

Цель

Изучить состояние когнитивной функции (КФ) у больных с хронической формой ишемической болезни сердца (ИБС) в зависимости от метода АКШ (в условиях ИК и на работающем сердце).

Материал и методы

Данное исследование является одноцентровым проспективным нерандомизированным. Материалом нашей работы послужили результаты лечения и обследования 196 пациентов с хронической формой ИБС, средний возраст пациентов составил $61,0 \pm 5,1$ года. «Сердечной командой» в составе кардиолога и кардиохирурга пациенты были распределены на 2 группы с учетом особенностей поражения коронарного русла и сопутствующей патологии. При диффузности поражения коронарного русла отдавали предпочтение в пользу группы АКШ с ИК. Для формирования однородных групп были определены критерии включения и исключения [3].

Критерии включения: хроническая форма ИБС, показания к реваскуляризации миокарда: атеросклеротическое поражение коронарных артерий (КА) с подтвержденной инструментальными методами исследования ишемией миокарда.

Критерии исключения: выраженная дисфункция клапанов; аневризма левого желудочка (ЛЖ); острый период инфаркта миокарда – ИМ (включение в исследование проводили через 3 мес после перенесенного острого ИМ); тяжелая систолическая дисфункция ЛЖ (фракция выброса – ФВ $< 35\%$); гемодинамически значимое атеросклеротическое поражение каротидного бассейна (стенотоз $> 70\%$) [3, 4].

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Было получено разрешение этического комитета ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Минздрава России на проведение исследования.

В период с декабря 2011 г. по январь 2014 г. было осуществлено включение пациентов. Средний срок наблюдения за состоянием КФ после АКШ составил $26 \pm 2,1$ мес. Промежуточные точки исследования – послеоперацион-

ный госпитальный период, через 3, 6, 12, 24 мес после реваскуляризации миокарда [4].

Оперативное вмешательство осуществляли с помощью АКШ, которое проводили по стандартной методике с использованием аутоартериальных шунтов в условиях ИК и на работающем сердце. Все пациенты ($n=196$) были разделены на 2 группы в зависимости от метода АКШ: операции с ИК ($n=111$; 56,6%) и на работающем сердце ($n=85$; 43,4%). Пациенты с хронической формой ИБС после АКШ с ИК и без ИК были сопоставимы по большинству клинико-инструментальных характеристик, что продемонстрировано в табл. 1. Пациенты с сахарным диабетом (СД) отбирались на реваскуляризацию миокарда при предварительной компенсации заболевания и коррекции терапии эндокринологом при необходимости. В период пребывания в стационаре умерли 3 больных в группе АКШ с ИК [4].

Состояние КФ у пациентов оценивали с помощью Монреальской шкалы оценки КФ (МоСа-теста), который охватывает различные когнитивные сферы: внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, язык, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию [6]. КФ, определенную по тесту МоСа, считали нормальной при оценках 25 баллов и более, от 19 до 25 баллов – умеренное снижение КФ, при показателях менее 19 – выраженная когнитивная дисфункция [6]. Состояние КФ у пациентов оценивали до и непосредственно после операции, через 3, 6, 12 и 24 мес после АКШ.

Всем пациентам в дооперационном и послеоперационном (через 3, 6, 12 и 24 мес) периоде проводили ультразвуковую доплерографию и дуплексное сканирование сосудов на аппарате Philips iE33 (Нидерланды) с определением атеросклеротического поражения брахиоцефального бассейна.

Таблица 1. Клинико-инструментальная характеристика пациентов с хронической ИБС в зависимости от метода АКШ

Показатель	Группа АКШ с ИК ($n=108$)	Группа АКШ без ИК ($n=85$)	p
Возраст, годы ($M \pm SD$)	$60,8 \pm 7,6$	$60,7 \pm 7,5$	0,927
Мужской пол, n (%)	91 (84,3)	59 (69,4)	0,011
Образование более 12 лет, n (%)	44 (40,7)	33 (38,8)	0,452
Безработные, n (%)	65 (60,2)	54 (63,5)	0,373
Сахарный диабет, n (%)	32 (29,6)	28 (32,9)	0,367
Фибрилляция предсердий, n (%)	25 (23,1)	21 (24,7)	0,466
Артериальная гипертензия, n (%)	90 (83,3)	71 (83,5)	0,565
ОНМК в анамнезе, n (%)	2 (1,9)	5 (5,9)	0,136
ФВ ЛЖ, % ($M \pm SD$)	$51,6 \pm 7,0$	$50,5 \pm 5,5$	0,236
Оценка по EuroSCORE II, баллы ($M \pm SD$)	$2,0 \pm 1,9$	$2,1 \pm 1,7$	0,704
Оценка по SYNTAX Score, баллы ($M \pm SD$) при многососудистом поражении КА	$25,8 \pm 5,5$	$26,2 \pm 5,0$	0,602
Индекс коморбидности Charlson ($M \pm SD$) [5]	$4,1 \pm 1,7$	$4,1 \pm 1,6$	0,999

ИБС – ишемическая болезнь сердца; АКШ – аортокоронарное шунтирование; ИК – искусственное кровообращение; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КА – коронарная артерия.

С 2011 г. все пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию по контролю липидного состава крови, артериальной гипертензии и антиагрегантной терапии в соответствии с общепринятыми рекомендациями [7], с достижением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности <2 ммоль/л и уровня артериального давления <130/85 мм рт. ст.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакетов программ IBM SPSS Statistics 23.0, IBM Ink. (США) и WinPEPI Portal (версия 11.61, J.H. Abramson). Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – бутстреп на 1000 выборок, среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. Представление качественных переменных осуществляли в виде абсолютных чисел и долей – n (%). Сравнение качественных переменных проводили с помощью точного теста Фишера. Для статистического анализа количественных переменных при сравнении двух групп использовали t -критерий Стьюдента и критерий Саттертуэйта для независимых выборок; при сравнении более 2 групп – дисперсионный анализ ANOVA с апостериорным тестом ТЗ Даннетта и непараметрический критерий Краскела–Уоллиса. Для определения независимых предикторов ухудшения КФ у больных с хронической формой ИБС после реваскуляризации миокарда с помощью АКШ проведен многофакторный анализ. В качестве зависимой переменной использована бинарная переменная «ухудшение когнитивных функций». В модель были включены в качестве независимых переменных признаки, показавшие взаимосвязь с зависимой переменной при попарном сравнении.

Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Выявлены следующие ранние послеоперационные осложнения между группами с ИК и без ИК соответственно: ИМ (5,4% против 0%; $p=0,03$), кровотечения, потребовавшие проведения рестернотомии (6,3% против 0; $p=0,02$), полиорганная недостаточность (5,4% против 0; $p=0,03$), постгипоксическая энцефалопатия (8,1% против 1,2%; $p=0,04$). Летальные исходы в период пребывания в стационаре были только в группе КШ с ИК у пациентов с тяжелым множественным поражением КА, однако различия не достигли статистической значимости (2,7% против 0).

Необходимо отметить, что интраоперационные показатели между группами больных статистически значимо не различались (табл. 2). Состояние КФ оценивали по результатам теста МоСа и изучали на протяжении 2 лет после АКШ (табл. 3). Анализ состояния КФ у больных с хронической формой ИБС после проведения АКШ продемонстрировал небольшое снижение КФ после АКШ как с ИК, так и без ИК. Восстановление КФ происходило в среднем через 3 мес наблюдения только в группе АКШ без ИК ($p < 0,05$), а после АКШ с ИК параметры КФ соответствовали госпитальному периоду и имели несколько сниженные значения в среднем по группе. Через 6 мес после проведения АКШ мы наблюдали нормализацию КФ до исходных показателей в обеих группах (как с ИК, так и без ИК).

Нами был проведен подробный анализ динамики по областям КФ в зависимости от методики АКШ (табл. 4). После реваскуляризации миокарда в группах с ИК и без ИК мы обнаружили ухудшение регуляторной и зрительно-конструктивной функции ($3,4 \pm 1,5$ и

Таблица 2. Интраоперационные и госпитальные показатели больных хронической ИБС в зависимости от метода АКШ (с ИК и без ИК)

Показатель	Группа АКШ с ИК (n=108)	Группа АКШ без ИК (n=85)	p
Длительность ИВЛ, ч ($M \pm SD$)	9,9 $\pm$ 6,0	8,5 $\pm$ 5,2	0,090
Длительность пребывания в реанимации, дни ($M \pm SD$)	1,28 $\pm$ 0,5	1,05 $\pm$ 0,6	0,074
Длительность пребывания в стационаре, дни ($M \pm SD$)	11,2 $\pm$ 5,4	10,8 $\pm$ 4,7	0,589

ИБС – ишемическая болезнь сердца; АКШ – аортокоронарное шунтирование; ИК – искусственное кровообращение; ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

Таблица 3. Состояние когнитивной функции по данным теста МоСа (баллы) у больных с хронической формой ИБС в различные сроки после реваскуляризации миокарда ($M \pm SD$)

Показатель	Группа АКШ с ИК (n=108)	Группа АКШ без ИК (n=85)	p
До операции	25,7 $\pm$ 2,6	26,2 $\pm$ 2,5	0,179
После операции			
Госпитальный период	23,6 $\pm$ 2,7	24,5 $\pm$ 3,0	0,030
через 3 мес	23,7 $\pm$ 3,0	25,2 $\pm$ 3,1	0,001
через 6 мес	25,5 $\pm$ 2,7	26,0 $\pm$ 3,0	0,225
через 12 мес	25,3 $\pm$ 2,9	26,5 $\pm$ 2,8	0,004
через 24 мес	25,7 $\pm$ 3,0	26,3 $\pm$ 3,1	0,176

ИБС – ишемическая болезнь сердца; АКШ – аортокоронарное шунтирование; ИК – искусственное кровообращение.

3,7±1,3 балла соответственно; $p=0,145$); краткосрочной памяти (3,0±1,3 и 3,2±1,2 балла соответственно; $p=0,274$); речевой функции (4,3±1,2 против 4,5±1,4 балла соответственно; $p=0,291$); функции абстракции (1,1±0,4 против 1,4±0,5 балла соответственно; $p=0,001$). В меньшей степени в послеоперационном периоде страдала функция ориентации и внимания, как после АКШ с ИК, так и без ИК (см. табл. 3, 4).

Через 3 мес КФ у больных после АКШ без ИК восстанавливалась быстрее, чем после АКШ с ИК: регуляторная и зрительно-конструктивная функция (3,8±1,4 балла против 4,2±1,6 балла соответственно; $p=0,044$), краткосрочная память (3,3±1,4 балла против 4,1±1,3 балла соответственно; $p=0,001$). Речевая функция и функция абстракции улучшались через 3 мес вне зависимости от метода АКШ.

Коэффициенты бинарной логистической регрессии представлены в табл. 5. Обнаружена зависимость возможного снижения КФ у больных с хронической формой ИБС после АКШ от следующих факторов: возраст старше 60 лет ($p=0,05$), СД с уровнем гликированного гемоглобина $>7,5\%$ ($p=0,001$) и 6,5–7,5% ($p=0,031$), курение ($p=0,044$), атеросклеротическое поражение внутренней сонной артерии – ВСА ($p=0,001$), индекс коморбидности Charlson >5 ($p=0,037$).

Обсуждение

Исследования, посвященные проблеме ПОКД, показывают, что операции АКШ являются наиболее распространенной причиной развития ПОКД, заболеваемость которой достигает 37% [8]. Неврологические осложнения после операций на сердце вызывают серьезную обеспокоенность, и до сих пор не утихают споры о том, какие периоперационные факторы могут служить пусковыми для развития ПОКД. Считается, что ПОКД может возникать на фоне гипоперфузии, интраоперационных микроэмболий мозга, активации системного воспалительного ответа. Многие авторы считают, что АКШ на работающем сердце более физиологично, чем использование ИК [9].

Когнитивные дефициты у пациентов с ИБС являются сложными, недостаточно понятными и различаются по длительности симптомов, тяжести и разнообразию клинических проявлений. Ранние, острые непродолжительные послеоперационные нарушения могут возникать в виде делирия, что наблюдается в 40–46% случаев у больных после больших кардиохирургических операций [10].

Этиология ПОКД является многофакторной, не полностью объяснимой и изученной. Считается, что у больных после АКШ пусковыми механизмами нарушения КФ могут быть различные системные воспалительные реакции, связанные с хирургическим и анестезиологическим пособием; интраоперационные гемодинамические нарушения в виде гипотензии, и соответственно, гипоперфузии; ми-

Тригрим

торасемид

Три доказанных преимущества торасемида

Снижает сердечно-сосудистую смертность¹

Замедляет развитие фиброза миокарда и сосудов²

Снижает риск гипокалемии, метаболически нейтрален^{1,2}



1
РАЗ В СУТКИ

Тригрим – препарат выбора диуретической терапии у пациентов с ХСН среди петлевых диуретиков*

Реклама

1 – Cosin J, Diez J. and TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. Eur. J. Heart Fail. – 2002. – 4(4). – 507–13.

2 – Lopez B. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. Journal of the American College of Cardiology Vol. 43, No 11, 2004;2028–35/

*Горюнова Т.В., Осмоловская Ю.Ф., Жиров И.В., Терещенко С.Н. Выбор петлевого диуретика у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. РМЖ. Медицинское обозрение 2017; 11.771–775

АО «АКРИХИН», 142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон/факс: (495)-95-03

акрихин
Люди заботятся о...

Таблица 4. Результаты теста МоСа по каждой области когнитивной функции в ближайшие сроки после АКШ с ИК и без ИК (М±SD)

Область когнитивной функции	Показатель шкалы МоСа	Максимально возможный балл	АКШ с ИК		АКШ без ИК	
			1 мес	3 мес	1 мес	3 мес
Регуляторная, зрительно-конструктивная	Рисование, копирование	5	3,4±1,5**	3,8±1,4**	3,7±1,3*	4,2±1,6*,**
Память (краткосрочная)	Отсроченное воспроизведение	5	3,0±1,3**	3,3±1,4**	3,2±1,2*,**	4,1±1,3*,**
Речевая	Название животных, повторение фраз, слова на определенную букву алфавита, беглость	6	4,3±1,2*,**	4,7±1,5*	4,5±1,4*	5,0±1,5*
Внимание	Повторение цифр, концентрация, серийный счет	6	4,8±0,8	5,1±0,6	5,0±0,9*	5,5±0,8*
Абстракция	Объяснение, обобщение, абстракция	2	1,1±0,4*,**	1,4±0,3*	1,4±0,5**	1,6±0,2
Ориентация	Ориентация	6	5,8±0,4	6,0±0,0	6,0±0,0	6,0±0,0
Общая сумма баллов		30	23,6±2,9	23,9±3,0	24,4±3,4	25,0±3,3

АКШ – аортокоронарное шунтирование; ИК – искусственное кровообращение. * – статистически значимые различия внутри группы в динамике через 3 мес, $p < 0,05$; ** – статистически значимые различия между группами в соответствующий временной интервал, $p < 0,05$.

Таблица 5. Многофакторный логистический регрессионный анализ: признаки, ассоциированные со снижением когнитивной функции после АКШ

Показатель	Нестандартный коэффициент	Стандартный коэффициент	95% ДИ	p
Пол	-0,009	0,17	0,001–1,54	0,633
Возраст (старше 60 лет)	0,188	2,14	1,29–3,03	0,002
Курение	0,014	1,89	1,05–5,97	0,044
СД 2-го типа с уровнем Hb_{A1c} 6,5–7,5%	0,029	2,09	1,15–3,33	0,031
СД 2-го типа с уровнем Hb_{A1c} >7,5%	0,316	4,88	2,03–8,38	0,001
Индекс коморбидности Charlson >5	0,087	2,01	1,03–3,25	0,037
Артериальная гипертензия	0,147	0,43	0,01–5,19	0,099
Наличие стенотического поражения ВСА	0,345	6,92	1,91–28,77	0,001
Фибрилляция предсердий	-0,022	0,02	0,01–9,36	0,936
АКШ с ИК	0,010	1,87	1,03–2,67	0,047
АКШ без ИК	0,011	1,85	1,01–3,33	0,044

АКШ – аортокоронарное шунтирование; СД – сахарный диабет; Hb_{A1c} – гликированный гемоглобин; ВСА – внутренняя сонная артерия; ИК – искусственное кровообращение; ДИ – доверительный интервал.

кроэмболии, происходящие во время операции и приводящие к нарушению кровоснабжения головного мозга [11].

До сих пор не проведено большого числа исследований, посвященных данной проблеме у больных после АКШ. Однако имеются более обширные данные изучения этой проблемы в экспериментах на животных, показывающие, что система воспалительного ответа играет важную роль в нарушении КФ [12]. Были получены данные об активации сигнальных каскадов фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) и ядерного фактора каппа-бета (NF- κ B) после периферических хирургических процедур у мышей. Выделение провоспалительных цитокинов приводило к нарушению целостности и повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера, способствовало миграции макрофагов в гиппокамп и последующему ухудшению памяти. Дальнейшие эксперименты на животных показали, что противовоспалительная акти-

вация холинергического каскада препятствует развитию ПОКД у мышей. [12]. Полученные результаты свидетельствуют, что обширные хирургические процедуры под общей анестезией и повторные хирургические вмешательства увеличивают риск развития ПОКД. Однако остается не полностью изученным вопрос о влиянии анестезии непосредственно на КФ – какая именно анестезия, общая или регионарная, сопряжена с более значительными когнитивными расстройствами [13]. В исследованиях R. Kline и соавт. [14] на когорте больных после больших хирургических операций с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявлены уменьшение объема серого вещества головного мозга, атрофия гиппокампа и увеличение размера бокового желудочка мозга на протяжении 5–9 мес после операции.

В настоящее время не существует четких стандартов, регламентирующих диагностику КФ. Наиболее распро-

страненные методы – тест МоСа, шкала MMSE и проба Шульте, а также нейрофизиологическая диагностика, включающая электроэнцефалографию и нейровизуализацию (компьютерная томография и МРТ) [15]. Передовой технологией, позволяющей диагностировать морфологические и метаболические нарушения головного мозга, является функциональная МРТ, однако имеющая также свои ограничения в виде высокой стоимости исследования. Все методики, применяемые для изучения состояния КФ, имеют свою направленность и применимы в различных клинических ситуациях. Мы считаем, что использование теста МоСа для исследования ПОКД является простым и наиболее объективным в диагностике нарушений по различным областям КФ.

В настоящее время ПОКД рассматривают в аспекте трех основных триггерных причин, обусловленных характеристиками больных, хирургическим и анестезиологическим пособием. Детерминантами у пациента могут быть пожилой возраст, низкий уровень образования, алкоголизм в анамнезе, различные сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания [16]. Среди хирургических причин выделяют большие оперативные вмешательства, в том числе повторные, а также все осложнения, которые могут быть сопряжены с большой хирургией [17]. К анестезиологическим моментам можно отнести интраоперационные гемодинамические нарушения различной степени выраженности, сочетающиеся с гипотензией, и соответственно, с гипоперфузией и ишемией органов; использование анестезиологических препаратов пролонгированного действия.

В нашей работе мы также попытались выявить детерминанты, возможно, сопряженные с развитием ПОКД, которыми выступили возраст старше 60 лет, СД, курение, атеросклеротическое поражение ВСА любой степени стенозирования, наличие нескольких заболеваний у пациента. Проведение открытых операций, как АКШ с ИК ($p=0,04$), так и на работающем сердце ($p=0,04$), в данном исследовании ассоциировалось с развитием когнитивной дисфункции.

Наши данные сопоставимы с результатами многих работ, посвященных изучению данной проблемы. Работы S. Lahariya и соавт. [18] продемонстрировали зависимость развития когнитивного дефицита в виде делирия у больных острым ИМ после КШ от значений индекса коморбидности Charlson (отношение шансов – ОШ 3,30; 95% доверительный интервал – ДИ 2,14–5,09; $p<0,001$). Ряд работ по проблеме когнитивной дисфункции [19], наблюдаемой у 5033 больных, показывают следующие причины ее формирования: отсутствие физической активности (ОШ 1,28; 95% ДИ 1,01–1,63 у мужчин) и сопутствующий СД (ОШ 2,98; 95% ДИ 1,56–5,68 у мужчин) связаны с нарушением вербальной памяти; постоянное курение было

связано с плохой вербальной памятью (ОШ 1,40; 95% ДИ 1,09–1,81 у мужчин), невнимательностью (ОШ 1,56; 95% ДИ 1,20–2,03 у мужчин) и снижением психомоторной скорости (ОШ 1,58; 95% ДИ 1,23–2,03 у мужчин) [20]. ФВ ЛЖ $<35\%$ явилась значимым предиктором стойкой ПОКД у больных после АКШ как с ИК, так и без ИК [21, 22].

Некоторые исследователи [23] утверждают, что ПОКД может сохраняться длительное время. Было обнаружено увеличение доли пациентов с нарушением КФ с 44,8 до 54,5% в течение 3 мес наблюдения. У некоторых пациентов после АКШ может сохраняться когнитивный дефицит более 6 мес. Исследование C. G. Lyketsos и соавт. [24] ($n=5092$) показало, что у пациентов после АКШ в большей степени снижалась КФ через 5 лет после операции по сравнению с пациентами, не перенесшими АКШ. Имеются различные данные по воздействию ИК. Так, в работах M. Farhoudi и соавт. [25] не выявлено различий в состоянии КФ между пациентами групп АКШ с ИК и без ИК. При операциях на работающем сердце происходит минимальное воздействие на аорту, что снижает риск развития микроэмболий мозга, приводящих к ПОКД.

С помощью теста МоСа оценивают различные типы когнитивных способностей, в том числе ориентацию, кратковременную память, исполнительные функции, языковые способности и способности зрительно-пространственной ориентации. В связи с этим тест МоСа может быть полезным скрининговым инструментом диагностики когнитивных нарушений при некоторых неврологических заболеваниях.

Заключение

После проведения операций аортокоронарного шунтирования у больных с хронической формой ишемической болезни сердца наблюдается преходящая когнитивная дисфункция, длительность которой составляет от 3 до 6 мес в зависимости от метода аортокоронарного шунтирования. Определены возможные факторы, ассоциируемые с развитием послеоперационной когнитивной дисфункции: возраст старше 60 лет, курение, сахарный диабет с уровнем гликированного гемоглобина 6,5% и более, атеросклеротическое поражение внутренней сонной артерии, индекс коморбидности Charlson >5 . Этиология послеоперационной когнитивной дисфункции достаточно сложна и вариабельна. Более глубокая когнитивная дисфункция, развивающаяся у пациентов после операций аортокоронарного шунтирования с искусственным кровообращением, требует дальнейшего изучения. Однако полученные данные позволяют выделить больных с хронической формой ишемической болезни сердца с предрасполагающими факторами развития послеоперационной когнитивной дисфункции и рекомендо-

вать им проведение аортокоронарного шунтирования на работающем сердце.

Финансирование

Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов: часть данных ранее опубликована в диссертации Соколовой Н. Ю. «Ближайшие и отдаленные результаты, факторы и шкалы риска при различных методах реваскуляризации миокарда больных стабильной ИБС».

Статья поступила 30.12.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kennedy ED, Choy KCC, Alston RP, Chen S, Farhan-Alanie MMH, Anderson J et al. Cognitive Outcome After On- and Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2013;27(2):253–65. DOI: 10.1053/j.jvca.2012.11.008
- Yuan S-M, Lin H. Postoperative Cognitive Dysfunction after Coronary Artery Bypass Grafting. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2019;34(1):76–84. DOI: 10.21470/1678-9741-2018-0165
- Sokolova N.Yu. Five-year results of myocardial revascularization in patients with stable coronary artery disease with stenosis of the left coronary artery and / or multivessel coronary disease. *Creative Cardiology*. 2018;12(4):316–27. [Russian: Соколова Н.Ю. 5-ти летние результаты реваскуляризации миокарда больных стабильной ИБС со стенозом ствола левой коронарной артерии и/или многососудистым поражением коронарного русла. Креативная кардиология. 2018;12(4):316-27]. DOI: 10.24022/1997-3187-2018-12-4-316-327
- Sokolova N.Yu., Golukhova E.Z. What is better for a patient with stable coronary artery disease – bypass surgery or percutaneous coronary intervention? *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2020;75(1):46–53. [Russian: Соколова Н.Ю., Голухова Е.З. Что лучше для больного стабильной ишемической болезнью сердца – аортокоронарное шунтирование или чрескожное коронарное вмешательство? Вестник Российской академии медицинских наук. 2020;75(1):46-53]. DOI: 10.15690/vramn1232
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases*. 1987;40(5):373–83. DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8
- McLennan SN, Mathias JL, Brennan LC, Stewart S. Validity of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) as a Screening Test for Mild Cognitive Impairment (MCI) in a Cardiovascular Population. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. 2011;24(1):33–8. DOI: 10.1177/0891988710390813
- Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019;40(2):87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394
- Ge Y, Ma Z, Shi H, Zhao Y, Gu X, Wei H. Incidence and risk factors of postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2014;39(10):1049–55. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2014.10.011
- Ho PM, Arciniegas DB, Grigsby J, McCarthy M, McDonald GO, Moritz TE et al. Predictors of cognitive decline following coronary artery bypass graft surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2004;77(2):597–603. DOI: 10.1016/S0003-4975(03)01358-4
- Eggermont LHP, de Boer K, Muller M, Jaschke AC, Kamp O, Scherder EJA. Cardiac disease and cognitive impairment: a systematic review. *Heart*. 2012;98(18):1334–40. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-301682
- Ghafari R, Baradari AG, Firouzian A, Nouraei M, Aarabi M, Zamani A et al. Cognitive deficit in first-time coronary artery bypass graft patients: a randomized clinical trial of lidocaine versus procaine hydrochloride. *Perfusion*. 2012;27(4):320–5. DOI: 10.1177/0267659112446525
- Terrando N, Eriksson LI, Kyu Ryu J, Yang T, Monaco C, Feldmann M et al. Resolving postoperative neuroinflammation and cognitive decline. *Annals of Neurology*. 2011;70(6):986–95. DOI: 10.1002/ana.22664
- Rundshagen I. Postoperative Cognitive Dysfunction. *Deutsches Arzteblatt Online*. 2014;111(8):119–25. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0119
- Kline RP, Pirraglia E, Cheng H, De Santi S, Li Y, Haile M et al. Surgery and Brain Atrophy in Cognitively Normal Elderly Subjects and Subjects Diagnosed with Mild Cognitive Impairment. *Anesthesiology*. 2012;116(3):603–12. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318246ec0b
- Alekseeva T.M., Portik O.A. Diagnostic features of postoperative cognitive dysfunction in patients after cardiosurgical interventions (literature review). *Consilium Medicum*. 2018;20(10):86–90. [Russian: Алексеева Т.М., Портник О.А. Особенности диагностики послеоперационной когнитивной дисфункции после кардиохирургических вмешательств (обзор литературы). Consilium Medicum. 2018;20(10):86-90]. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.10.86-90
- Trubnikova OA, Tarasova IV, Artamonova AI, Syrova ID, Barbarash OL. Age as a Risk Factor for Cognitive Impairments in Patients Undergoing Coronary Bypass. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2013;43(1):89–92. DOI: 10.1007/s11055-012-9696-6
- Polunina AG, Golukhova EZ, Guekht AB, Lefterova NP, Bokeria LA. Cognitive Dysfunction after On-Pump Operations: Neuropsychological Characteristics and Optimal Core Battery of Tests. *Stroke Research and Treatment*. 2014;2014:302824. DOI: 10.1155/2014/302824
- Lahariya S, Grover S, Bagga S, Sharma A. Delirium in patients admitted to a cardiac intensive care unit with cardiac emergencies in a developing country: incidence, prevalence, risk factor and outcome. *General Hospital Psychiatry*. 2014;36(2):156–64. DOI: 10.1016/j.genhosp-psy.2013.10.010
- Ganguli M, Fu B, Snitz BE, Hughes TF, Chang C-CH. Mild cognitive impairment: incidence and vascular risk factors in a population-based cohort. *Neurology*. 2013;80(23):2112–20. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318295d776
- Arntzen KA, Schirmer H, Wilsgaard T, Mathiesen EB. Impact of cardiovascular risk factors on cognitive function: The Tromsø study. *European Journal of Neurology*. 2011;18(5):737–43. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03263.x
- Athilingam PR. Ejection Fraction: A Predictor for Types of Cognitive Deficit in HF Patients. *Journal of Cardiac Failure*. 2011;17(8):S12. DOI: 10.1016/j.cardfail.2011.06.038
- Athilingam P, D'Aoust RF, Miller L, Chen L. Cognitive Profile in Persons With Systolic and Diastolic Heart Failure: cognitive profile in heart failure. *Congestive Heart Failure*. 2013;19(1):44–50. DOI: 10.1111/chf.12001
- Habib S, Khan A ur R, Afridi MI, Saeed A, Jan AF, Amjad N. Frequency and predictors of cognitive decline in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Journal of the College of Physicians and Surgeons - Pakistan*. 2014;24(8):543–8. DOI: 10.2014/JCP-SP.543548
- Lyketsos CG, Toone L, Tschanz J, Corcoran C, Norton M, Zandi P et al. A population-based study of the association between coronary artery bypass graft surgery (CABG) and cognitive decline: the Cache County study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2006;21(6):509–18. DOI: 10.1002/gps.1502
- Farhoudi M, Kaveh Mehrvar, Abbas Afrasiabi, Rezayat Parvizi, Babak Nasiri, Khosrow Hashemzadeh et al. Neurocognitive impairment after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery – an Iranian experience. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2010;6:775–8. DOI: 10.2147/NDT.S14348

Некрасов А.А.¹, Тимощенко Е.С.², Некрасова Т.А.¹, Тимощенко М.В.¹, Сулейманова А.В.³

¹ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

² ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 5 Нижегородского района города Нижнего Новгорода», Нижний Новгород, Россия

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Влияние низких доз ривароксабана на клинические проявления стабильной стенокардии II–III функционального класса и качество жизни больных ишемической болезнью сердца

Цель	Оценка влияния низких доз ривароксабана на качество жизни больных и клинические проявления стабильной стенокардии II–III функционального класса (ФК).
Материал и методы	В течение 10 нед наблюдали 26 больных ишемической болезнью сердца (ИБС), со стабильной стенокардией II–III ФК, которым впервые назначался ривароксабан по 2,5 мг 2 раза в день в сочетании с ацетилсалициловой кислотой 75–100 мг. На первой (до начала терапии) и на последней неделях исследования больные вели дневник, в котором отмечали приступы стенокардии и прием нитратов короткого действия, заполняли опросник стенокардии SAQ и проходили холтеровское мониторирование (ХМ) электрокардиограммы (ЭКГ).
Результаты	На фоне терапии отмечены снижение частоты приступов стенокардии (на 19,5%; $p=0,027$), количества принятых таблеток нитратов короткого действия (на 17,1%; $p=0,021$), улучшение качества жизни по шкалам стабильности ($p=0,042$). По данным ХМ ЭКГ, уменьшились число и продолжительность эпизодов ишемии ($p\leq 0,05$).
Заключение	Применение ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в дозе 75–100 мг в течение 2 мес у больных ИБС ассоциируется со снижением частоты приступов стенокардии, потребности в нитратах короткого действия и с улучшением качества жизни.
Ключевые слова	Ривароксабан; стенокардия; качество жизни
Для цитирования	Nekrasov A.A., Timoschenko E.S., Nekrasova T.A., Timoschenko M.V., Suleimanova A.V. The effect of rivaroxaban low doses on the stable angina of the II–III functional class clinical manifestations and the quality of life in patients with ischemic heart disease. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(9):47–51. [Russian: Некрасов А.А., Тимощенко Е.С., Некрасова Т.А., Тимощенко М.В., Сулейманова А.В. Влияние низких доз ривароксабана на клинические проявления стабильной стенокардии II–III функционального класса и качество жизни больных ишемической болезнью сердца. <i>Кардиология</i> . 2021;61(9):47–51]
Автор для переписки	Некрасова Татьяна Анатольевна. E-mail: tatnecrasova@yandex.ru

Стабильная стенокардия напряжения является распространенной формой хронической ишемической болезни сердца (ИБС), связанной с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений – ССО (прежде всего, тромботических) и смерти пациента [1–3]. В связи с этим первой и главной задачей ее лечения считают профилактику острых ССО, для чего широко применяют ингибиторы агрегации тромбоцитов, особенно ацетилсалициловую кислоту (АСК) в сочетании со вторым антитромбоцитарным агентом.

Одним из недавних ярких достижений кардиологии стало обоснование нового подхода к антитромботической терапии, при котором АСК сочетают с низкими дозами ингибитора фактора Ха – ривароксабана. Высокий терапевтический потенциал этой комбинации доказан

в крупных исследованиях [4–6] и уже отражен в международных и отечественных рекомендациях [1, 2].

Особенно наглядны результаты исследования COMPASS [4], в котором сочетанная терапия обеспечила снижение смертности на 23% и риска развития тяжелых ССО на 26% при некотором увеличении числа кровотечений (в основном нетяжелых и относительно редких, поскольку частота развития геморрагических осложнений значительно уступает частоте развития ишемических осложнений).

Наряду с улучшением прогноза второй важнейшей задачей лечения больных со стабильной стенокардией является повышение качества их жизни, чего трудно достичь без купирования ангинозных болей, снижения частоты и тяжести приступов.

Ривароксабан характеризуется многообразными механизмами влияния на кровообращение: кроме ингиби-

рования тромбина описаны противовоспалительные, сосудистые и антитромбоцитарные эффекты [7, 8], которые потенциально способны улучшить не только прогноз, но и качество жизни (КЖ) больных. Вместе с тем действие малых доз ривароксабана на клинические проявления ИБС изучено недостаточно.

Цель

Оценить влияние низких доз ривароксабана на КЖ больных и клинические проявления стабильной стенокардии II–III функционального класса (ФК).

Материал и методы

Проведено открытое проспективное 10-недельное исследование, включавшее 26 больных с ИБС, стабильной стенокардией II–III ФК.

На 1-й неделе исследования (контрольный период) в него включали больных ИБС, стабильной стенокардией II–III ФК, которые дали согласие на участие и имели показания к назначению АСК в комбинации с низкими дозами ривароксабана. Согласно действующим клиническим рекомендациям, это были лица с высоким риском развития тромботических осложнений и невысоким риском кровотечений [2]. В течение 1-й недели каждый участник, находясь на своей стандартной терапии:

- 1) вел дневник самоконтроля для регистрации приступов стенокардии и приема нитратов короткого действия;
- 2) был обследован с помощью холтеровского мониторинга электрокардиограммы (ХМ ЭКГ);
- 3) однократно заполнял опросник Сиэтлского опросника стенокардии (SeattleAnginaQuestionnaire – SAQ) для оценки КЖ и исходной тяжести стенокардии.

Начиная со 2-й недели всем пациентам был инициирован длительный прием АСК в дозе 75–100 мг в сочетании с ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки для профилактики атеротромботических ССО.

В течение 10-й недели пациентам повторно предлагалось: 1) вести дневник самоконтроля; 2) заполнить анкету SAQ; 3) пройти ХМ ЭКГ с целью оценки числа эпизодов ишемии миокарда в динамике.

Критериями включения в исследование были:

- 1) наличие верифицированного диагноза хронической формы ИБС, стенокардии II–III ФК (по классификации Канадского кардиологического общества). Диагноз подтверждался клинически и по анамнезу: учитывали перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), и/или положительные тесты с физической нагрузкой, и/или выявление коронарных стенозов по коронарографии, и/или реваскуляризацию в анамнезе (чрескожное коронарное вмешательство либо аортокоронарное шунтирование);
- 2) наличие показаний к приему малых доз ривароксабана в соответствии с клиническими рекомендациями [2].

Критериями исключения были:

- 1) ИМ, инсульт, операции реваскуляризации менее года назад;
- 2) эпизоды госпитализаций по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН) менее года назад;
- 3) неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ);
- 4) значимые когнитивные нарушения, способные повлиять на качество ведения дневника и заполнение опросника;
- 5) противопоказания к приему ривароксабана согласно инструкции.

Все больные получали амбулаторное лечение в Городском кардиологическом диспансере ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 5 Нижегородского района города Нижнего Новгорода» и дали информированное согласие на участие в исследовании.

Всего обследованы 26 больных с ИБС, стабильной стенокардией II–III ФК, клиническая характеристика которых отражена в табл. 1.

У всех пациентов имелись АГ и проявления ХСН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ. Высокий риск развития ишемических осложнений у участников подтверждался наличием постинфарктного кардиосклероза (50%), атеросклеротических заболеваний периферических артерий (53,8%), операций реваскуляризации в анамнезе (65,4%), а также сахарного диабета 2-го типа (30,7%). В то же время у больных не выявлялись сочетанные заболевания, способные значительно повысить риск развития геморрагических осложнений.

Стандартная терапия у каждого пациента была длительной и не менялась как минимум на протяжении 3 мес до начала и во время исследования (кроме назначения малых доз ривароксабана). При изменении терапии в указанное время больной исключался из исследования. Для лечения сердечно-сосудистой патологии применяли антиангинальные средства, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II, статины, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, бета-адреноблокаторы и др. (см. табл. 1). Все участники принимали АСК до включения в исследование.

При включении в исследование (1-я неделя) и на последнем визите (10-я неделя) участники отвечали на вопросы SAQ [9–11]. SAQ состоит из 5 оценочных шкал, посвященных различным аспектам ИБС: шкала ограничений физических нагрузок, стабильности приступов стенокардии, частоты приступов стенокардии, удовлетворенности лечением и отношения к болезни [9]. Каждая шкала включает диапазон от 0 до 100 баллов, при этом более высокие оценки подтверждают лучший функциональный статус пациента.

В начале и в конце исследования проводилось ХМ ЭКГ амбулаторно в условиях обычной активности пациента. Оценивали эпизоды смещения сегмента ST; ишемию определяли как изменения ЭКГ с горизонтальной или коснисходящей депрессией сегмента ST $\geq 0,1$ мВ, с постепенным началом и окончанием, длительностью не менее 1 мин. Каждый эпизод ишемии был отделен от других периодом длительностью 1 мин, когда сегмент ST возвращается к исходному уровню. Дополнительно оценивали нарушения ритма, включая число наджелудочковых

и желудочковых экстрасистол, эпизоды наджелудочковой и желудочковой тахикардии. Основным водителем ритма у всех больных был синусовый узел. Для характеристики суточной (циркадной) изменчивости числа сердечных сокращений рассчитывали циркадный индекс [12].

Для статистической обработки полученных данных использовали систему Statistica 8.0. В целях сравнения количественных показателей в динамике применяли критерий Вилкоксона, для качественных показателей в динамике – метод МакНемара. Для описания выборок использовали среднее и его стандартное отклонение. Качественные характеристики представлены в процентах. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Таблица 1. Клиническая и демографическая характеристика пациентов

Показатель	Значение (n=26)
Возраст, годы	69,0 $\pm$ 7,11
Пол (мужской)	12 (46,2)
ИМТ, кг/м ²	27,8 $\pm$ 5,88
Стенокардия	26 (100)
II ФК	17 (65,4)
III ФК	9 (34,6)
Заболевания сердца и сосудов в анамнезе	26 (100)
• артериальная гипертензия	26 (100)
• ХСН II–III ФК	26 (100)
• постинфарктный кардиосклероз	13 (50,0)
• атеросклероз периферических артерий	14 (53,8)
Реваскуляризация в анамнезе	17 (65,4)
• стентирование	14 (53,8)
• АКШ	4 (15,4)
Другие заболевания	
сахарный диабет 2-го типа	8 (30,7)
онкологические болезни в анамнезе	5 (19,2)
хроническая болезнь почек	2 (7,7)
болезни ЖКТ	2 (7,7)
ХОБЛ	3 (11,5)
Фракция выброса ЛЖ, %	56,3 $\pm$ 7,15
Лечение	
АСК	26 (100)
продолжительные нитраты	9 (34,6)
никорандил	14 (53,8)
бета-адреноблокаторы	21 (80,7)
статины	26 (100)
ингибиторы АПФ	13 (50)
АРА	11 (42,3)
АМКР	10 (38,5)
диуретики	11 (42,3)
антагонисты кальция	9 (34,6)
амиодарон	3 (11,5)

Данные представлены в виде среднего числа и его стандартного отклонения либо абсолютного числа (%). ИМТ – индекс массы тела; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; АКШ – аортокоронарное шунтирование; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЛЖ – левый желудочек; АСК – ацетилсалициловая кислота; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

Результаты и обсуждение

Сравнительная характеристика показателей клинического статуса пациентов в начале и в конце исследования приведена в табл. 2. В динамике у больных уменьшилось среднее число приступов стенокардии в неделю (на 19,5%; $p=0,027$), а также принятых таблеток нитратов короткого действия (на 17,1%; $p=0,021$). Полученные данные позволяют предположить, что малые дозы ривароксабана могут способствовать смягчению болевого синдрома.

Для пациентов с ИБС большое значение имеет поддержание КЖ, которое неизбежно снижается, даже при стабильном течении заболевания, в связи с возникающими ограничениями повседневных нагрузок, негативным воздействием боли на физический и психологический статус, необходимостью постоянно принимать лекарственные препараты. При этом частота и тяжесть ангинозных приступов имеют ключевое значение с точки зрения влияния на все компоненты КЖ.

Таблица 2. Динамика клинических показателей и качества жизни на протяжении исследования

Показатель	1-я неделя	10-я неделя	p
Число приступов стенокардии (в неделю)	4,1 $\pm$ 3,15	3,3 $\pm$ 3,42	0,027
Принято таблеток нитроглицерина (в неделю)	3,5 $\pm$ 2,82	2,9 $\pm$ 2,95	0,021
Другие жалобы, абс. (%)			
• атипичные боли в грудной клетке	14 (53,8)	8 (30,8)	0,077
• сердцебиения, перебои	7 (26,9)	7 (26,9)	–
• одышка	15 (57,7)	10 (38,5)	0,09
• головная боль	5 (19,2%)	6 (23,1)	0,48
• диспепсические нарушения	3 (11,5)	5 (19,2)	0,47
Качество жизни по шкалам SAQ, %			
• физические ограничения	61,8 $\pm$ 13,92	64,0 $\pm$ 12,17	0,11
• стабильность стенокардии	57,5 $\pm$ 26,20	68,75 $\pm$ 30,08	0,042
• частота приступов стенокардии	68,7 $\pm$ 23,68	78,8 $\pm$ 27,29	0,015
• удовлетворенность лечением	72,7 $\pm$ 19,23	75,6 $\pm$ 16,45	0,54
• отношение к болезни	65,8 $\pm$ 16,16	68,3 $\pm$ 18,11	0,23

Количественная оценка влияния основного заболевания на КЖ в динамике, проведенная с помощью 5 шкал опросника SAQ, представлена в табл. 2. Согласно представленным данным, применение низких доз ривароксабана больными со стабильной стенокардией II–III ФК ассоциировалось со статистически значимым улучшением КЖ по показателям стабильности ($p=0,042$) и частоты ангинозных приступов ($p=0,015$). Другие слагаемые КЖ за 2 мес наблюдения изменились недостоверно.

Затем мы анализировали динамику показателей ХМ ЭКГ. Согласно полученным данным, за время лечения значительно снизилась доля больных с зафиксированными при ХМ ЭКГ эпизодами ишемии миокарда (в 2,2 раза; $p=0,046$), а также уменьшилась средняя суточная продолжительность ишемических изменений миокарда (в 1,5 раза; $p=0,037$). Динамика смещений сегмента ST хорошо согласуется с клиническими данными (уменьшение частоты и тяжести приступов стенокардии, улучшение КЖ больных).

Комбинация АСК и низких доз ривароксабана показала хороший профиль безопасности. Нежелательные явления возникали у 5 человек, были легкими и носили транзиторный характер. Можно заключить, что динамика клинических данных и показателей ХМ ЭКГ при применении ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день в сочетании с АСК в дозе 75–100 мг свидетельствовала об эффективности и безопасности данной комбинации у больных со стабильной стенокардией II–III ФК.

Патофизиологические основы антиишемических и других позитивных эффектов ривароксабана могут определяться его дополнительными, не связанными с тромбозом, механизмами воздействия на сердце и сосуды. В последние годы во многих научных, особенно экспериментальных, работах активно изучаются взаимодействия между ривароксабаном и семейством рецепторов, активируемых протеазой (protease-activated receptors, PARs). Известно, что PARs играют важную роль в процессах сосудистого воспаления и атерогенеза, в развитии ишемических повреждений миокарда и механизмах патологического ремоделирования сердца [13, 14]. Фактор Ха и тромбин являются активаторами PARs и стимулируют некоторые связанные с ними неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты, тогда как ингибитор фактора Ха ривароксабан, судя по результатам ряда научных

исследований, оказывает противоположное действие. Было показано, что ривароксабан может уменьшать площадь атеросклеротических бляшек [15, 16], экспрессию провоспалительных медиаторов в миокарде [15], фиброз и патологическое ремоделирование сосудов и сердца [8, 15, 17], причем часть его положительных эффектов возникает на фоне низких, не влияющих на коагуляцию, дозировок [17] и может быть связана с изменениями активности PARs [15, 16].

Привлекают внимание сосудистые эффекты ривароксабана. В эксперименте подтверждена его способность подавлять образование лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов [8, 18, 19] при 2-недельном наблюдении после повреждения сосуда, что может вести к улучшению вязкости крови и тканевого кровотока. Сходные данные были получены при применении ривароксабана в экспериментальной модели цирроза печени, что способствовало снижению риска развития микротромбозов, окислительного стресса, улучшению функции эндотелия [20].

Кроме того, в недавнем рандомизированном клиническом исследовании показано, что прием ривароксабана в течение года больными с неклапанной фибрилляцией предсердий способствует торможению роста атеросклеротических бляшек в коронарных артериях, замедляет увеличение фиброзной части бляшки, обеспечивает ее меньший объем по сравнению с варфарином [21]. Позитивное влияние ривароксабана на объем атеросклеротических бляшек в коронарных артериях также отчасти может способствовать его антиишемическим эффектам.

Заключение

Применение ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в дозе 75–100 мг в течение 2 мес у больных со стабильной стенокардией II–III функционального класса ассоциируется со снижением частоты приступов стенокардии, потребности в нитратах короткого действия и с улучшением качества жизни больных ишемической болезнью сердца.

Благодарности

Авторы благодарят ГБУЗ НО «ГКБ № 5» за поддержку при проведении исследования.

Статья поступила 20.05.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2020;41(3):407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
2. Barbarash O.L., Karpov Yu.A., Kashtalap V.V., Boshchenko A.A., Ruda M.Ya., Akchurin R.S. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):201–50. [Russian: Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Кашталяп В.В., Бощенко А.А., Руда М.Я., Акчурин Р.С. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):201–50]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4076
3. Karpov Yu.A., Kukharchuk V.V., Lyakishev A.A., Lupanov V.P., Panchenko E.P., Komarov A.L. et al. *Diagnosis and treatment of chronic ischemic*

- heart disease. *Cardiology bulletin*. 2015;10(3):3–33. [Russian: Кап-пов Ю.А., Кухарчук В.В., Лякишев А.А., Лупанов В.П., Панченко Е.П., Комаров А.А. и др. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. *Кардиологический вестник*. 2015;10(3):3–33]
4. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, Dagenais G, Dyal L, Lanus F et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2018;391(10117):205–18. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3
5. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(14):1319–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1709118
6. Xie C, Hang Y, Zhu J, Li C, Jiang B, Zhang Y et al. Benefit and risk of adding rivaroxaban in patients with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Cardiology*. 2021;44(1):20–6. DOI: 10.1002/clc.23514
7. Borst O, Münzer P, Alnaggar N, Geue S, Tegtmeyer R, Rath D et al. Inhibitory mechanisms of very low-dose rivaroxaban in non-ST-elevation myocardial infarction. *Blood Advances*. 2018;2(6):715–30. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017013573
8. Karel M, Mastenbroek T, Nagy M, Coenen D, Chaouya W, Brouns A et al. PB005: Effects of Aspirin and Rivaroxaban Treatment on Murine Arterial Vessel Wall Remodelling and Thrombus Activity. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2018;2(Suppl 1):PB005. [Av. at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6032109/>]. DOI: 10.1002/rth2.12125
9. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, Deyo RA, Prodzinski J, McDonnell M et al. Development and evaluation of the Seattle Angina questionnaire: A new functional status measure for coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;25(2):333–41. DOI: 10.1016/0735-1097(94)00397-9
10. Shore S, Smolderen KG, Kennedy KF, Jones PG, Arnold SV, Cohen DJ et al. Health Status Outcomes in Patients With Acute Myocardial Infarction After Rehospitalization. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2016;9(6):777–84. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.002883
11. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Deev A.D. The assessment of nicorandil effect on the quality of life in patients with stable angina in the “KVAZAR” study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(6):654–60. [Russian: Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. Изучение влияния никорандила на качество жизни пациентов со стабильной стенокардией напряжения в рамках исследования “КВАЗАР”. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(6):654–60]. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-654-660
12. Makarov L.M., Komolyatova V.N., Kupriyanova O.O., Pervova E.V., Ryabykina G.V., Sobolev A.V. et al. National russian guidelines on application of the methods of Holter monitoring in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;19(2):6–71. [Russian: Макаров Л.М., Комолятова В.Н., Куприянова О.О., Первова Е.В., Рябыкина Г.В., Соболев А.В. и др. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2014;19(2):6–71]. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-2-6-71
13. Hara T, Phuong PT, Fukuda D, Yamaguchi K, Murata C, Nishimoto S et al. Protease-Activated Receptor-2 Plays a Critical Role in Vascular Inflammation and Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Circulation*. 2018;138(16):1706–19. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033544
14. Antoniuk S, Rojas M, Spring D, Bullard TA, Verrier ED, Blaxall BC et al. Protease-Activated Receptor 2 Deficiency Reduces Cardiac Ischemia/Reperfusion Injury. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2010;30(11):2136–42. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.213280
15. Liu J, Nishida M, Inui H, Chang J, Zhu Y, Kanno K et al. Rivaroxaban Suppresses the Progression of Ischemic Cardiomyopathy in a Murine Model of Diet-Induced Myocardial Infarction. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2019;26(10):915–30. DOI: 10.5551/jat.48405
16. Hara T, Fukuda D, Tanaka K, Higashikuni Y, Hirata Y, Nishimoto S et al. Rivaroxaban, a novel oral anticoagulant, attenuates atherosclerotic plaque progression and destabilization in ApoE-deficient mice. *Atherosclerosis*. 2015;242(2):639–46. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.023
17. Guo X, Kolpakov MA, Hooshdaran B, Schappell W, Wang T, Eguchi S et al. Cardiac Expression of Factor X Mediates Cardiac Hypertrophy and Fibrosis in Pressure Overload. *JACC: Basic to Translational Science*. 2020;5(1):69–83. DOI: 10.1016/j.jacbs.2019.10.006
18. Mastenbroek TG, Karel MFA, Nagy M, Chayoua W, Korsten EIJ, Coenen DM et al. Vascular protective effect of aspirin and rivaroxaban upon endothelial denudation of the mouse carotid artery. *Scientific Reports*. 2020;10(1):19360. DOI: 10.1038/s41598-020-76377-8
19. Iba T, Aihara K, Yamada A, Nagayama M, Tabe Y, Ohsaka A. Rivaroxaban attenuates leukocyte adhesion in the microvasculature and thrombus formation in an experimental mouse model of type 2 diabetes mellitus. *Thrombosis Research*. 2014;133(2):276–80. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.11.013
20. Vilaseca M, García-Calderó H, Lafoz E, García-Irigoyen O, Avila MA, Reverter JC et al. The anticoagulant rivaroxaban lowers portal hypertension in cirrhotic rats mainly by deactivating hepatic stellate cells. *Hepatology*. 2017;65(6):2031–44. DOI: 10.1002/hep.29084
21. Lee J, Nakanishi R, Li D, Shaikh K, Shekar C, Osawa K et al. Randomized trial of rivaroxaban versus warfarin in the evaluation of progression of coronary atherosclerosis. *American Heart Journal*. 2018;206:127–30. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.08.007

Haifeng Zhu, Jing Jin, Gaonian Zhao

Taizhou People's Hospital, Taizhou City, Jiangsu Province, China

EFFECT OF AQUATIC EXERCISE ON CARDIOVASCULAR FITNESS IN PEOPLE WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

<i>Aims</i>	To systematically review and meta-analyze the impact of aquatic exercise (AE) on cardiovascular health in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).
<i>Material and methods</i>	Relevant literature about AE in patients with T2DM up to May 25, 2021, were collected from the PubMed, the Cochrane, EMBASE, Web of Science, and Ovid databases. The main outcomes were 6-min walking distance (6MWD) and maximal oxygen uptake (VO_{2max}). Secondary outcomes were resting heart rate (RHR) and resting systolic (RSBP) and diastolic blood pressures (RDBP).
<i>Results</i>	12 articles including 320 participants were identified. Among them, three trials compared AE to land-based exercise (LE), six compared AE to non-intervention control (Ctrl), and three were pre-/post-AE design without a control group. Meta-analysis showed that compared with baseline, VO_{2max} increased (WMD=0.71, 95%CI 0.47 to 0.94), while RHR, RSBP and RDBP declined (WMD=-5.88, 95%CI -6.88 to -4.88; WMD=-5.76, 95%CI -7.75 to -3.78; WMD=-2.48, 95%CI -3.83 to -1.13, respectively) post-AE. 6MWD and VO_{2max} increased (WMD=127.00, 95%CI 49.26 to 204.74; WMD=2.02, 95%CI 1.66 to 2.38, respectively) and RHR declined (WMD=-4.20, 95%CI -6.36 to -2.03, AE vs Ctrl) when AE was compared to Ctrl. There were no significant differences in the above indicators between AE and LE.
<i>Conclusions</i>	AE, like LE, increases VO_{2max} and reduces RHR, RSBP, and RDBP. These responses may improve cardiovascular health in patients with T2DM. However, more data are needed to confirm the effect of AE on 6MWD in T2DM patients.
<i>Keywords</i>	Aquatic exercise; type 2 diabetes mellitus; cardiovascular health
<i>For citation</i>	Haifeng Zhu, Jing Jin, Gaonian Zhao. Effect of aquatic exercise on cardiovascular fitness in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. <i>Kardiologiia</i> . 2021;61(9):52–60. [Russian: Хайфэн Чжу, Цзин Цзинь, Гаонян Чжао. Влияние тренировок в воде на состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: систематический обзор и мета-анализ. <i>Кардиология</i> . 2021;61(9):52–60]
<i>Corresponding author</i>	Gaonian Zhao. E-mail: try13778@163.com

Introduction

In recent years, the prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) has increased rapidly. Cardiovascular complications are among the main causes of death in the T2DM population [1]. It is accepted that exercise exerts a protective effect on the cardiovascular system by changing the internal structure of myocardium, by adjusting cytokine mediated metabolism, and by having an anti-inflammatory effect [2]. Compared to land-based exercise (LE), aquatic exercise (AE) displays special advantages, including its effects in cardiovascular system. Firstly, due to the existence of hydrostatic pressure, the blood flow to the lower limbs decreases. This leads to redistribution of blood and increases cardiac preload, so stroke volume increases. In addition, myocardial force and vascular elasticity are improved under these conditions of repeatedly overcoming the additional water pressure to necessary to transport blood to the whole body [3]. Secondly, the oxygen needed for long-term continuous exercise mainly comes from breathing and this oxygen is transported to various organs of the body through the circulation. When the body enters the water, pressure on the circulation

increases, which would further affect respiratory effort. These changes are beneficial by increasing the elasticity and strength of the respiratory muscles and by improving the body's ability to uptake oxygen [4]. Thirdly, the buoyancy of water counteracts gravity and facilitates full extension of the limbs.

The resistance and heat dissipation effects of water are conducive to energy expenditure and improve the effects of exercise [5]. Finally, the buoyancy of water can reduce the burden on and damage to joints [6, 7]. Therefore, AE could be regarded as a favorable alternative choice to LE.

A previous review showed that AE could improve cardiovascular health in non-diabetic people [8]. However, there seems to be no meta-analysis about the effect of AE on cardiovascular function in the T2DM population.

Material and methods

Search strategy

Literature up to May 25, 2021, were searched from PubMed, EMBASE, Web of Science, the Cochrane, and

Ovid databases. Reference lists of qualified trials were also searched for additional eligible articles. The databases were examined using the following combination of items:

"All fields" =

- 1) ["aquatic aerobics" or "aquatic exercise*" or "aquatic sport*" or "aquatic rehabilitation" or "aquatic activity" or "aquatic physical therapy" or "water-based exercise*" or "water aerobics" or "water exercise*" or "water sport*" or "water rehabilitation" or "water activity" or "water therapy" or "swimming"] and
- 2) (["diabetes" or "T2DM" or "NIDDM"] and
- 3) ["cardiovascular" or "6-min walking" or "6-min walking" or "6-min walking" or "maximal oxygen" or "VO_{2max}" or "blood pressure" or "heart rate"]. No language and time restrictions were set during the search.

Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria: Studies involving the effect of AE on cardiovascular function in patients with T2DM. Any form of research was allowed, such as randomized controlled trial, single group cohort study, etc. **Exclusion criteria:** those without T2DM; subjects under 18 yrs; patients diagnosed with heart disease; severe liver, and kidney insufficiency; trials about acute effects of exercise. Moreover, studies that did not include exercise but only soaking in water were excluded.

Main outcomes: 6-min walking distance (6MWD) and maximal oxygen uptake (VO_{2max}). **Secondary outcomes:** resting heart rate (RHR), systolic (RSBP), and diastolic blood pressure (RDBP).

Data extraction

Basic characteristics of the participants, such as age and duration of diabetes, were extracted from each eligible study. Characteristics of each intervention, such as frequency, intensity and time of exercise, were also collected. Two reviewers extracted data from the various databases independently. Any disagreements were resolved by the second reviewer. A detailed flow chart of the study selection is shown in Figure 1.

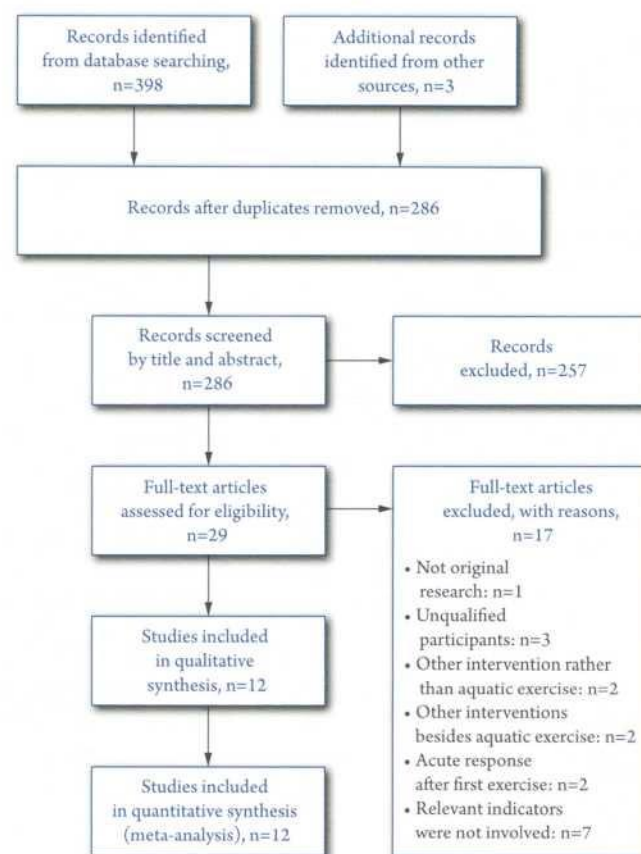
Quality appraisal

The quality of the literature was evaluated by using "The Quality Assessment Tool for Quantitative Studies" (<https://merst.ca/ephpp/>). According to the guidelines, articles with an overall score of strong or moderate were considered eligible. As a result, the 12 selected articles were judged qualified.

Data analysis

The data was analyzed using RevMan5.4. Heterogeneity was estimated by a chi square test. I² was expressed as the

Figure 1. Study selection flow diagram



percentage of total variability due to heterogeneity, and I² higher than 50% was considered to be high heterogeneity. If heterogeneity was present, Galbraith diagram and sensitivity analysis were used to analyze the source of heterogeneity. And the results would be explained by subgroup analysis or analyzed by using random models.

Results

12 studies [9–20] involving 320 participants were included in the final analysis. The basic characteristics of each study were shown in Table 1. 6MWD was mentioned in two studies, among which, one was designed as AE vs non-intervention control (Ctrl) [11], and another was pre-/post-AE design [15]. 6MWD increased in AE group when compared to Ctrl (WMD=127.00, 95%CI 49.26 to 204.74). To our surprise, the increase of 6MWD did not reach statistical difference post-AE when compared to the pre-AE (WMD=55.23, 95%CI -22.55 to 133.02) (Figure 2).

A total of 9 articles [10, 12–14, 16–20] described the changes of "VO_{2max}". In these articles, one [13] was excluded because its record of oxygen uptake was taken during the process of an intervention trial. The remaining eight articles were analyzed, of which VO_{2max} was measured by using a cycle ergometer or a treadmill. Among the eight studies, two [17, 20] compared AE to LE, four [14, 16, 18, 19]

Table 1. Characteristics of included trials

Study	Sample size (M/F)	Age, Duration (year)	Study design	Water depth, temp	Sessions (weeks* n / week)	Length / session (min)	Exercise intensity
Cha# 2020	25 (0/25)	66.17±8.34; 10.31±7.35	RCT (muscle stretching vs Ctrl)	1.3 m, 28°C	12*2	50	60–75% HRR
Con# 2020	7 (2/5)	55.3±7.7; 5.7±3.1	Cohort (underwater treadmill)	below xiphoid, 29–30°C	8*3	30–60	40–70% HRR
Con# 2020	26 (10/16)	58.0±5.0; ≥2	RCT (underwater treadmill vs Ctrl)	below xiphoid, 29–31°C	12*3	30–60	40–70% HRR
Cug# 2014	18 (18/0)	52.2±9.3; ≤10	Cohort (swimming and muscle stretching)	NR, 31–32°C	12*3	50	50–75% VO _{2max}
Del# 2016	35 (15/20)	56.7±7.9; 6.53±2.38	RCT (walking/running in water vs on athletic track)	deep water, NR	12*3	45	85–100% HRAT
Del# 2016	38 (19/19)	58.05±8.59; 6.18±2.85	RCT (running, joint flexion/extension exercise vs Ctrl)	shallow pool, NR	15*3	56	85–100% HRAT
Joh# 2018	30; (15/15)	67.7±7.0; NR	Cohort (underwater walking)	chest deep; 32–34°C	12*2	45–50	40–65% HRR
Nut# 2012	40 (?)	≥60; NR	RCT (continuous aerobics vs Ctrl)	NR, 34–36°C	12*3	50	70% HRR
Nut# 2014	19 (0/19)	60–70; NR	RCT (continuous aerobics in water vs on land)	NR; 34–36°C	12*3	50	70% HRR
Rez# 2019	20 (20/0)	42.90±4.78; ≥1	RCT (fast walking vs Ctrl)	NR, NR	8*3	30–60	55–70% HRR
Sch# 2019	35 (?)	62.46±9.52; NR	RCT (running, joint flexion/extension vs Ctrl)	NR; 30°C	8*3	50	60–80% HRR
Sun# 2017	36 (?)	60–75; NR	RCT (cycling in water vs on cycle ergometer)	hip level; 36°C	12*3	35–50	50–70% HRR

Date are values, percentages or Mean±SD. Temp, temperature; RCT, randomized controlled trial; HRR, heart rate reserve; HRAT, anaerobic threshold heart rate; VO_{2max}, maximal oxygen uptake; NR, not reported.

compared AE to Ctrl, and two [10, 12] had a pre-/post-AE design. Analysis showed that two studies [16, 17] carried out by Nuttamonwarakul had strong heterogeneity with the other six articles [10, 12, 14, 18–20].

Conclusions were drawn from subgroup analysis that VO_{2max} was increased in post-AE as compared to pre-AE (WMD=0.71, 95%CI 0.47 to 0.94) and Ctrl (WMD=2.02,

95%CI 1.66 to 2.38). No difference of VO_{2max} was found in AE vs LE (WMD=0.8, 95%CI –0.18 to 1.78) (Figure 3).

There were ten studies [9–17, 20] about the effect of AE on RHR. Three [13, 17, 20] were designed as AE vs LE, four [9, 11, 14, 16] designed as AE vs Ctrl, and three [10, 12, 15] were pre-/post-AE design. RHR was declined in post-AE when compared to pre-AE (WMD= – 5.88, 95%CI –6.88 to

Figure 2. Effect of AE on 6MWD

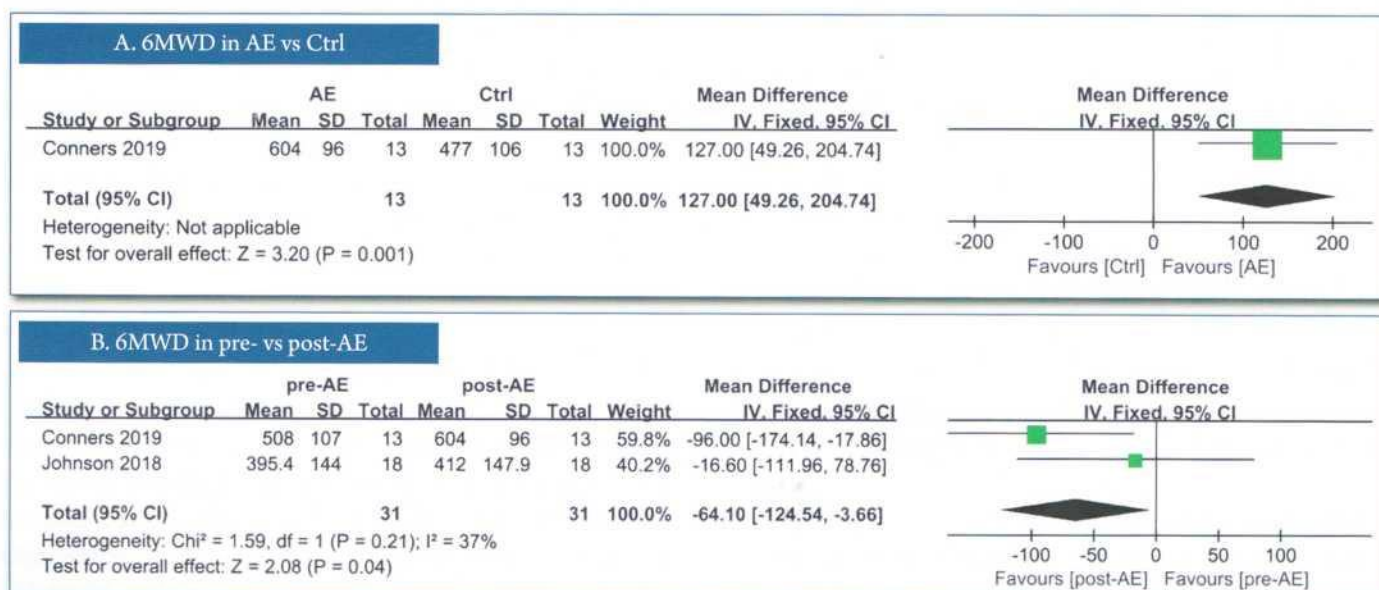
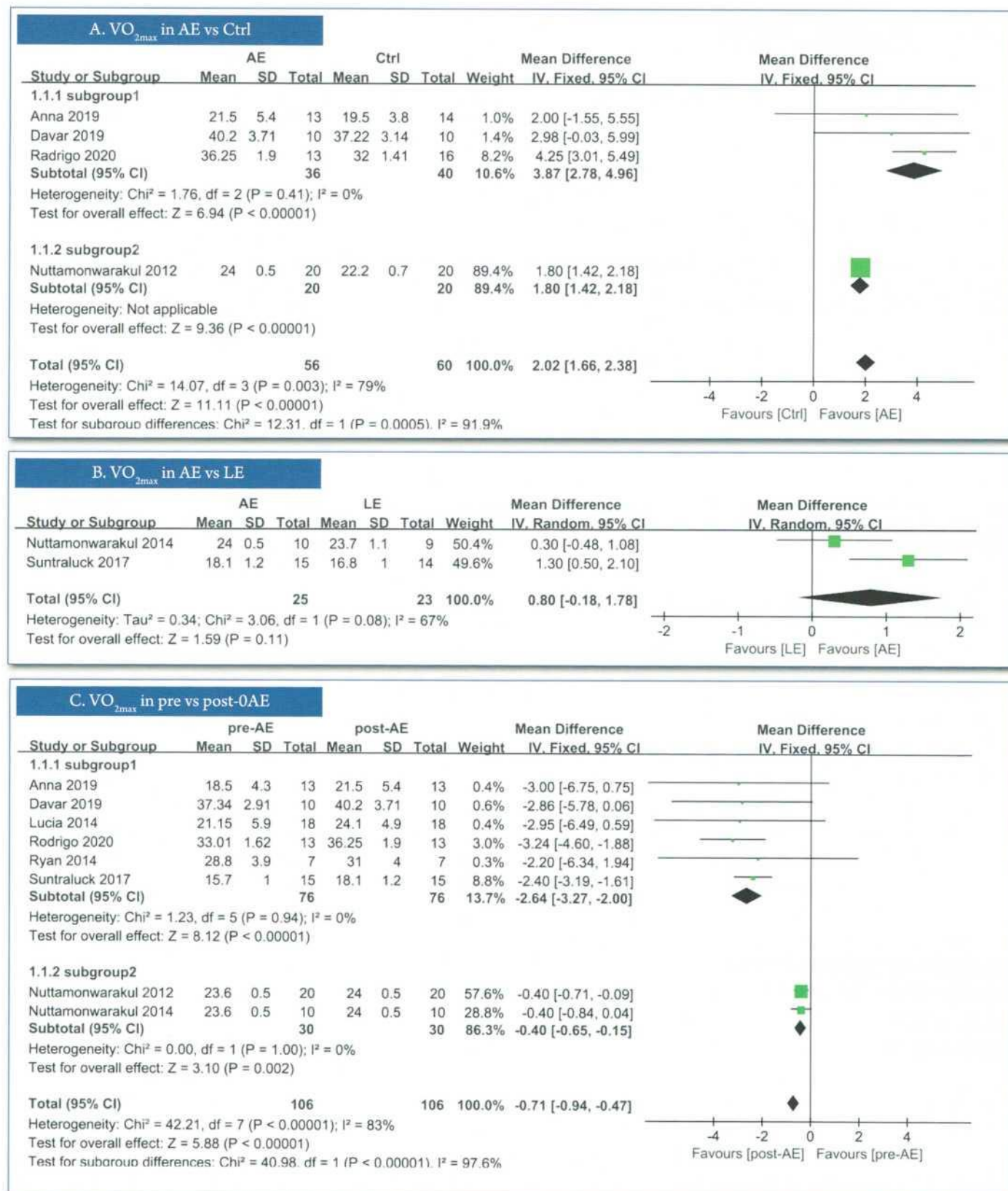


Figure 3. Effect of AE on 6MWD

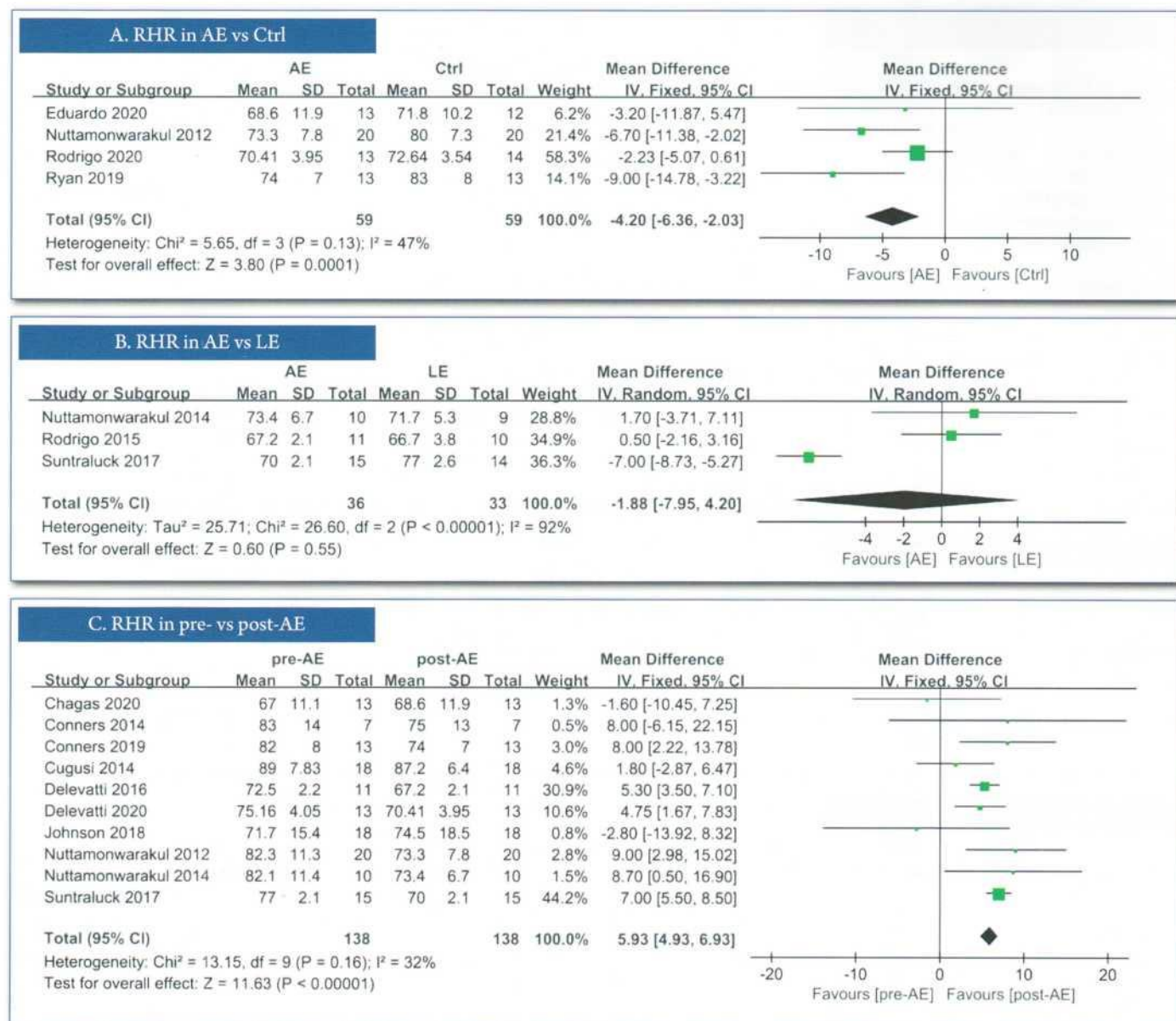


-4.88) and Ctrl (WMD = -4.20, 95%CI -6.36 to -2.03). No differences of RHR were found in AE vs LE (WMD = -1.88, 95%CI -7.95 to 4.20) (Figure 4).

Eight articles [9, 11–13, 15–17, 20] involved the effect of AE on blood pressure. Three [13, 17, 20] were AE vs LE, three

[9, 11, 16] were AE vs Ctrl, and two [12, 15] were pre-AE vs post-AE without a comparison. Analysis showed that RSBP and RDBP declined after AE when compared to baseline (WMD = -5.76, 95%CI -7.75 to -3.78, and WMD = -2.48, 95%CI -3.83 to -1.13, respectively). No difference of RSBP

Figure 4. Effect of AE on RSBP



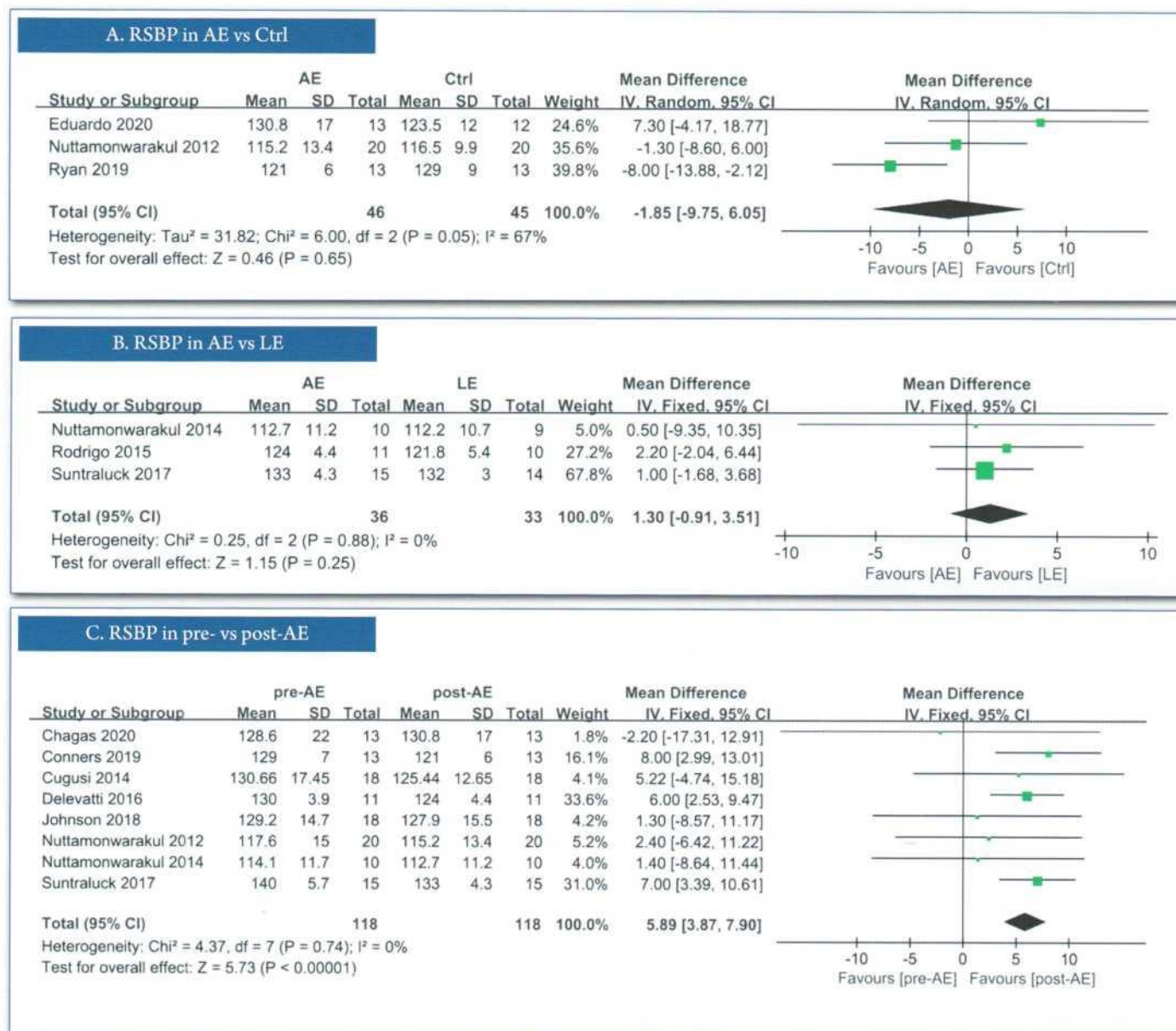
or RDBP changing was found in both AE vs Ctrl (WMD=-1.85, 95%CI -9.75 to 6.05, WMD= - 4.07, 95%CI -9.36 to 1.21, respectively) and AE vs LE (WMD=1.30, 95%CI -0.91 to 3.51, WMD=0.51, 95%CI -0.84 to 1.87, respectively) (Figures 5 and 6).

Discussion

The 6MWD is widely used to evaluate cardiac function. It is generally believed that the longer the walking distance, the better is the cardiac function [21]. Regular exercise, both in water and on land, can improve 6MWD by increasing cardiac reserve and lower limb strength [22]. AE might have special effects on cardiovascular system as mentioned above. Nevertheless, it was not been confirmed which exercise was more beneficial to improve 6MWD when AE was compared to LE in a previous meta-analysis [23]. Some studies tended to favor LE [24], while others thought that AE was better

[25, 26]. In our review, two studies [11, 15] about the effect of AE on 6MWD in people with T2DM were analyzed. Results showed that 6MWD was increased in post-AE when compared to Ctrl. However, the change of 6MWD post-AE proved not to be statistically different when compared with pre-AE. It's worth mentioning that, in Johnson's study [15], only 18 people completed all the exercises, while information was obtained from all 30 participants. This might have diminished the actual effect of AE. In addition, another study [27] was not included in this review because the participants also had heart failure. In that trial, the 6MWD of the patients with T2DM tended to increase by performing AE. We hypothesized that 6MWD in T2DM patients could be improved after AE. Moreover, we have not found any trial that compared specifically the effect of the two exercise modes on 6MWD in T2DM patients. These findings demonstrate the need more research of this topic.

Figure 5. Effect of AE on RSBP



VO_{2max} is one of the commonly used indexes to predict cardiopulmonary function. It is affected by cardiac output, pulmonary diffusion capacity, blood oxygen carrying capacity, and other factors [28]. Increased VO_{2max} often indicates better cardiac function and exercise tolerance [29]. Exercise may improve VO_{2max} , because it stimulates the body's central (oxygen transport) and peripheral (oxygen utilization) adaptations to higher oxygen consumption [30]. When people enter the water, hydrostatic pressure increases cardiovascular challenges and respiratory work [31]. In addition, it counteracts the inspiratory muscles, compresses the abdomen, and raises the diaphragm [8]. Therefore, it was believed that VO_{2max} during movement in water, especially in deep water, was lower than that on land [8]. Some researchers held that VO_{2max} was more improved by AE than LE [25, 26]. However, there is no overwhelming

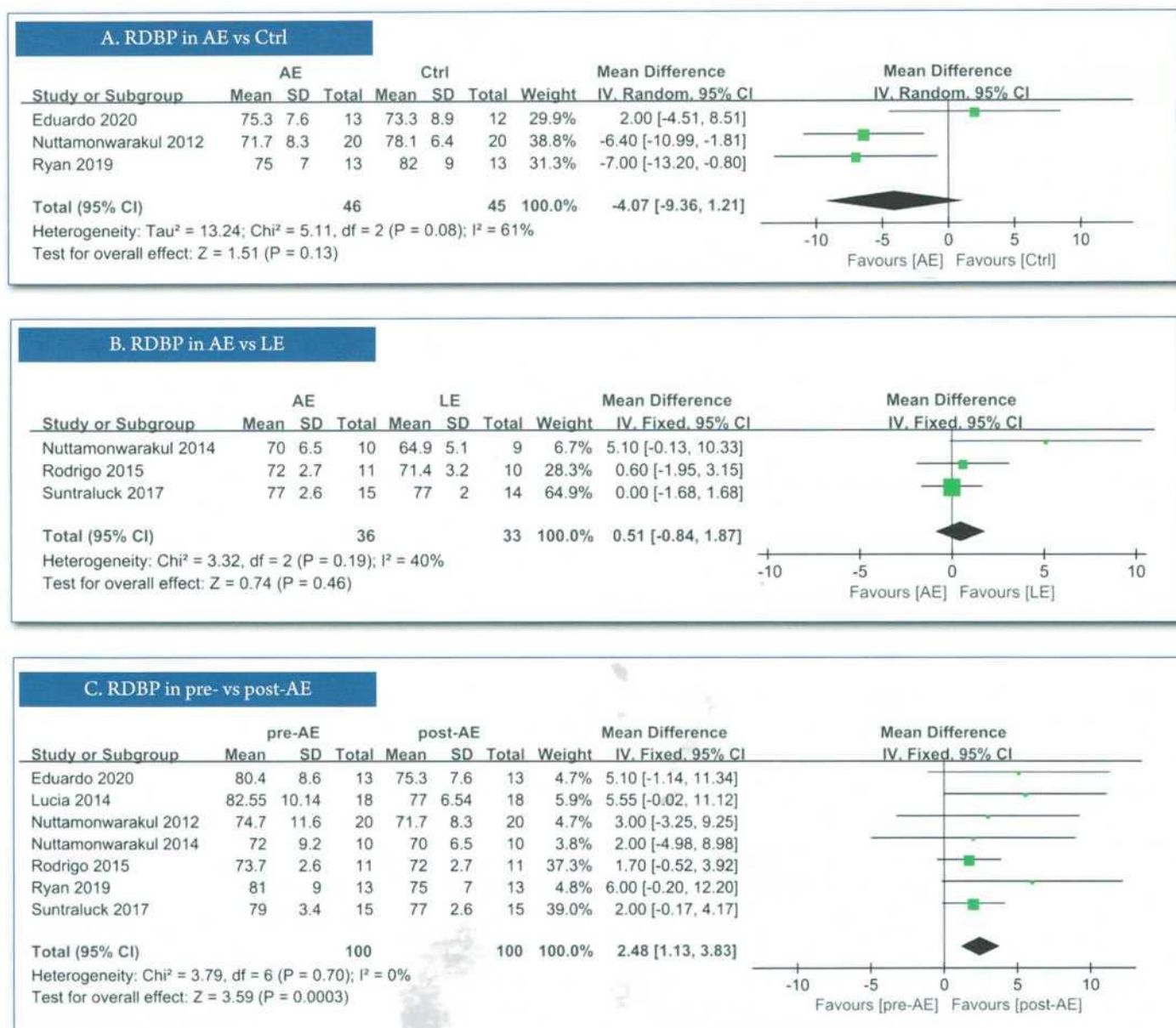
evidence which sport is more effective. Previous reviews showed that AE may increase VO_{2max} by 5 to 42% [8], while LE was reported to increase VO_{2max} by 4.2 to 13.4% [32]. The current study found that VO_{2max} in people with T2DM was increased in post-AE as compared with pre-AE and Ctrl. No difference in the improvement of VO_{2max} was found in AE vs LE. The effect of AE on VO_{2max} , especially compared to LE, should be further confirmed.

As a simple and noninvasive measurement method, heart rate is closely related to cardiac structure and function. In general, moderately low RHR indicates effective heart function and cardiovascular health [33]. Regular exercise reduces RHR due to its potential capability to restrain sympathetic activity and increase parasympathetic activity, increase stroke volume and improve myocardial oxygen uptake [34]. When performing exercise in water, the heart

rate was believed to be lower than that on land under the same exercise intensity, mainly due to the greater stroke volume of heart when body entered the water [8]. A previous review stated that heart rate was lower in water than that on land, but the difference of RHR after exercise was not described [35]. In another meta-analysis, RHR was decreased after both AE and LE, but it was uncertain which kind of exercise was more effective [4]. Similar results were obtained in people with T2DM in our study. RHR declined in post-AE when compared with pre-AE and Ctrl. Also, AE showed no greater advantage in reducing RHR when compared to LE. It is worth noting that, among the three trials designed as AE vs LE in our review, there was one study [20] that suggested that AE is more beneficial. However, whether or not AE is more favorable still requires more study.

Blood pressure is another common index closely related to cardiovascular function. Elevated blood pressure is an important factor leading to cardiovascular events [36]. There seems to be no doubt that exercise can reduce blood pressure. In addition to the possible effect of weight loss, exercise may decrease ventricular wall thickness, reduce arterial stiffness and improve endothelial function [37]. As mentioned earlier, the way the cardiovascular system functions changes when the body is immersed in water. The majority of studies suggested that AE is more conducive to lowering blood pressure than LE after both acute [38–40] and long-term exercise [41]. However, in our study, AE did not show a greater advantage in reducing blood pressure in T2DM patients. A previous meta-analysis on the effect of water sports on blood pressure only compared the antihypertensive effect of AE with that

Figure 6. Effect of AE on RDBP



of a non-intervention control group instead of with LE [42]. Whether the antihypertensive efficacy of AE is greater requires further investigation. Also, consistent with previous studies, in this study RSBP and RDBP declined post-AE as compared to pre-AE. A similar result should have been obtained for AE vs Ctrl. However, no difference in blood pressure was found after completion of the two different interventions. The reason for that outcome might be partly due to the differences in basic levels between the two groups.

Conclusions and limitations

In this review, we found that VO_{2max} of patients with T2DM was increased by AE, while RHR, RSBP, and RDBP decreased after AE. There was no difference in the above changes when AE was compared to LE. It seemed that AE, like LE, might be beneficial to cardiovascular health

in patients with T2DM. However, we failed to provide sufficient evidence to prove that participation in AE could improve 6MWD in the T2DM population. In addition, as shown in Table 1, there were differences among the studies in the temperature and depth of water and in the type and intensity of water movement. These factors might lead to alternative results [43]. Perhaps a more detailed experimental design could solve this problem.

Authors' contributions

All authors contributed significantly to the project. They have read and approved the final version of the manuscript.

No conflict of interest is reported.

The article was received on 13/06/2021

REFERENCES

- Charlton A, Garzarella J, Jandeleit-Dahm KAM, Jha JC. Oxidative Stress and Inflammation in Renal and Cardiovascular Complications of Diabetes. *Biology*. 2020;10(1):18. DOI: 10.3390/biology10010018
- Schüttler D, Clauss S, Weckbach LT, Brunner S. Molecular Mechanisms of Cardiac Remodeling and Regeneration in Physical Exercise. *Cells*. 2019;8(10):1128. DOI: 10.3390/cells8101128
- Pendergast DR, Moon RE, Krasney JJ, Held HE, Zamparo P. Human Physiology in an Aquatic Environment. *Comprehensive Physiology*. 2015;5(4):1705–50. DOI: 10.1002/cphy.c140018
- Sola M, Allison M, Cusick M, Franek M, Murray M, Clewley D. Biomechanical and Physiological Effects of Shallow Water Gait in Healthy Adults: A Systematic Review. *The Journal of Aquatic Physical Therapy*. 2018;26(3):2–16
- Louder TJ, Bressel E, Nardoni C, Dolny DG. Biomechanical Comparison of Loaded Countermovement Jumps Performed on Land and in Water. *Journal of Strength and Conditioning Research*. 2019;33(1):25–35. DOI: 10.1519/JSC.0000000000001900
- Kutzner I, Richter A, Gordt K, Dymke J, Damm P, Duda GN et al. Does aquatic exercise reduce hip and knee joint loading? In vivo load measurements with instrumented implants. *PLOS ONE*. 2017;12(3):e0171972. DOI: 10.1371/journal.pone.0171972
- Jurado-Lavanant A, Alvero-Cruz J, Pareja-Blanco F, Melero-Romero C, Rodríguez-Rosell D, Fernández-García J. The Effects of Aquatic Plyometric Training on Repeated Jumps, Drop Jumps and Muscle Damage. *International Journal of Sports Medicine*. 2018;39(10):764–72. DOI: 10.1055/s-0034-1398574
- Meredith-Jones K, Waters D, Legge M, Jones L. Upright water-based exercise to improve cardiovascular and metabolic health: A qualitative review. *Complementary Therapies in Medicine*. 2011;19(2):93–103. DOI: 10.1016/j.ctim.2011.02.002
- Chagas EFB, Cruz AC, Rodrigues PH, Silva CS, Quitério RJ. Aquatic exercise and cardiac autonomic modulation of postmenopausal women with type 2 diabetes. *Revista Brasileira de Fisiologia do Exercício*. 2020;19(2):82–94. DOI: 10.33233/rbfe.v19i2.3120
- Connors RT, Morgan DW, Fuller DK, Caputo JL. Underwater Treadmill Training, Glycemic Control, and Health-Related Fitness in Adults with Type 2 Diabetes. *International Journal of Aquatic Research and Education*. 2014;8(4):382. DOI: 10.25035/ijare.08.04.08
- Connors RT, Caputo JL, Coons JM, Fuller DK, Morgan DW. Impact of Underwater Treadmill Training on Glycemic Control, Blood Lipids, and Health-Related Fitness in Adults with Type 2 Diabetes. *Clinical Diabetes*. 2019;37(1):36–43. DOI: 10.2337/cd17-0066
- Cugusi L, Cadeddu C, Nocco S, Orrù F, Bandino S, Deidda M et al. Effects of an Aquatic-Based Exercise Program to Improve Cardiometabolic Profile, Quality of Life, and Physical Activity Levels in Men with Type 2 Diabetes Mellitus. *PM&R*. 2015;7(2):141–8. DOI: 10.1016/j.pmrj.2014.09.004
- Delevatti RS, Kanitz AC, Alberton CL, Marson EC, Lisboa SC, Pinho CDF et al. Glucose control can be similarly improved after aquatic or dry-land aerobic training in patients with type 2 diabetes: A randomized clinical trial. *Journal of Science and Medicine in Sport*. 2016;19(8):688–93. DOI: 10.1016/j.jsams.2015.10.008
- Delevatti RS, Kanitz AC, Bracht CG, Lisboa SDC, Marson EC, Reichert T et al. Effects of 2 Models of Aquatic Exercise Training on Cardiorespiratory Responses of Patients with Type 2 Diabetes: The Diabetes and Aquatic Training Study – A Randomized Controlled Trial. *Journal of Physical Activity and Health*. 2020;17(11):1091–9. DOI: 10.1123/jpah.2020-0236
- Johnson ST, Mundt C, Qiu W, Boulé N, Jorgensen L, Bell G et al. Changes in Functional Status After Aquatic Exercise in Adults with Type 2 Diabetes and Arthritis: A Pilot Study. *Activities, Adaptation and Aging*. 2018;43(1):1–11. DOI: 10.1080/01924788.2018.1493890
- Nuttamonwarakul A, Amatyakul S, Suksom D. Twelve Weeks of Aqua-Aerobic Exercise Improve Health-Related Physical Fitness and Glycemic Control in Elderly Patients with Type 2 Diabetes. *Journal of Exercise Physiology*. 2012;15(2):64–70. [Av. at: https://www.asep.org/asep/asep/JEPonlineAPRIL2012_A_Nuttamonwarakul.pdf]
- Nuttamonwarakul A, Amatyakul S, Suksom D. Effects of water-based versus land-based exercise training on cutaneous microvascular reactivity and C-reactive protein in older women with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Exercise Physiology*. 2014;17(4):27–33. [Av. at: https://www.asep.org/asep/asep/JEPonlineAUGUST2014_Suksom.pdf]
- Rezaeimanesh D, Amiri-Farsani P. The effect of an 8-week selected aquatic aerobic training period on plasma Leptin and insulin resistance in men with type 2 diabetes. *Journal of advanced pharmacy education and research*. 2019;9(Suppl 2):121–4. [Av. at: https://www.researchgate.net/publication/336287935_The_effect_of_an_8-week_selected_aquatic_aerobic_training_period_on_plasma_Leptin_and_insulin_resistance_in_men_with_type_2_diabetes]
- Scheer AS, Naylor LH, Gan SK, Charlesworth J, Benjanuvatra N, Green DJ et al. The Effects of Water-based Exercise Training in People with Type 2 Diabetes. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2020;52(2):417–24. DOI: 10.1249/MSS.0000000000002133

20. Suntraluck S, Tanaka H, Suksom D. The Relative Efficacy of Land-Based and Water-Based Exercise Training on Macro- and Microvascular Functions in Older Patients with Type 2 Diabetes. *Journal of Aging and Physical Activity*. 2017;25(3):446–52. DOI: 10.1123/japa.2016-0193
21. Woo J, Yau F, Leung J, Chan R. Peak oxygen uptake, six-minute walk distance, six-meter walk speed, and pulse pressure as predictors of seven year all-cause and cardiovascular mortality in community-living older adults. *Experimental Gerontology*. 2019;124: 110645. DOI: 10.1016/j.exger.2019.110645
22. Peng X, Su Y, Hu Z, Sun X, Li X, Dolansky MA et al. Home-based telehealth exercise training program in Chinese patients with heart failure: A randomized controlled trial. *Medicine*. 2018;97(35): e12069. DOI: 10.1097/MD.00000000000012069
23. Bidonde J, Busch AJ, Webber SC, Schachter CL, Danyliw A, Overend TJ et al. Aquatic exercise training for fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;10:CD011336. DOI: 10.1002/14651858.CD011336
24. Adsett J, Morris N, Kuys S, Hwang R, Mullins R, Khatun M et al. Aquatic Exercise Training is Effective in Maintaining Exercise Performance in Trained Heart Failure Patients: A Randomised Crossover Pilot Trial. *Heart, Lung and Circulation*. 2017;26(6):572–9. DOI: 10.1016/j.hlc.2016.10.017
25. Zoheiry IM, Ashem HN, Hamada Ahmed HA, Abbas R. Effect of aquatic versus land based exercise programs on physical performance in severely burned patients: a randomized controlled trial. *Journal of Physical Therapy Science*. 2017;29(12):2201–5. DOI: 10.1589/jpts.29.2201
26. Han EY, Im SH. Effects of a 6-Week Aquatic Treadmill Exercise Program on Cardiorespiratory Fitness and Walking Endurance in Subacute Stroke Patients: A PILOT TRIAL. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*. 2018;38(5):314–9. DOI: 10.1097/HCR.0000000000000243
27. Åsa C, Maria S, Katharina SS, Bert A. Aquatic Exercise Is Effective in Improving Exercise Performance in Patients with Heart Failure and Type 2 Diabetes Mellitus. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2012; 2012:349209. DOI: 10.1155/2012/349209
28. Rossi JM, Tebexreni AS, Alves ANF, Abreu FB, Nishio PA, Thomazi MC et al. VO_{2max} -Based Physical Fitness Categories in a Brazilian Population with Supposed High Socioeconomic Status and without Structural Heart Disease. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2020;115(3):468–77. DOI: 10.36660/abc.20190189
29. Gwoździński K, Pieniążek A, Czepas J, Brzeszczyńska J, Jegier A, Pawlicki L. Cardiac rehabilitation improves the blood plasma properties of cardiac patients. *Experimental Biology and Medicine*. 2016;241(17):1997–2006. DOI: 10.1177/1535370216658143
30. Wen D, Utesch T, Wu J, Robertson S, Liu J, Hu G et al. Effects of different protocols of high intensity interval training for VO_{2max} improvements in adults: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Journal of Science and Medicine in Sport*. 2019;22(8):941–7. DOI: 10.1016/j.jsams.2019.01.013
31. Agostoni E, Gurtner G, Torri G, Rahn H. Respiratory mechanics during submersion and negative-pressure breathing. *Journal of Applied Physiology*. 1966;21(1):251–8. DOI: 10.1152/jappl.1966.21.1.251
32. Sloth M, Sloth D, Overgaard K, Dalgas U. Effects of sprint interval training on VO_{2max} and aerobic exercise performance: A systematic review and meta-analysis. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. 2013;23(6): e341–52. DOI: 10.1111/sms.12092
33. Seravalle G, Grassi G. Heart rate as cardiovascular risk factor. *Postgraduate Medicine*. 2020;132(4):358–67. DOI: 10.1080/00325481.2020.1738142
34. Kwon O, Park S, Kim Y-J, Min S-Y, Kim YR, Nam G-B et al. The exercise heart rate profile in master athletes compared to healthy controls. *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 2016;36(4):286–92. DOI: 10.1111/cpf.12226
35. Denning WM, Bressel E, Dolny D, Bressel M, Seeley MK. A Review of Biophysical Differences between Aquatic and Land-Based Exercise. *International Journal of Aquatic Research and Education*. 2012;6(1):46–67. DOI: 10.25035/ijare.06.01.07
36. Fuchs FD, Whelton PK. High Blood Pressure and Cardiovascular Disease. *Hypertension*. 2020;75(2):285–92. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14240
37. Bacon SL, Sherwood A, Hinderliter A, Blumenthal JA. Effects of Exercise, Diet and Weight Loss on High Blood Pressure. *Sports Medicine*. 2004;34(5):307–16. DOI: 10.2165/00007256-200434050-00003
38. Júnior F, Gomes SG, da Silva FF, Souza PM, Oliveira EC, Coelho DB et al. The effects of aquatic and land exercise on resting blood pressure and post-exercise hypotension response in elderly hypertensives. *Cardiovascular Journal of Africa*. 2020;31(3):116–22. DOI: 10.5830/CVJA-2019-051
39. Joubert DP, Hogan C, Barnes J, Todd T, Warner J. Ambulatory Blood Pressure Lower Following Aquatic Exercise than Land Treadmill Exercise. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2018;50(5S):275. DOI: 10.1249/01.mss.0000535990.04549.84
40. Joubert DP, Granados JZ, Oliver JM, Noack BL, Grandjean PW, Woodman CR et al. An Acute Bout of Aquatic Treadmill Exercise Induces Greater Improvements in Endothelial Function and Postexercise Hypotension Than Land Treadmill Exercise: A Crossover Study. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2018;97(8):578–84. DOI: 10.1097/PHM.0000000000000923
41. Crouse SF, Lambert BS, Greene NP, Constanzo TW, Martin SE. Exercise blood pressures are lower after aquatic compared to land treadmill training. *The FASEB Journal*. 2012;26(S1):1142. DOI: 10.1096/fasebj.26.1_supplement.1142.35
42. Igarashi Y, Nogami Y. The effect of regular aquatic exercise on blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2018;25(2):190–9. DOI: 10.1177/2047487317731164
43. Graef F, Krueel L. Heart rate and perceived exertion at aquatic environment: Differences in relation to land environment and applications for exercise prescription - A review. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. 2006;12(4):221–8

Cihan Aydın¹, Nadir Emlek²¹ Namık Kemal University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Tekirdağ, Turkey² Recep Tayyip Erdoğan University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Rize, Turkey

THE RELATIONSHIP BETWEEN URIC ACID TO HIGH-DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTEROL RATIO AND COLLATERAL INDEX IN PATIENTS WITH CHRONIC TOTAL OCCLUSION

<i>Background</i>	High serum uric acid (UA) levels and low high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels are accepted as risk factors for cardiovascular mortality. Hyperuricemia and low HDL-C levels were associated with an increased risk of cardiovascular mortality and the development of diabetes and hypertension. However, the association of UA with cardiovascular (CV) mortality, collateral index are undetermined in patients with chronic total occlusion (CTO).
<i>Material and methods</i>	124 patients who underwent coronary angiography with the diagnosis of stable or unstable angina pectoris and had chronic total occlusion were included in our study. Blood samples were collected from all patients before the angiography procedure. Coronary collateral circulation (CCC) was graded according to the Rentrop grading system of 0–3. Rentrop grades of 0 and 1 indicated low-grade CCC group, whereas grades 2 and 3 indicated high-grade CCC group. We divided our patients into two groups as low-grade CCC and high-grade CCC and examined these two groups in terms of uric acid/HDL ratios. Group 1: Rentrop classification grade 0–1 (mean age, 63,9±9,9), Group 2: Rentrop classification grade 2–3 (mean age, 62,1±9,4).
<i>Results</i>	The baseline characteristics were similar in both groups. Uric acid/High density lipoprotein-cholesterol ratios and uric acid levels were higher in group 1 with poor collateral circulation [group 1; 0,21 (0,07–0,39) vs. group 2; 0,16 (0,08–0,31), group 1; 8,2 (3,4–10,4) vs. group 2; 5,85 (3,5–7,7), p<0,001, p<0,001 respectively].
<i>Conclusions</i>	We found that high Uric acid/High-density lipoprotein-cholesterol ratios and high uric acid levels are associated with poor collateral circulation.
<i>Keywords</i>	Uric acid; CTO; high-density lipoprotein cholesterol
<i>For citations</i>	Cihan Aydın, Nadir Emlek. The relationship between uric acid to high-density lipoprotein cholesterol ratio and collateral index in patients with chronic total occlusion. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(9):61–65. [Russian: Джихан Айдын, Надир Эмлек. Связь между соотношением концентрации мочевой кислоты к уровню холестерина липопротеинов высокой плотности и коллатеральным индексом у пациентов с хронической окклюзией. <i>Кардиология</i> . 2021;61(9):61–65]
<i>Corresponding author</i>	Cihan Aydın. E-mail: drcihanaydin@hotmail.com

Introduction

Chronic total occlusion (CTO) is defined as the complete obstruction of a coronary artery for more than three months. When a coronary artery is almost completely occluded, collateral vessels gradually open and begin to carry blood to the ischemic or infarcting myocardium. The coronary collateral circulation (CCC) may prevent the loss of ventricular function and the formation of a ventricular aneurysm by maintaining the blood flow in the ischemic area.

Although the mechanism of CCC formation is still unclear, vascular growth factors and blood cells, such as monocytes, neutrophils, lymphocytes, have an important role [1]. Serum uric acid (UA), which is the end product of purine metabolism, plays an important role in the development and progression of coronary artery disease (CAD) [2–5]. The metabolism of amino acids, acyl-carnitines, and purines significantly changes in patients with myocardial infarction compared to healthy individuals [6]. In a large cohort study with a 10-yr follow-

up period, it was found that in CAD, UA and xanthosine were increased and hypoxanthine and inosine were decreased in the major adverse cardiac and cerebrovascular event (MACCE) group compared to the non-MACCE group, without adjusting for other clinical factors [7]. In many epidemiologic studies, hyperuricemia was associated with an increased risk of coronary heart disease, heart failure, and fatal arrhythmias. Elevated UA predicted the progression coronary artery calcification [8–11] and elevated UA was associated with greater lipid content of coronary plaque in patients with acute coronary syndrome [12]. In addition, there are many factors such as age, gender, nutrition, medical treatment, that can change UA metabolism. However, in some epidemiological studies, increased UA was not associated with CAD [5, 13].

In previous meta-analyses of prospective studies, no significant association between hyperuricemia and CAD incidence or mortality in men was found, but there was an increased risk of CAD-related mortality in women [14]. In a re-

cent cross-sectional study, only a correlation was observed between hyperuricemia and CAD in female patients over 80 yrs old, but this was not observed in male patients [15]. In the current study, we investigated the relationship between hyperuricemia, the UA/high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ratio, and the coronary collateral index.

Material and methods

Study population

Angiography was performed on 3000 patients in our clinic between June 2018 and December 2021. Chronic total occlusion (CTO) was observed in 140 patients. Among these patients, after exclusion criteria, 124 patients with stable or unstable angina pectoris with CTO were consecutively included in this study. Patients with severe renal insufficiency (creatinine >2mg/dl), active infection, or malignancy were excluded from the study. The basic clinical characteristics of the patients were obtained by examining the database of our hospital.

Fasting blood samples were obtained from all patients during their hospitalization. Whole blood counts were performed with an automated whole blood analyzer, and biochemical values were measured with an automatic

device. Hypertension was defined as blood pressure above 140/90 mmHg or taking antihypertensive medication. Diabetes mellitus was defined as fasting plasma glucose level ≥ 7.0 mmol/l (126 mg/dl) or glycated hemoglobin A1c $\geq 6.5\%$ or using antidiabetic drugs. Hyperlipidemia was defined as being on lipid-lowering therapy or having a total cholesterol level above 220 mg/dl.

The study was performed according to the Helsinki declaration, and it was approved by the ethics committee of Tekirdağ Namık Kemal University Hospital.

Coronary Angiography

After obtaining informed consent, coronary angiography was performed using a standard Judkins' technique through the right femoral artery with standard projections. Coronary angiograms were interpreted by two independent cardiologists who were blinded to the patients' data. The presence of 50% or more stenosis in at least a main coronary artery was considered significant. Less than 50% stenosis in coronary arteries was considered non-critical. The CCC was evaluated according to the Rentrop classification as follows: grade 0, no discernible collaterals; grade 1, filling of the side branch via collateral vessels without visualization of the epicardial segment;

Table 1. Baseline characteristics of the groups

Variable	Group 1, n=47	Group 2, n=77	Total, n=124	p
Age, yrs	63.9±9.9	62.1±9.4	62.8±9.6	0.30*
Male	39 (83%)	63 (81.8%)	102 (82.3%)	0.87†
Female	8 (17%)	14 (18.2%)	22 (17.7%)	0.87†
Height, m	1.67±0.69	1.66±0.80	1.66±0.073	0.80*
Hyperlipidemia	33 (70.2%)	60 (77.9%)	93 (75%)	0.3†
Hypertension	28 (59.6%)	46 (59.7%)	74 (59.7%)	0.98†
Weight, kg	78.67±12.8	79.18±12.3	78.75±12	0.61*
Smoker	26 (55.3%)	36 (46.8%)	62 (50%)	0.35†
Diabetes mellitus	23 (48.9%)	26 (33.8%)	49 (39.5%)	0.09†
Body mass index, kg/m ²	28.1±4.04	28.7±4.85	28.4±4.3	0.65*
Vessel with CTO				
LAD	24 (51.1%)	48 (62.3%)	72 (58.1%)	0.42†
Cx	20 (42.6%)	24 (31.2%)	44 (35.5%)	0.42†
Rca	3 (6.4%)	5 (6.5%)	8 (6.5%)	0.42†
Pharmacological Treatment				
Beta blocker, %	37 (78.7%)	51 (66.2%)	88 (71%)	0.13†
Ca – channel blocker	4 (8.5%)	5 (6.5%)	9 (7.3%)	0.67†
ACE-I	27 (57.4%)	41 (53.2%)	68 (54.8%)	0.64†
Diuretic	5 (10.6%)	13 (16.9%)	18 (14.5%)	0.33†
Acetyl salicylic acid	27 (57.4%)	43 (55.8%)	70 (56.5%)	0.86†
Oral antidiabetic	9 (19.1%)	10 (13%)	19 (15.3%)	0.35†
Statin	29 (61.7%)	51 (66.2%)	80 (64.5%)	0.60†
Number of vessels with coronary artery disease				
One vessel	5 (10.6%)	15 (19.5%)	20 (16.1%)	0.41†
Two vessel	41 (87.2%)	60 (77.9%)	101 (81.5%)	0.41†
Three vessel	1 (2.1%)	2 (2.4%)	3 (2.4%)	0.41†

Data are mean±SD or value (percentage). *Student's t-test. †Chi square test. ACE-I, Angiotensin-converting enzyme inhibitors; CTO, chronic total occlusion; LAD, left anterior descending coronary artery; Cx, left circumflex coronary artery; Rca, right coronary artery.

Table 2. Laboratory parameters of the groups

Variable	Group 1, n=47	Group 2, n=77	Total, n=124	p
Glucose, mg/dl	115 (68-371)	103.5 (71-215)	121.46 (68-371)	0.07*
Hemoglobin, g/dl	13.9±1.27	13.8±1.44	13.5±1.45	0.88†
Creatinin, mg/dl	1 (0.75-1.3)	0.9 (0.6-1.7)	0.97 (0.3-2.4)	0.79*
Uric acid, mg/dl	8.2 (3.4-10.4)	5.85 (3.5-7.7)	6.48 (2.3-11)	<0.001*
Total cholesterol, mg/dl	187.76±40.2	196.63±46.4	190.71±48.9	0.42†
HDL-C, mg/dl	38 (21-87)	38 (20-46)	37 (18-87)	0.35*
LDL-C, mg/dl	118.55±36.8	128.47±39.6	123.77±35.9	0.13†
Triglycerides, mg/dl	158.42±86.5	157.58±67.8	151.9±80.1	0.64†
White blood cell count ×10 ³ /μl	7.93±2.31	7.75±1.74	8.1±2.27	0.13†
Neutrophil count ×10 ³ /μl	4.81±1.78	4.62±1.44	4.95±1.95	0.46†
Lymphocyte count (×10 ³ /μl)	2.16±0.9	2.27±0.7	2.19±0.89	0.92†
Monocyte count ×10 ³ /μl	0.57 (0.3-1.44)	0.59 (0.28-2)	0.64±0.29	0.97*
MVP, fl	8.45±1.14	8.25±1.24	8.23±1.12	0.10†
Platelet count ×10 ³ /μl	282.6±89.90	281.4±64.07	276.15±72	0.77†
RDW, %	15.6±1.47	15±1.16	15.2±1.41	0.37†
UA/HDL-C	0.21 (0.07-0.39)	0.16 (0.08-0.31)	0.18±0.77	<0.001*

Data are mean±SD or median (minimum-maximum). Group 1: Rentrop classification grade 0-1. Group 2: Rentrop classification grade 2-3.

* Mann-Whitney U test, † Student's t-test BUN, blood urea nitrogen; GFR, glomerular filtration rate; HDL, high density lipoprotein-cholesterol; MPV, mean platelet volume; LDL, low density lipoprotein-cholesterol, RDW, red cell distribution width; UA, uric acid; UA/HDL-C, uric acid/high density lipoprotein cholesterol ratio.

Table 3. Multivariate logistic regression analysis of variables related to CCC

Variable	Odds ratio	95% Confidence interval	P
UA/HDL-C	0.8	0.787-0.906	<0.001
Gender	1.1	0.382-3.669	0.77
Age	0.9	0.919-1.010	0.12

UA/HDL-C, uric acid/high-density lipoprotein-cholesterol ratio

grade 2, partial filling of the epicardial coronary artery; grade 3, complete filling of the epicardial coronary artery [10]. The patients were divided into two groups according to the Rentrop classification: Group 1 (grades 0 and 1) and Group 2 (grades 2 and 3).

Statistical analysis

Statistical analyses were performed with SPSS 22.0 statistical software (SPSS Inc, Chicago, IL). Continuous variables were expressed as mean±standard deviation (SD) or median (minimum-maximum). Categorical variables were expressed as a percentage and compared with chi-square or Fischer's exact tests. The normality of data distributions was evaluated with the Kolmogorov-Smirnov test. Independent samples t-tests were used for normally distributed, continuous data. Non-normally distributed were evaluated with the Mann-Whitney U test. Receiver-operating characteristic analyses (ROC) were used to detect the cutoff values of the UA/HDL-C ratio in the prediction of CCC. Multivariate logistic regression analysis was used to identify independent predictors of the degree

of the CCC. Correlation analysis between the UA/HDL-C ratio and the coronary collateral index was performed with the Spearman correlation test. P-values≤0.05 were considered statistically significant.

Results

Tables 1 and 2 summarize the baseline characteristics and laboratory values of the patients. The mean age of the 124 patients was 62.8±9.6 yrs; 82.3% were male. The height, body mass index, and weight of the patients in both groups were similar. The frequencies of hyperlipidemia, hypertension, diabetes mellitus, and smoking were also similar. Likewise, the vessel with CTO, the number of vessels with CAD, and medical treatments were similar.

Patients in group 1 had a lower ejection fraction than those in group 2 (44.4±11.2 vs. 52.3±11.5 p=0.04). The laboratory variables of the two groups were similar except for UA and the UA/HDL-C ratio, which were higher in group 1 [UA 8.2 (3.4-10.4) vs. 5.85 (3.5-7.7), p<0.001; UA/HDL-C 0.21 (0.07-0.39) vs. 0.16 (0.08-0.31), p<0.001]. The result of the ROC analysis for the UA/HDL-C ratio to predict a low degree of CCC was as follows: AUC 0.769; 95% confidence interval (CI) (0.682-0.856) with 70.2% sensitivity and 70.1% specificity (Figure 1). In the correlation analysis, a moderate negative correlation was found between the UA/HDL-C ratio and the coronary collateral index (r=-0.452, p<0.001). Multivariate logistic regression results were shown in Table 3. Age, gender and UA/HDL-C ratio were included to the analysis. As a result of multivariate logistic regression analysis, a high UA/HDL-C ratio was determined as an

independent predictor of poor CCC (odds ratio: 0.8; 95% CI (0.787–0.906), $p < 0.001$)

Discussion

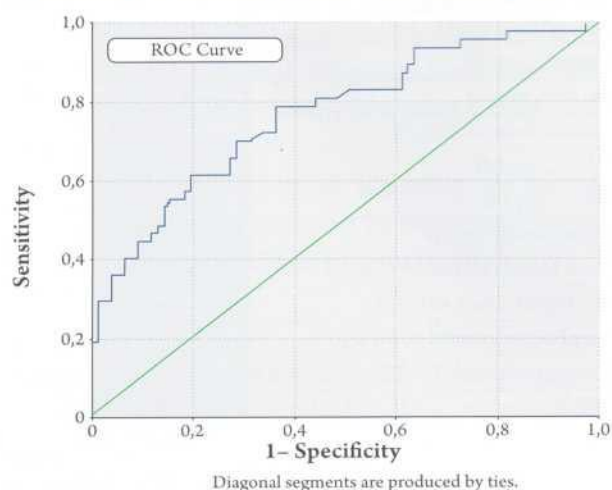
In this study, we examined the relationship between the coronary collateral index and UA and the UA/HDL-C ratio. In many previous studies, it has been observed that having UA above 7 mg/dl increases cardiovascular mortality in people aged 70 yrs and over. In previous studies, UA levels were elevated in patients with systemic hypertension and diabetes mellitus and with acute myocardial infarction [16]. High UA levels have been associated with a reduction of nitric oxide (NO), endothelial dysfunction, arterial stiffness, hypertension, insulin resistance, metabolic syndrome, and inflammation [17]. Furthermore, in previous studies, UA was associated with increased platelet adhesiveness, smooth muscle cell proliferation, and elevated coronary artery calcium [18]. However, the underlying mechanism has not been fully elucidated.

UA penetrates the cell membrane and damages the cell by effects such as oxidation and inflammation [19, 20]. Various studies have shown that hyperuricemia reduces the amount of NO released from the vascular endothelium [21, 22]. On the other hand, UA reduces NO bioavailability and inhibits cell migration and proliferation [20, 23]. High UA levels increase the production of reactive oxygen species, facilitate the activation of the renin-angiotensin system, and cause endothelial dysfunction [24]. UA increases the expression of pro-inflammatory cytokines such as C-reactive protein [25, 26], and thus it contributes to atherosclerosis. UA causes microvascular damage by acting directly on vascular smooth muscle and endothelium [27].

In another study, elevated UA levels were observed in patients with coronary artery ectasia [28]. Unlike other studies, we examined the relationship between UA levels and CCC in patients with CTO.

When the stenosis in the epicardial coronary arteries exceeds 80%, the pressure in the CCC increases, and these vessels are visible on the coronary angiogram [29, 30]. Many factors affect the formation of coronary collateral vessels. In addition to the classic cardiovascular risk factors, such as diabetes mellitus, hypertension, and dyslipidemia, endogenous mediators, including TGF- α or - β , NO, vascular endothelial growth factor, also play a role in the formation of the CCC. In addition, inflammatory cells such as monocytes, neutrophils, lymphocytes, and eosinophils, also play a role in the formation of the CCC [1]. According to Jiang et al. [31], a decrease in the percentage of eosinophils indicates severe myocardial damage. Eosinophils play a significant role in thrombosis in patients with acute coronary syndrome [31], and eosinophils play an important role in the initiation, generation, and maintenance of the CCC. This may explain why the number

Figure 1. ROC (Receiver operation characteristic) curve and AUC (Area under the curve) for UA/HDL-C ratio for predicting low coronary collateral circulation grade



Cut off: 0.18, AUC: 0.769, 95% CI: 0.682–0.856, $p < 0.001$, 70.2% sensitivity and 70.1% specificity.

of eosinophils was higher in the high-grade CCC group compared to the low-grade CCC group. In previous studies, high UA was found to be associated with CAD only in females aged ≥ 80 yrs. However, we did not observe any difference in terms of age and gender in the current study. This might be due to the small number of patients in our study. Various studies have shown the relationship between elevated low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and decreased HDL-C levels with cardiovascular diseases [32, 33]. The Atherogenic Index of Plasma (AIP) [$\log (\text{Triglyceride}/\text{HDL-C})$] is a strong marker for predicting the risk of atherosclerosis and coronary heart disease [34]. Similar to these studies, we found a relationship with high UA/HDL-C ratio and a low collateral index in this study.

Limitations

The most important limitation of our study is that it was conducted with a small group of patients at a single center. The findings may not be applicable to other demographic groups. Another issue is that some patients were taking antihypertensive therapy containing diuretics, which may affect their UA levels. Further large-scale and multi-center prospective studies are required to validate the findings of this study.

Conclusion

High UA and UA/HDL-C levels are associated with poor collateral circulation in patients with CTO. A high UA/HDL-C ratio is an important predictor of a poor CCC grade.

No conflict of interest is reported.

The article was received on 07/07/2021

REFERENCES

1. Hakimzadeh N, Verberne HJ, Siebes M, Piek JJ. The future of collateral artery research. *Current Cardiology Reviews*. 2014;10(1):73–86. DOI: 10.2174/1573403x113099990001
2. Galassi FM, Borghi C. A brief history of uric acid: From gout to cardiovascular risk factor. *European Journal of Internal Medicine*. 2015;26(5):373. DOI: 10.1016/j.ejim.2015.04.005
3. Chen J-H, Chuang S-Y, Chen H-J, Yeh W-T, Pan W-H. Serum uric acid level as an independent risk factor for all-cause, cardiovascular, and ischemic stroke mortality: A chinese cohort study. *Arthritis & Rheumatism*. 2009;61(2):225–32. DOI: 10.1002/art.24164
4. Feig DI, Kang D-H, Johnson RJ. Uric Acid and Cardiovascular Risk. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(17):1811–21. DOI: 10.1056/NEJMr0800885
5. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care & Research*. 2010;62(2):170–80. DOI: 10.1002/acr.20065
6. Lee J, Jung Y, Park JY, Lee S-H, Ryu DH, Hwang G-S. LC/MS-based polar metabolite profiling reveals gender differences in serum from patients with myocardial infarction. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2015; 115:475–86. DOI: 10.1016/j.jpba.2015.08.009
7. Jung S, Ahn E, Koh SB, Lee S-H, Hwang G-S. Purine metabolite-based machine learning models for risk prediction, prognosis, and diagnosis of coronary artery disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021; 139: 111621. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111621
8. Kim H, Kim S, Choi AR, Kim S, Choi HY, Kim HJ et al. Asymptomatic hyperuricemia is independently associated with coronary artery calcification in the absence of overt coronary artery disease: A single-center cross-sectional study. *Medicine*. 2017;96(14): e6565. DOI: 10.1097/MD.00000000000006565
9. Jun JE, Lee Y-B, Lee S-E, Ahn JY, Kim G, Jin S-M et al. Elevated serum uric acid predicts the development of moderate coronary artery calcification independent of conventional cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*. 2018; 272:233–9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.014
10. Grossman C, Shemesh J, Koren-Morag N, Bornstein G, Ben-Zvi I, Grossman E. Serum uric acid is associated with coronary artery calcification. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)*. 2014;16(6):424–8. DOI: 10.1111/jch.12313
11. Sakata K, Hashimoto T, Ueshima H, Okayama A, NIPPON DATA 80 Research Group. Absence of an association between serum uric acid and mortality from cardiovascular disease: NIPPON DATA 80, 1980–1994. *National Integrated Projects for Prospective Observation of Non-communicable Diseases and its Trend in the Aged. European Journal of Epidemiology*. 2001;17(5):461–8. DOI: 10.1023/a:1013735717961
12. Saito Y, Nakayama T, Sugimoto K, Fujimoto Y, Kobayashi Y. Relation of Lipid Content of Coronary Plaque to Level of Serum Uric Acid. *The American Journal of Cardiology*. 2015;116(9):1346–50. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.07.059
13. Wheeler JG, Juzwishin KDM, Eiriksdottir G, Gudnason V, Danesh J. Serum Uric Acid and Coronary Heart Disease in 9,458 Incident Cases and 155,084 Controls: Prospective Study and Meta-Analysis. *PLoS Medicine*. 2005;2(3):e76. DOI: 10.1371/journal.pmed.0020076
14. Sun Y, Zhang H, Tian W, Shi L, Chen L, Li J et al. Association between serum uric acid levels and coronary artery disease in different age and gender: a cross-sectional study. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2019;31(12):1783–90. DOI: 10.1007/s40520-019-01137-2
15. Many A, Hubel CA, Roberts JM. Hyperuricemia and xanthine oxidase in preeclampsia, revisited. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1996;174(1 Pt 1):288–91. DOI: 10.1016/s0002-9378(96)70410-6
16. Jang S, Jeong M, Song J, Park K-H, Sim D, Kim J-T. Clinical impact of serum uric acid in patients with acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(12): A239. DOI: 10.1016/S0735-1097(14)60239-4
17. Gagliardi ACM, Miname MH, Santos RD. Uric acid: A marker of increased cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2009;202(1):11–7. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.05.022
18. Ndrepepa G, Braun S, Haase H-U, Schulz S, Ranftl S, Hadamitzky M et al. Prognostic value of uric acid in patients with acute coronary syndromes. *The American Journal of Cardiology*. 2012;109(9):1260–5. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.12.018
19. Kato M, Hisatome I, Tomikura Y, Kotani K, Kinugawa T, Ogino K et al. Status of Endothelial Dependent Vasodilation in Patients with Hyperuricemia. *The American Journal of Cardiology*. 2005;96(11):1576–8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.07.068
20. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, Nakagawa T, Roncal C, Mu W et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney International*. 2005;67(5):1739–42. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00273.x
21. Farquharson CAJ, Butler R, Hill A, Belch JJE, Struthers AD. Allopurinol Improves Endothelial Dysfunction in Chronic Heart Failure. *Circulation*. 2002;106(2):221–6. DOI: 10.1161/01.CIR.0000022140.61460.1D
22. Jaramillo M, Naccache PH, Olivier M. Monosodium Urate Crystals Synergize with IFN- γ to Generate Macrophage Nitric Oxide: Involvement of Extracellular Signal-Regulated Kinase 1/2 and NF- κ B. *The Journal of Immunology*. 2004;172(9):5734–42. DOI: 10.4049/jimmunol.172.9.5734
23. Gersch C, Palii SP, Kim KM, Angerhofer A, Johnson RJ, Henderson GN. Inactivation of nitric oxide by uric acid. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*. 2008;27(8):967–78. DOI: 10.1080/15257770802257952
24. Johnson R, Rodrigueziturb B, Kang D, Feig D, Herreraacosta J. A unifying pathway for essential hypertension. *American Journal of Hypertension*. 2005;18(3):431–40. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2004.08.035
25. Kang D-H, Park S-K, Lee I-K, Johnson RJ. Uric Acid-Induced C-Reactive Protein Expression: Implication on Cell Proliferation and Nitric Oxide Production of Human Vascular Cells. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005;16(12):3553–62. DOI: 10.1681/ASN.2005050572
26. Yu M-A, Sánchez-Lozada LG, Johnson RJ, Kang D-H. Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction. *Journal of Hypertension*. 2010;28(6):1234–42. PMID: 20486275
27. Beck LH. Requiem for gouty nephropathy. *Kidney International*. 1986;30(2):280–7. DOI: 10.1038/ki.1986.179
28. George J, Carr E, Davies J, Belch JJE, Struthers A. High-Dose Allopurinol Improves Endothelial Function by Profoundly Reducing Vascular Oxidative Stress and Not by Lowering Uric Acid. *Circulation*. 2006;114(23):2508–16. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.651117
29. Rentrop K, Cohen M, Blanke H, Phillips RA. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *Journal of the American College of Cardiology*. 1985;5(3):587–92. DOI: 10.1016/S0735-1097(85)80380-6
30. Traupe T, Gloekler S, de Marchi SE, Werner GS, Seiler C. Assessment of the human coronary collateral circulation. *Circulation*. 2010;122(12):1210–20. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.930651
31. Jiang P, Wang D, Ren Y, Cai J, Chen B. Significance of eosinophil accumulation in the thrombus and decrease in peripheral blood in patients with acute coronary syndrome. *Coronary Artery Disease*. 2015;26(2):101–6. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000186
32. Nwagha UI, Ikekeazu EJ, Ejekie FE, Neboh EE, Maduka IC. Atherogenic index of plasma as useful predictor of cardiovascular risk among postmenopausal women in Enugu, Nigeria. *African Health Sciences*. 2010;10(3):248–52. PMID: 21327136
33. Igweh JC, Nwagha IU, Okaro JM. The effects of menopause on the serum lipid profile of normal females of South East Nigeria. *Nigerian Journal of Physiological Sciences*. 2005;20(1–2):48–53. PMID: 17220927
34. Kanthe P, Patil B, Bagali S, Deshpande A, Shaikh G, Aithala M et al. Atherogenic Index as a Predictor of Cardiovascular Risk among Women with Different Grades of Obesity. *International Journal of Collaborative Research on Internal Medicine and Public Health*. 2010;4(10):1767–74

Кузнецова Н.С.¹, Рабинович Р.М.², Мазур В.В.¹, Мазур Е.С.¹

¹ ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ» Минздрава РФ, Тверь, Россия

² ГБУЗ «Областная клиническая больница», Тверь, Россия

Трудности диагностики изолированного инфаркта миокарда правого желудочка

Описан случай изолированного инфаркта миокарда правого желудочка, возникшего вследствие проксимальной окклюзии правой коронарной артерии у пациента с левым типом кровоснабжения сердца. Особенностью случая является выявление у пациента признака Макконела, считающегося характерным для тромбоэмболии легочной артерии.

Ключевые слова	Изолированный инфаркт миокарда правого желудочка; проксимальная окклюзия правой коронарной артерии; признак Макконела
Для цитирования	Kuznetsova N.S., Rabinovich R.M., Mazur V.V., Mazur E.S. Diagnostic difficulties of isolated right ventricular myocardial infarction. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(9):66–70. [Russian: Кузнецова Н.С., Рабинович Р.М., Мазур В.В., Мазур Е.С. Трудности диагностики изолированного инфаркта миокарда правого желудочка. <i>Кардиология</i> . 2021;61(9):66–70]
Автор для переписки	Мазур Евгений Станиславович, E-mail: mazur-tver@mail.ru

Введение

Правая коронарная артерия (ПКА) питает кровью нижнюю стенку левого желудочка (ЛЖ) и свободную стенку правого, вследствие чего нижний инфаркт миокарда в 30–50% случаев сочетается с инфарктом миокарда правого желудочка (ИМПЖ) [1, 2]. Однако изолированный ИМПЖ встречается редко [3, 4], что затрудняет его своевременную диагностику и делает актуальным представление следующего клинического случая.

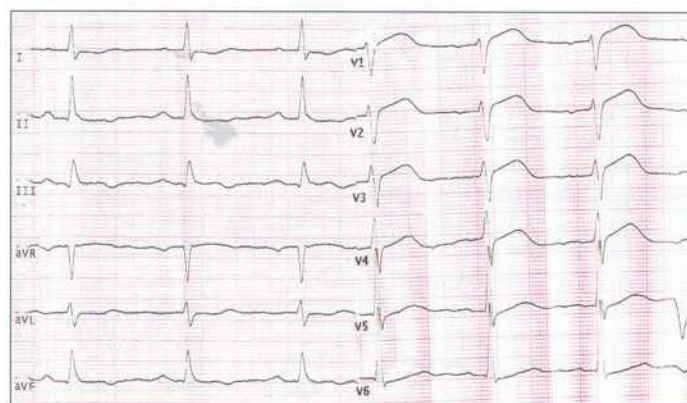
Клинический случай

У мужчины 57 лет с избыточной массой тела, многолетним стажем курения и медикаментозно контролируемой артериальной гипертензией в ночь на 14.12.2020 г. появились боли в эпигастрии с иррадиацией в плечевые суставы. Несмотря на прием спазмолитика боли волнообразно нарастали, что вынудило пациента через 12 часов после их появления вызвать бригаду скорой помощи. Объективно при первом медицинском контакте (14.12.2020 г., 12:25) дыхание везикулярное, 17 в мин, пульс ритмичный, 74 в мин, АД 160/90 мм рт. ст., пальпация живота безболезненная. На ЭКГ элевация сегмента ST до 2 мм в отведениях V₁ – V₃, элевация ST до 0,5 мм в отведении III, инверсия T в отведениях III и aVF (рис. 1).

Диагностирован передний инфаркт миокарда с подъемом ST, оказана неотложная помощь: сублингвально ингаляция нитроглицерина, внутрь ацетилсалициловая кислота 250 мг и клопидогрел 600 мг, внутривенно 4000 ЕД гепарина болюсом, далее инфузия со скоростью 1000 ЕД/ч. Тромболизис на догоспитальном этапе не проводился в связи с давностью симптомов более 12 часов и потенциальной возможностью выполнения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в течение 120 минут после первого контакта с пациентом.

На момент госпитализации в Региональный сосудистый центр ГБУЗ «Областная клиническая больница, г. Тверь» (14.12.2020 г., 13:44) сохранялись остаточные боли минимальной интенсивности в эпигастрии и верхних конечностях, пульс 74 в мин, АД 160/90 мм рт. ст. В связи с тем, что давность симптомов составляла более 12 часов, пациенту проведена «фокусная» эхокардиография (аппарат ALOCA Prosound C3) с целью исключения механических осложнений инфаркта миокарда и определен уровень высокочувствительного тропонина I с временем оборота теста (turnaround time) 17 минут. Механических осложнений и нарушения локальной сократимости ЛЖ не выявлено. Уровень высокочувствительного тропонина I, равный 0,007 нг/мл (URL – 0,017 нг/мл), практически исключал острое миокардиальное повреждение. Тем не менее исключить острый коронарный синдром не представлялось возможным, поэтому был установлен предварительный диагноз «Острый передний инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, Killip I, гипертоническая болезнь III стадии». Пациент госпитализирован

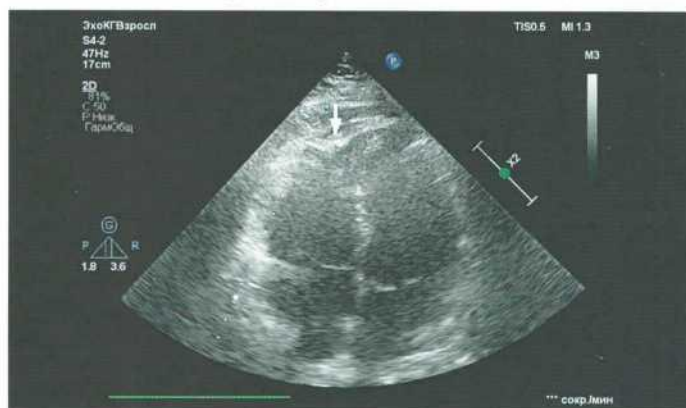
Рисунок 1. ЭКГ при первом медицинском контакте



в палату реанимации и интенсивной терапии (ПРИТ) в связи с занятостью рентген-операционной. Показаний к проведению тромболизиса не было, поскольку время от начала симптомов заболевания превышало 12 часов, а диагноз вызывал сомнения. Назначены двойная анти-тромбоцитарная терапия, инфузия нитроглицерина и гепарина.

В 15:35 выполнено трансторакальное эхокардиографическое исследование на аппарате экспертного уровня (Phillips CX-50). Нарушений локальной сократимости ЛЖ не было. Выявлено нарушение локальной сократимости нижней, боковой и передней стенок ПЖ, за исключением его верхушки и области выносящего тракта. Отмечался гиперкинез апикальной части ПЖ (признак Макконела, рис. 2). Систолическая функция ПЖ была умеренно

Рисунок 2. Эхокардиографическое исследование (четырёхкамерная позиция, систола)



Стрелка указывает на активное систолическое смещение апикального сегмента свободной стенки ПЖ (признак Макконела).

Рисунок 3. ЭКГ с отведениями от правой половины грудной клетки (V_1R-V_4R)

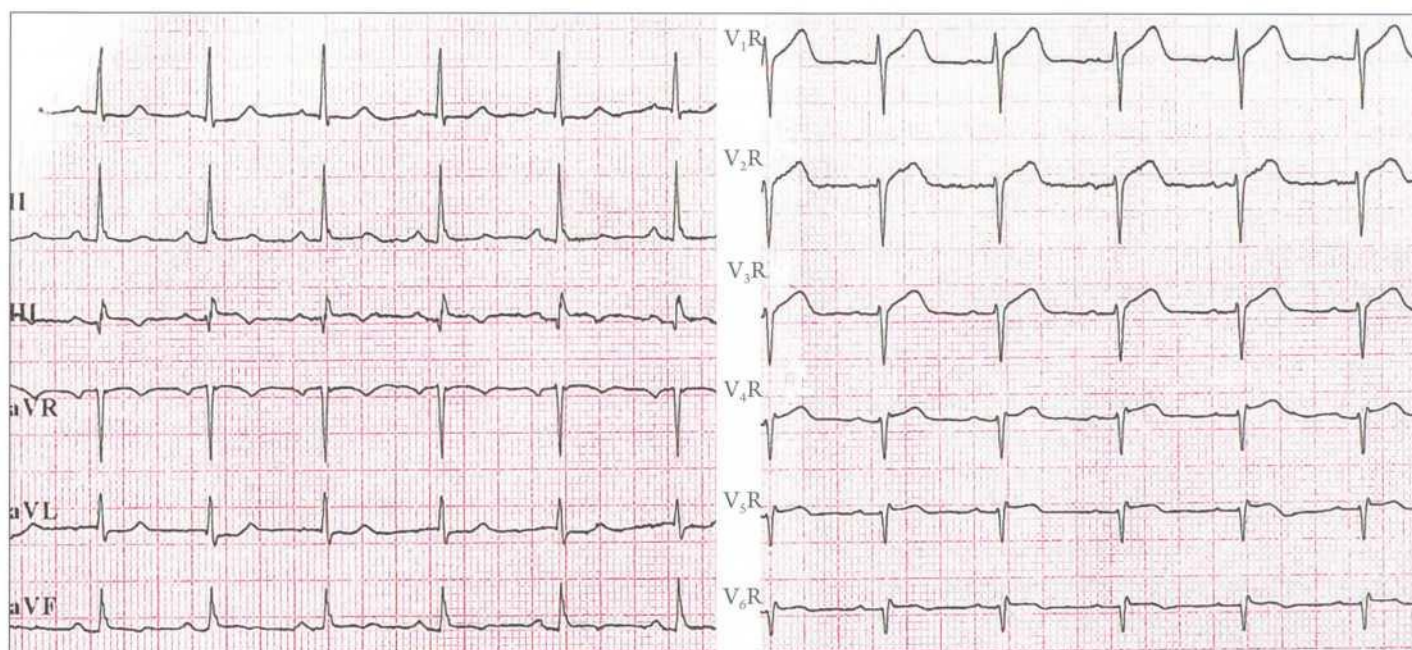
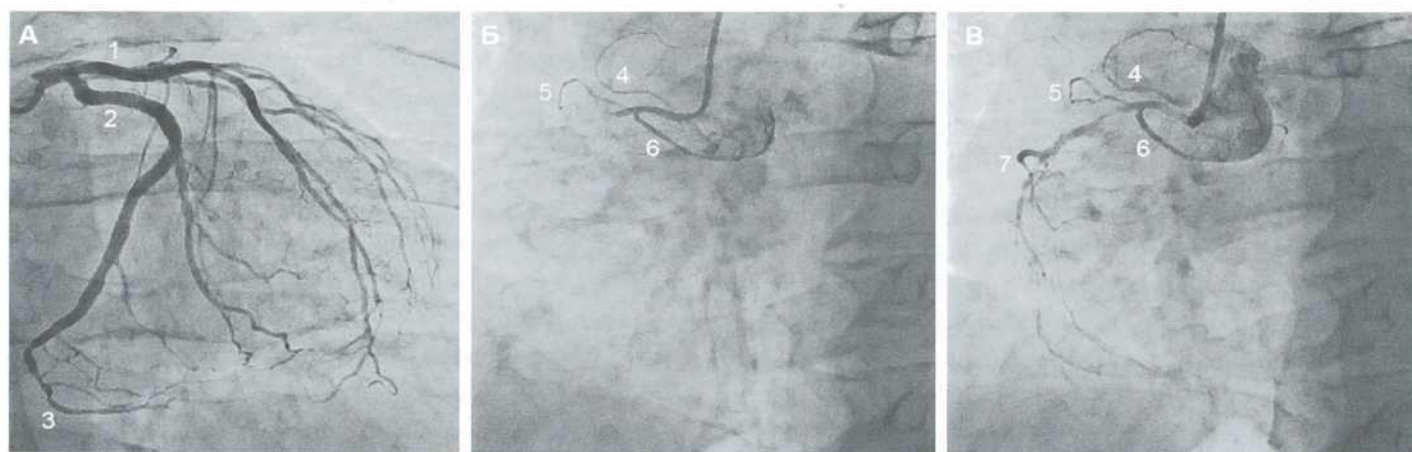


Рисунок 4. Коронарная ангиография



А — левая коронарная артерия, Б — правая коронарная артерия до ангиопластики, В — после ангиопластики.
1 — передняя межжелудочковая ветвь, 2 — огибающая ветвь, 3 — задняя межжелудочковая ветвь, 4 — синусная ветвь, 5 — предсердная ветвь, 6 — конусная ветвь, 7 — правожелудочковая ветвь.

Рисунок 5. ЭКГ с отведениями V_1R – V_4R на вторые сутки госпитализации

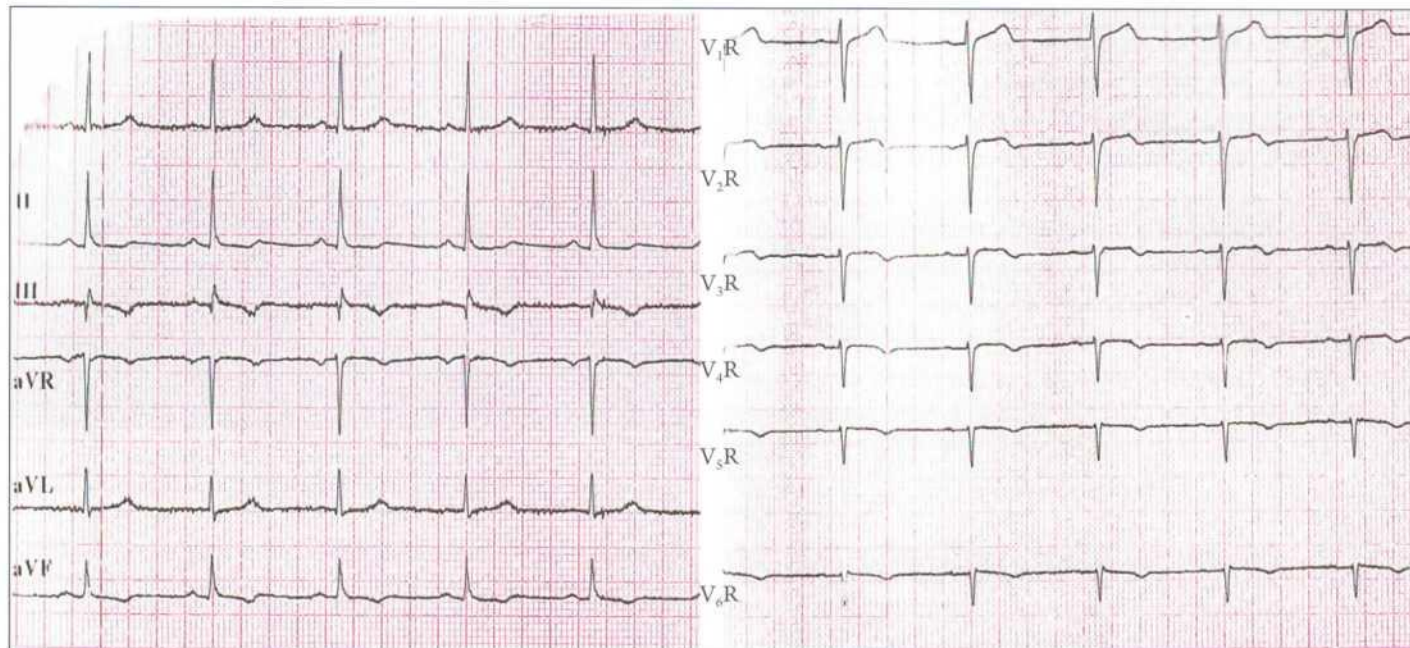
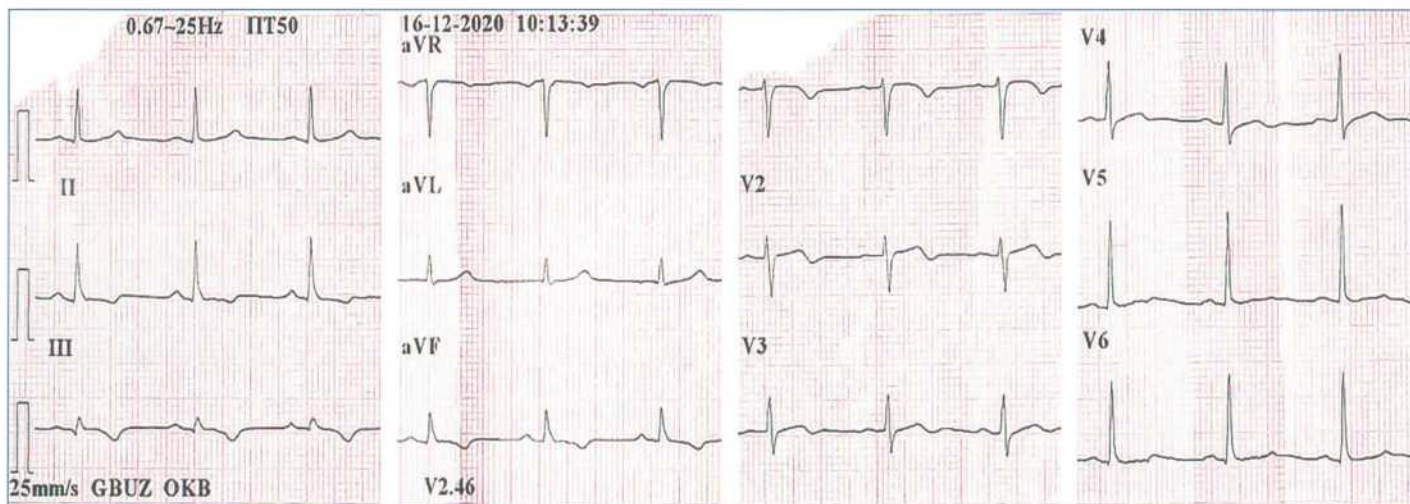


Рисунок 6. ЭКГ на третьи сутки госпитализации



снижена (экскурсия систолического смещения кольца трикуспидального клапана 13,5 мм), отмечалась дилатация его полости. Таким образом, эхокардиографическая картина соответствовала изолированному поражению правого желудочка.

Согласно рекомендациям Минздрава России «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы» [5], в связи с возникшим подозрением на изолированный ИМПЖ была зарегистрирована ЭКГ с отведениями от правой половины грудной клетки, в которых выявлен подъем сегмента ST (рис. 3). Концентрация тропонина I к этому времени выросла с 0,007 до 0,016 нг/мл, но не превысила значение 99-го перцентилля. С учетом полученных данных был диагностирован изолированный ИМПЖ.

В 18:00 проведена коронарная ангиография (рис. 4). Выявлен левый тип кровоснабжения сердца и окклюзия ПКА в проксимальном сегменте. Выполнена баллонная ангиопластика ПКА, стентирование не проводилось в связи с малым диаметром артерии (менее 2 мм).

В течение суток пациент находился в ПРИТ, где продолжалась инфузия гепарина и нитроглицерина. Внутрь были назначены ацетилсалициловая кислота 100 мг, клопидогрел 75 мг, омега-3 20 мг, аторвастатин 80 мг, бисопролол 2,5 мг и лозартан 100 мг 1 раз в сутки. Боли не рецидивировали, состояние оставалось стабильным, уровень тропонина I на вторые сутки заболевания возрос до 4,71 нг/мл. На ЭКГ в правых грудных отведениях и в отведениях от правой половины грудной клетки сегмент ST спустился к изолинии,

появилась инверсия зубца Т, зубец Q не сформировался (рис. 5 и 6).

На пятый день заболевания (18.12.2020 г.) при повторной эхокардиографии отмечена положительная динамика в виде уменьшения зоны нарушения локальной сократимости и нормализации сократительной функции, однако гипокинезия боковой стенки ПЖ и признак Макконела сохранились. В тот же день пациент в удовлетворительном состоянии выписан из отделения с заключительным клиническим диагнозом «I21.9. Острый трансмуральный инфаркт миокарда других локализаций: изолированный ИМПЖ с подъемом сегмента ST. Атеросклеротическая болезнь сердца. Операция: чрескожное коронарное вмешательство, реканализация и ангиопластика правой коронарной артерии. Гипертоническая болезнь III стадии, артериальная гипертензия 2-й степени, корригированная медикаментозно до нормотензии, гипертрофия ЛЖ, риск очень высокий. Дислипидемия».

Обсуждение

В данном случае причиной изолированного поражения ПЖ стала проксимальная окклюзия ПКА у пациента с левым типом кровоснабжения сердца. Представленные данные коронарографии свидетельствуют о том, что хорошо развитая левая коронарная артерия снабжает кровью не только весь миокард ЛЖ, но и апикальные отделы свободной стенки ПЖ, в то время как узкая ПКА несет кровь лишь к ее базальным и медиальным отделам (рис. 4). Точно такие же особенности коронарной анатомии и локализации окклюзии ПКА были выявлены у двух пациентов с изолированным ИМПЖ, описанных J. W. Woo с соавт. [6]. Причиной развития изолированного ИМПЖ может стать и окклюзия правожелудочковой ветви ПКА, как это было в случае, описанном S. Turkoglu с соавт. [7].

Изолированное поражение ПЖ создало серьезные диагностические трудности на догоспитальном и раннем госпитальном этапе, поскольку на ЭКГ не было признаков поражения нижней стенки ЛЖ, но были признаки поражения его передней стенки. Тем не менее заподозрить поражение ПЖ было возможно, поскольку на первой ЭКГ через 12 часов после начала заболевания сохранялись зубцы R в правых грудных отведениях, что не характерно для инфаркта передней локализации. Между тем подъем сегмента ST в правых грудных отведениях может отмечаться не только при переднем, но и при нижнем инфаркте с поражением ПЖ [8–10], а также при изолированном ИМПЖ [6, 7]. В этих случаях подъем сегмента ST в правых грудных отведениях отражает потенциал повреждения не передней части межжелудочковой перегородки, а свободной стенки ПЖ.

В качестве критерия диагностики ИМПЖ при нижнем инфаркте миокарда M. S. Koh с соавт. [8] предложили использовать сочетание подъема сегмента ST в отведении V₁ с депрессией ST в I отведении. Настоящее клиническое наблюдение (ЭКГ 1), как и наблюдение J. W. Woo с соавт. [6] свидетельствуют, что указанный ЭКГ признак может отмечаться не только при нижнем инфаркте миокарда с поражением ПЖ, но и при изолированном ИМПЖ.

Следует отметить еще одну особенность рассматриваемого случая, а именно наличие диагностически незначимого подъема сегмента ST в III отведении и стойко сохранявшейся инверсии зубца Т в III и aVF отведениях. Эти изменения можно было бы трактовать как признак небольшого, не выявляемого при эхокардиографическом исследовании поражения нижней стенки ЛЖ, если бы особенности коронарной анатомии не исключали такую возможность. Остается признать, что изменения в нижних отведениях, как и изменения в правых грудных отведениях, в данном случае отражают поражение миокарда ПЖ. Заметим, что небольшой подъем сегмента ST и инверсия зубца Т в III отведении нередко отмечается при тромбоэмболии легочной артерии и рассматривается в этом случае как признак ишемии миокарда ПЖ, вызванной его острой гемодинамической перегрузкой.

Таким образом, при тщательном анализе первой ЭКГ можно было заподозрить ИМПЖ и зарегистрировать дополнительные отведения от правой половины грудной клетки (V3–4R), что в данном случае было сделано только после выявления признаков поражения ПЖ при эхокардиографическом исследовании. Стоит отметить, что наряду с нарушением локальной сократимости миокарда ПЖ и умеренным снижением его систолической функции при эхокардиографическом исследовании был выявлен феномен Макконела, который до сих пор считается специфичным признаком тромбоэмболии легочной артерии, хотя при нижнем инфаркте миокарда с поражением ПЖ этот феномен встречается не реже, чем при острой гемодинамической перегрузке ПЖ [11, 12]. Настоящее клиническое наблюдение свидетельствует о том, что феномен Макконела может отмечаться и при изолированном ИМПЖ.

Следует отметить, что несмотря на достаточно обширную зону нарушений локальной сократимости уровень тропонинов через 15 часов после появления первых симптомов заболевания оставался в пределах нормальных значений и лишь на вторые сутки заболевания повысился до диагностически значимого уровня. По нашему мнению, значительную роль в отсутствии раннего повышения уровня тропонина выше порогового значения сыграли такие факторы, как незначительный объем поражения миокарда ПЖ и «естественное» течение инфаркта

миокарда до выполнения реваскуляризации, сопровождавшееся характерной кинетикой биомаркеров миокардиального повреждения.

Типичной особенностью поражения ПЖ при нижнем инфаркте миокарда считается острая правожелудочковая недостаточность, спровоцировать которую могут препараты, ограничивающие венозный возврат крови к сердцу. Однако в данном случае гемодинамика оставалась стабильной, несмотря на активное использование нитроглицерина. Заметим, что проявлений правожелудочковой недостаточности не отмечалось и в других клинических наблюдениях изолированного ИМПЖ [6, 7]. Возможно, в развитии гемодинамических расстройств при нижнем инфаркте миокарда с поражением ПЖ ведущую роль играет не поражение свободной стенки ПЖ, а поражение задней части межжелудочковой перегородки, входящей в зону кровоснабжения ПКА.

Таким образом, представленное клиническое наблюдение демонстрирует ряд объективных диагностических трудностей, которые могут возникнуть при изолированном поражении ПЖ. Во-первых, при изолированном ИМПЖ могут отсутствовать клинические признаки по-

ражения ПЖ, в частности, выраженное набухание шейных вен без венозного застоя в легких. Во-вторых, изменения на ЭКГ при изолированном ИМПЖ могут имитировать поражение передней стенки ЛЖ, которое не предполагает регистрации отведений от правой половины грудной клетки, позволяющих выявить прямые признаки ИМПЖ. В-третьих, при изолированном ИМПЖ может отмечаться признак Макконела, выявление которого способно полностью изменить диагностическую концепцию и стать основанием для направления пациента не на коронарную ангиографию, а на компьютерную ангиопульмонографию для выявления тромбоэмболии легочной артерии. Однако главной причиной диагностических трудностей, возникающих при изолированном ИМПЖ, следует считать недостаточную информированность врачей об этой патологии в связи с очень небольшим числом опубликованных клинических наблюдений изолированного ИМПЖ.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 03.03.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Akbalaeva B.A., Batyraliev T.A., Fetcer D.V., Sidorenko B.A. Ischemic Heart Disease: Focus on Acute Infarction of the Right Ventricular Myocardium. *Kardiologiya*. 2017;57(1):90–4. [Russian: Акбалаева Б.А., Батыралиев Т.А., Фетцер Д.В., Сидоренко В.А. Ишемическая болезнь сердца: фокус на острый инфаркт миокарда правого желудочка. *Кардиология*. 2017;57(1):90–4]
2. Glavatskikh K.Yu., Luk'yanova I.Yu. Features of the clinical course, of the diagnostic approach and of the treatment of the patients with the inferior wall myocardial infarction involving the right ventricle. Literature review. *Emergency medical care*. 2019;19(4):67–72. [Russian: Главатских К.Ю., Лукьянова И.Ю. Особенности клиники, диагностики и лечения нижнего инфаркта миокарда с поражением правого желудочка. Обзор литературы. *Скорая медицинская помощь*. 2019;19(4):67–72]. DOI: 10.24884/2072-6716-2018-19-4-67-72
3. Kinch JW, Ryan TJ. Right Ventricular Infarction. *New England Journal of Medicine*. 1994;330(17):1211–7. DOI: 10.1056/NEJM199404283301707
4. Abdrakhmanova A.I., Amirov N.B. Right ventricle myocardial infarction in medical practice. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2016;9(3):62–9. [Russian: Абдрахманова А.И., Амиров Н.Б. Инфаркт миокарда правого желудочка во врачебной практике. *Вестник современной клинической медицины*. 2016;9(3):62–9]. DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(3).62-69
5. Ministry of Health of Russian Federation. Acute myocardial infarction with ST segment elevation electrocardiogram. Clinical recommendations. Av. at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/157_4. 2020. [Russian: Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации. 2020 год. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/157_4]
6. Woo J, Kong W, Ambhore A, Rastogi S, Poh K, Loh P. Isolated right ventricle infarction. *Singapore Medical Journal*. 2019;60(3):124–9. DOI: 10.11622/smedj.2019026
7. Turkoglu S, Erden M, Ozdemir M. Isolated right ventricular infarction due to occlusion of the right ventricular branch in the absence of percutaneous coronary intervention. *Canadian Journal of Cardiology*. 2008;24(10):793–4. DOI: 10.1016/S0828-282X(08)70687-1
8. Koh MS, Lee JH, Jeong JW, Chung JY. Features of electrocardiogram in patients with stenosis of the proximal right coronary artery. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2017;32(2):277–85. DOI: 10.3904/kjim.2015.122
9. Taherinia A, Ahmadi K, Bahramian M, Khademhosseini P, Taleshi Z, Maghsoudi M et al. Diagnostic value of standard electrocardiogram in acute right ventricular myocardial infarction. *European Journal of Translational Myology*. 2019;29(2):130–5. DOI: 10.4081/ejtm.2019.8184
10. Nagam MR, Vinson DR, Levis J. ECG Diagnosis: Right Ventricular Myocardial Infarction. *The Permanente Journal*. 2017;21: 16–105. DOI: 10.7812/TPP/16-105
11. Casazza F, Bongarzone A, Capozzi A, Agostoni O. Regional right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism and right ventricular infarction. *European Journal of Echocardiography*. 2005;6(1):11–4. DOI: 10.1016/j.euje.2004.06.002
12. Mazur E.S., Mazur V.V., Rabinovich R.M., Myasnikov K.S. Right Ventricular Longitudinal Strain in Acute Pulmonary Embolism and Right Ventricular Myocardial Infarction in Patients with McConnell's Sign. *Kardiologiya*. 2020;60(7):20–7. [Russian: Мазур Е.С., Мазур В.В., Рабинович Р.М., Мясников К.С. Деформация миокарда при тромбоэмболии легочной артерии и инфаркте правого желудочка у больных с признаком Макконела. *Кардиология*. 2020;60(7):20–7]. DOI: 10.18087/cardio.2020.7.n1151

Балеева Л. В.¹, Галявич А. С.¹, Галеева З. М.¹, Галимзянова Л. А.², Сафина Э. Г.²

¹ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

² ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», Казань, Россия

ТЯЖЕЛАЯ ПРАВОЖЕЛУДОЧКОВАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Представлен клинический случай изолированной тяжелой правожелудочковой сердечной недостаточности в отсутствие данных, подтверждающих поражение миокарда по результатам магнитно-резонансной томографии сердца.

Ключевые слова Сердечная недостаточность; правый желудочек

Для цитирования Baleeva L. V., Galyavich A. S., Galeeva Z. M., Galimzyanova L. A., Safina E. G. Severe right ventricular heart failure. *Kardiologiia*. 2021;61(9):71–72. [Russian: Балеева Л. В., Галявич А. С., Галеева З. М., Галимзянова Л. А., Сафина Э. Г. Тяжелая правожелудочковая сердечная недостаточность. *Кардиология*. 2021;61(9):71–72]

Автор для переписки Балеева Лариса Васильевна. E-mail: larisabaleeva151@gmail.com

Наиболее частыми причинами выраженной правожелудочковой сердечной недостаточности (СН) служат поражения левых отделов сердца, легочная артериальная гипертензия, хронические обструктивные заболевания легких, хроническая тромбоэмболия легочной артерии – ЛА (более 90% случаев). На патологию собственно правого желудочка – ПЖ (инфаркт миокарда, миокардит, миопатия) приходится не более 5%. Независимо от этиологии правожелудочковая СН служит предиктором низкой выживаемости [1]. «Золотым стандартом» оценки функции и морфологии ПЖ является магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца [2].

Приводим клинический случай пациента с тяжелой правожелудочковой недостаточностью.

Пациент В., 45 лет, в 2000 г. был установлен диагноз семиномы средостения. Проведены 6 курсов химиотерапии и 2 курса лучевой терапии. Через несколько месяцев после окончания терапии появились одышка и тяжесть за грудиной. При обследовании был обнаружен выпот в полости перикарда и плевральной полости. В связи с нарастанием картины сдавливающего перикардита в 2003 г. была проведена фенестрация перикарда, после которой состояние пациента улучшилось. Ухудшение состояния наступило в сентябре 2019 г.: появилась одышка при небольшой физической нагрузке, отеки на ногах, увеличение объема живота, снижение массы тела. Проведено онкологическое обследование, при котором данных, подтверждающих рецидив семиномы, не получено. Диагноз: состояние после комбинированного лечения семиномы. Асцит. Плеврит. Состояние после фенестрации перикарда.

В связи со значительным ухудшением состояния 13.03.2020 г. пациент был госпитализирован в кардиологическое отделение. При поступлении предъявлял жалобы на одышку при минимальной физической нагрузке, частые эпизоды ночного ортопноэ, сухой кашель, дискомфорт за грудиной без связи с физической нагрузкой, сердцебиение, увеличение живота в объеме, отеки голеней, слабость, быструю утомляемость.

При осмотре состояние средней тяжести. Рост пациента 185 см, масса тела 70 кг. Набухание яремных вен. В легких дыхание везикулярное, число дыхательных движений 20 в минуту. Тоны сердца ритмичные. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 86 уд/мин. Артериальное давление 114/70 мм рт. ст. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см. Отеки голеней. Тест 6-минутной ходьбы 280 м. Общий анализ крови от 13.03.2020 г. без отклонений. Биохимический анализ крови от 13.03.2020 г.: гаммаглутамил-транспептидаза 103 ед/л (норма 11–50 ед/л), D-димер 1,14 мкг/мл (норма 0–0,5 мкг/мл), N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) 1915 пг/мл (норма 0–125 пг/мл).

ЭКГ от 13.03.2020 г.: ритм синусовый, ЧСС 92 уд/мин, электрическая ось сердца отклонена вправо (угол альфа +110°), признаки полной блокады правой ножки пучка Гиса (ПНПГ) и гипертрофии правого предсердия (рис. 1).

ЭхоКГ от 13.03.2020 г.: снижение сократимости ПЖ, легочная гипертензия средней степени (систолическое давление в ЛА 73 мм рт. ст.), уплотнение листков перикарда, расхождение листков перикарда в диастолу 0,8 см. Фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) 61%. Коллапсирование нижней полой вены менее 50%.

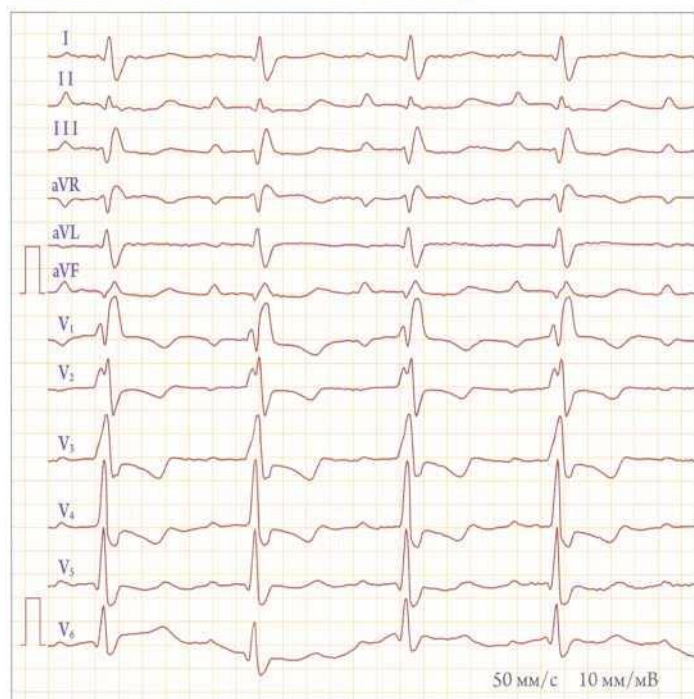
Компьютерная томография органов грудной клетки от 13.03.2020 г.: состояние после химио- и лучевой терапии образования переднего средостения, постлучевые изменения в сегментах I, III в обоих легких, незначительное количество жидкости в обеих плевральных полостях (рис. 2).

По результатам дуплексного сканирования вен нижних конечностей от 13.03.2020 г., данных, подтверждающих тромбоз, не выявлено.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости от 13.03.2020 г.: гепатомегалия, гепатоз, асцит (объем свободной жидкости свободная жидкость около 600 см³).

МРТ сердца с контрастированием от 16.03.2020 г.: конечный диастолический объем ЛЖ 117 мл (норма 115–198 мл), ФВ ЛЖ 56% (норма 58–75%), масса миокарда ЛЖ

Рисунок 1. Электрокардиограмма пациента В. при поступлении в стационар

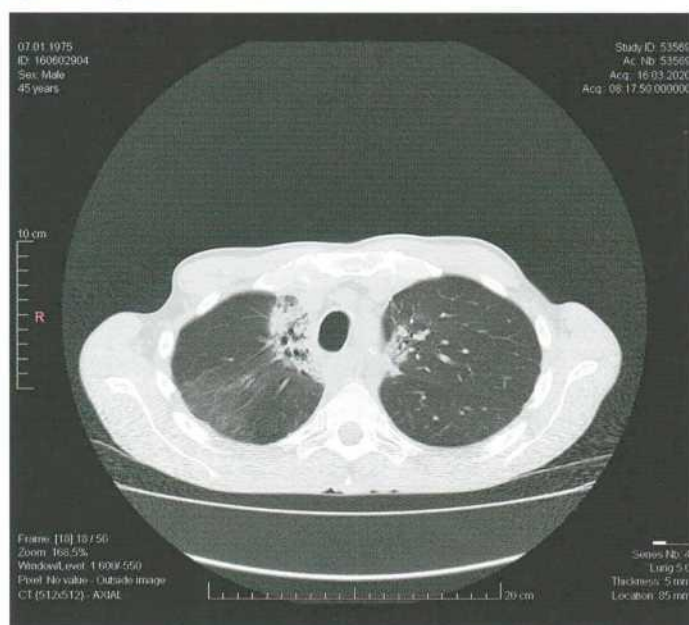


98 г (норма 108–184 г), конечный диастолический объем ПЖ 107 мл (норма 113–213 мл), ФВ ПЖ 26% (норма 53–78%). Нарушений локальной сократимости ЛЖ не выявлено. Признаков глобального отека миокарда ЛЖ не выявлено. Признаков отсроченного контрастирования миокарда ЛЖ нет. Листки перикарда дифференцируются нечетко, возможно, на фоне фиброзных изменений средостения. Миокард ПЖ гипертрофирован, фиброзных и воспалительных изменений нет. Заключение: снижение глобальной сократительной функции ПЖ на фоне умеренной диффузной гипокинезии его стенок.

На основании полученных данных пациенту В. был сформулирован следующий клинический диагноз: постлучевой фиброз средостения, пневмофиброз. Вторичная артериальная легочная гипертензия. Гипертрофия миокарда ПЖ. Блокада ПНПГ. Правожелудочковая СН, III функциональный класс. Умеренный гидроторакс, гидроперикард. Асцит.

Проведено лечение: торасемид 10 мг/сут, спиронолактон 75 мг/сут, силденафил 5 мг 3 раза в сутки. На фоне этой терапии за время пребывания в стационаре уменьшились одышка и отеки, увеличилась толерантность к физической нагрузке (тест с 6-минутной ходьбой составил 444 м при выписке из стационара), по данным ЭхоКГ наблюдалось небольшое снижение систолического артериального давления в ЛА

Рисунок 2. Данные компьютерной томографии органов грудной клетки пациента В.



до 68 мм рт.ст. Пациент был выписан 24.03.2020 г. с рекомендациями принимать торасемид, спиронолактон, силденафил.

С нашей точки зрения изолированная тяжелая правожелудочковая СН у данного пациента явилась следствием изменений легких и средостения.

Выводы

Приведенный нами случай представляет практический интерес с нескольких точек зрения.

1. Причиной выраженной сердечной недостаточности (с классическими проявлениями) оказалось существенное снижение сократимости миокарда правого желудочка из-за изменений легких и средостения.
2. Методом верификации диагноза явилась магнитно-резонансная томография сердца.
3. Проведенная несколько лет назад массивная химио- и лучевая терапия не привела к поражению собственно миокарда.
4. Лечение изолированной выраженной правожелудочковой недостаточности диуретиками, антагонистом минералокортикоидных рецепторов и ингибитором фосфодиэстеразы-5 обеспечило улучшение состояния пациента.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 18.05.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Padang R, Chandrashekar N, Indrabhinduwat M, Scott CG, Luis SA, Chandrasekaran K et al. Aetiology and outcomes of severe right ventricular dysfunction. *European Heart Journal*. 2020;41(12):1273–82. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa037
2. Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, Bozkurt B, Jacob M, Kapur NK et al. Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(20):e578–622. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000560

Подзолков В. П., Чиатурели М. Р., Минаев А. В., Голубев Е. П., Сергуладзе С. Ю.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Минздрава России, Москва

Одномоментная коррекция врожденного порока сердца, фибрилляции предсердий и ишемической болезни сердца у больной 62 лет

Длительное естественное течение врожденного порока сердца во взрослом возрасте зачастую приводит к развитию вторичных гемодинамических и функциональных нарушений. Первые клинические проявления в подобных случаях нередко связаны не с самим пороком, а с сопутствующей или вторичной патологией, возникающей в силу возраста. При наличии сопутствующей ишемической болезни сердца (ИБС) ведущими могут быть проявления стенокардии, которые маскируют проявления порока и затрудняют диагностику. Нередко в практике встречаются случаи отказа пациентов от операции в более молодом возрасте, что, как правило, связано с удовлетворительным состоянием и отсутствием жалоб. Тем не менее выжидательная тактика не всегда оправдана, так как со временем нарушения гемодинамики прогрессируют, могут возникать осложнения порока, с возрастом присоединяются поражения коронарных артерий, а для их коррекции требуется комплексный подход. В представленном клиническом примере рассмотрена возможность успешной одномоментной хирургической коррекции дефекта межпредсердной перегородки, недостаточности трикуспидального клапана, фибрилляции предсердий и ИБС у пациентки 62 лет.

Ключевые слова Врожденные пороки сердца у взрослых; дефект межпредсердной перегородки; фибрилляция предсердий; ишемическая болезнь сердца

Для цитирования Podzolkov V.P., Chiaureli M.R., Minaev A.V., Golubev E.P., Serguladze S.Yu. Simultaneous correction of congenital heart defect, atrial fibrillation and coronary artery disease in a 62-year-old patient. *Kardiologiya*. 2021;61(9):73–76. [Russian: Подзолков В.П., Чиатурели М.Р., Минаев А.В., Голубев Е.П., Сергуладзе С.Ю. Одномоментная коррекция врожденного порока сердца, фибрилляции предсердий и ишемической болезни сердца у больной 62 лет. *Кардиология*. 2021;61(9):73–76]

Автор для переписки Минаев Антон Владимирович. E-mail: avminae@bakulev.ru

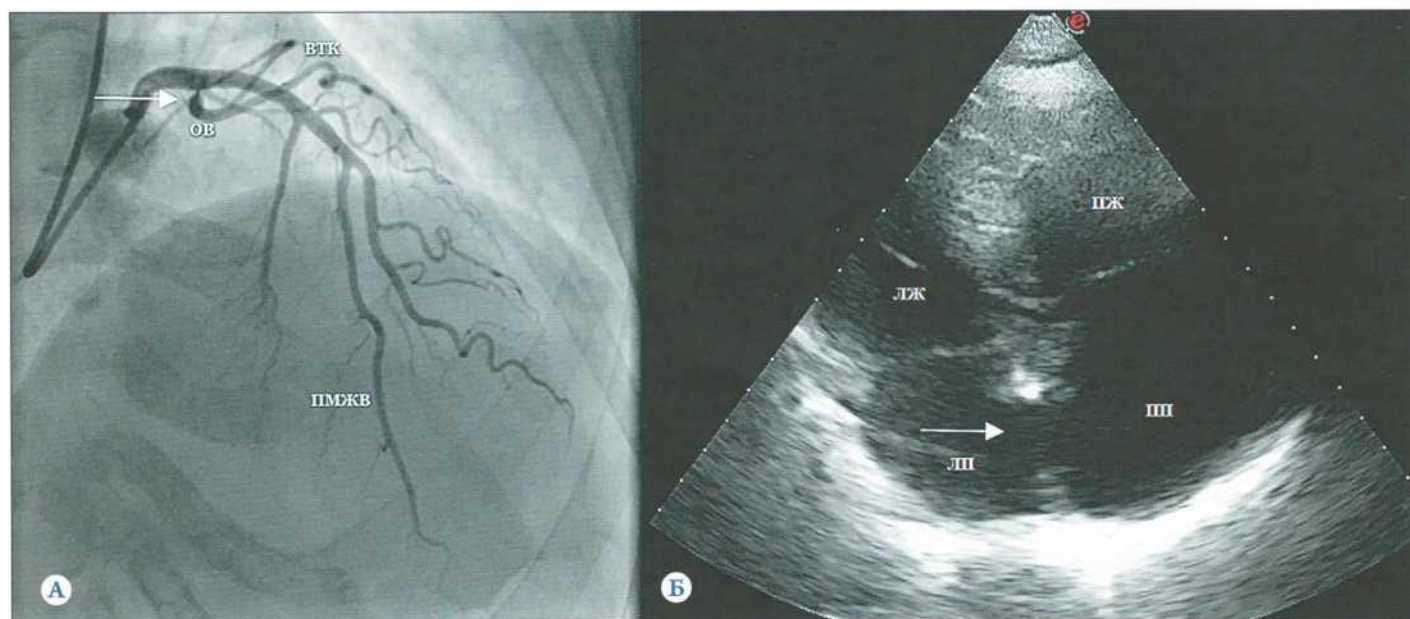
Случаи позднего выявления врожденного порока сердца занимают особое место в практике кардиолога и кардиохирурга. В первую очередь это связано с прогрессированием нарушений гемодинамики, которые отягощают клиническое состояние и требуют тщательной диагностики и выбора тактики лечения. Одним из самых частых врожденных пороков сердца (ВПС), диагностированных во взрослом возрасте, является дефект межпредсердной перегородки (ДМПП). Это иногда связано с длительным бессимптомным течением либо отказом родителей или самого пациента от операции в более ранние сроки. В свою очередь, самыми частыми осложнениями неоперированного ДМПП у взрослых больных являются нарушения ритма сердца (фибрилляция предсердий – ФП), легочная гипертензия, недостаточность трикуспидального клапана (ТК), сердечная недостаточность (СН). Нередко указанные пациенты имеют сопутствующие и коморбидные заболевания, частота которых может достигать до 50% [1]. Одним из них является ишемическая болезнь сердца (ИБС), частота развития которой значительно увеличивается после 60-летнего возраста. Исходная тяжесть состояния в таком случае обуславливает необходимость полноценной диагностики и предоперационной подготовки.

Цель

Представить случай успешной одномоментной коррекции врожденного порока сердца (ДМПП, недостаточность ТК), ФП и выполнения аортокоронарного шунтирования (АКШ) у пациентки 62 лет.

Больная П., 62 года, поступила в отделение хирургического лечения ВПС с жалобами на одышку и утомляемость при умеренной физической нагрузке, эпизоды сердцебиения, подъемы артериального давления (АД) до 170/90 мм рт. ст., боли в области сердца жгучего характера при подъеме на 2-й этаж, умеренную отечность голеней и стоп в вечернее время. Из анамнеза: о ВПС известно с молодого возраста, ДМПП выявлен во время плановой диспансеризации. От операции отказалась ввиду отсутствия жалоб. В течение последних 2 лет появились жалобы на сердцебиение, выявлена ФП (тахисистолическая форма, с эпизодами восстановления синусового ритма), по месту жительства были назначены варфарин и бисопролол. На момент поступления общее состояние средней тяжести. Рост 161 см, масса тела 75 кг, III функциональный класс (ФК) СН по NYHA. При аускультации выслушивался слабый систолический шум с эпицентром в 3-й точке. АД 145/82 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 94 уд./мин, число дыханий 19 в минуту. Печень выступала из-под края правой реберной дуги на 3 см.

Рисунок 1. Данные предоперационной диагностики



А – коронарограмма: определяется устьевой стеноз огибающей ветви (ОВ) левой коронарной артерии до 80% (обозначен стрелкой); Б – эхокардиограмма: определяется вторичный ДМПП (обозначен стрелкой), расширение правых отделов. ДМПП – дефект межпредсердной перегородки; ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь, ВТК – ветвь тупого края; ЛЖ – левый желудочек; ЛП – левое предсердие; ПЖ – правый желудочек; ПП – правое предсердие.

Отмечалась пастозность голеней и стоп. Протокол обследования включал электрокардиографию, суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ), рентгенографию органов грудной клетки, эхокардиографию (ЭхоКГ), ангиокардиографию, коронарографию. На ЭКГ были зарегистрированы ФП с частотой желудочковых сокращений 90 в минуту, блокада правой ножки пучка Гиса. По данным ЭхоКГ диагностированы вторичный ДМПП диаметром 18 мм с плохо выраженным нижним краем, дилатация правого предсердия (до 60 мм), правого желудочка, левого предсердия (до 53 мм), недостаточность ТК 3-й степени (окружность фиброзного кольца 40 мм), фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) 48%. Ангиографически было подтверждено наличие ДМПП, систолическое давление в легочной артерии составило 52 мм рт. ст., при коронарографии – устьевой стеноз огибающей ветви левой коронарной артерии (ОВ ЛКА) 80% (рис. 1).

При подготовке к операции больной был проведен курс медикаментозной терапии с целью купирования явлений хронической СН, стабилизации АД. Были применены следующие группы препаратов: бета-адреноблокаторы (соталол 80 мг/сут), антагонисты рецепторов ангиотензина II в комбинации с ингибитором неприлизина (валсартан + сакубитрил, стартовая доза 200 мг/сут), диуретики (торасемид + спиронолактон), кардиопротекторы (фосфокреатин 2 г/сут в течение 5 дней перед операцией, затем 2 г в контур аппарата искусственного кровообращения (ИК) сразу после восстановления сердечной деятельности), низкомолекулярные гепарины. Общая

длительность предоперационной подготовки составила 9 дней. В течение этого периода наблюдалось снижение массы тела пациентки с 75 кг до 71 кг, уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) при госпитализации составлял 321 пг/мл, перед операцией – 229 пг/мл. Купированы отеки нижних конечностей, достигнуты регресс одышки, нормализация размеров печени. После проведения консилиума с участием хирурга по ВПС, коронарного хирурга, аритмолога, анестезиолога с учетом компенсации состояния больной, наличия ВПС с плохо выраженным нижним краем ДМПП, недостаточности ТК, устьевого поражения ОВ ЛКА было принято решение об одномоментной хирургической коррекции. Предоперационный диагноз: ДМПП, недостаточность ТК 3-й степени, персистирующая форма ФП (тахисистолический вариант), ИБС: стенокардия напряжения II ФК, артериальная гипертония III стадии, 2-й степени, риск 4.

12.02.2020 была выполнена операция: ушивание ДМПП, пластика ТК по DeVega, циркулярная радиочастотная абляция (РЧА) устьев легочных вен, линейная РЧА кавотрикуспидальной перешейки правого предсердия, АКШ ОВ ЛКА. Интраоперационно отмечалось значительное увеличение размеров сердца за счет правых отделов. После стандартного подключения аппарата ИК в условиях параллельной нормотермической перфузии на работающем сердце была выполнена циркулярная антральная РЧА устьев правых и левых легочных вен общими блоками при помощи биполярного зажима-аблятора. Затем после пережатия аорты, вскрытия правого

предсердия (ПП) был подтвержден диагноз ДМПП, который был ушит двурядным обвивным швом, выполнена пластика ТК по DeVega. В условиях фармако-холодовой кардиopleгии выполнена РЧА кавотрикуспидального перешейка ПП с помощью биполярной ручки-аблятора. Аорта пережималась на 31 мин, в условиях параллельной перфузии выполнено АКШ огибающей артерии венозным кондуитом. Общая продолжительность ИК составила 115 мин.

Осуществлен перевод в отделение реанимации с кардиотонической поддержкой норэпинефрином в дозе 0,05 мг/кг/мин. Пациентка была экстубирована через 7 ч, послеоперационный период протекал без осложнений. Уровень BNP на 2-е сутки после операции составил 235 пг/мл, перед выпиской – 102 пг/мл. По данным контрольной ЭхоКГ, ФВ ЛЖ составляла 54%, регургитация на ТК отсутствовала. На ЭКГ синусовый ритм. Пациентка была выписана на 9-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии.

Больная обследована через 3 мес после операции: субъективно отмечает улучшение, состояние удовлетворительное, одышки, болей в области сердца, отеков нижних конечностей нет. По данным ЭхоКГ: ФВ ЛЖ 55%, сброса на межпредсердную перегородку нет, недостаточность ТК отсутствует. На ЭКГ регистрируется синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 60–70 уд/мин.

Современные методы диагностики позволяют увеличить число ВПС, которые могут быть скорректированы в детском возрасте. Вместе с тем встречаются случаи поздней диагностики и коррекции порока. В нашем наблюдении о наличии ДМПП было известно с молодого возраста, но в связи с отсутствием жалоб пациентка отказывалась от операции. Следует отметить, что ДМПП является самым частым ВПС, коррекция которого по той или иной причине выполняется во взрослом возрасте. Несмотря на возможность в некоторых случаях относительно благоприятного течения порока на первых декадах жизни, впоследствии длительное существование перегрузки объемом правых отделов сердца приводит к вторичным изменениям. Наиболее частые из них – развитие атриомегалии, наджелудочковые нарушения ритма, недостаточность атриовентрикулярных клапанов, легочная гипертензия [1, 2]. У взрослого пациента это увеличивает объем операции даже при таком «простом» пороке, как ДМПП.

Хирургическая коррекция ФП с успехом выполняется как в изолированном виде, так и в сочетании с другими процедурами. Одной из современных модификаций операции «Лабиринт» являются циркулярное радиочастотное воздействие вокруг области устьев легочных вен на работающем сердце и линейное воздействие в области кавотрикуспидального перешейка правого предсер-

дия уже на открытом сердце. В нашем наблюдении была применена подобная техника, преимуществами которой можно считать уменьшение длительности пережатия аорты и стойкий антиаритмический результат [3, 4]. Тем не менее, несмотря на устойчивый синусовый ритм, обязательным является назначение антиаритмических препаратов и антикоагулянтов минимум на 3 мес после операции, как и было рекомендовано больной при выписке.

По данным различных авторов, частота выполнения одномоментной коррекции ВПС и реваскуляризации миокарда у взрослых пациентов может достигать 3,5% [1, 5]. При этом могут быть рассмотрены как транскатетерная, так и открытая хирургическая методика. Следует отметить, что имплантация окклюдера возможна лишь при наличии всех краев единственного дефекта и отсутствия аневризматических изменений перегородки. При возможности выполнения транскатетерных процедур предпочтительными могут быть стентирование коронарных артерий как первый этап и последующее закрытие ДМПП при помощи окклюдера или одномоментная коррекция пороков [6, 7]. У пациентки, по данным коронарографии, наблюдался устьевой стеноз огибающей ветви; выполнение эндоваскулярного пособия в данном случае было связано с риском компрессии ствола левой коронарной артерии и сдавления а. intermedia в процессе стентирования. В связи с этим был выбран способ реваскуляризации миокарда путем выполнения АКШ. Таким образом, показанием к операции на открытом сердце послужила необходимость коррекции многих пороков, в частности закрытия ДМПП, коррекции недостаточности ТК, устранения нарушений ритма, выполнения АКШ.

Необходимо также подчеркнуть важность комплексной подготовки подобных пациентов к операции с ИК. Исходный тяжелый соматический статус, умеренное снижение ФВ ЛЖ, хроническая СН III ФК, нарушения ритма сердца, ИБС, артериальная гипертензия являются факторами риска. Это требует медикаментозной подготовки, которая должна быть начата как можно раньше и создаст хороший фон для выполнения операции. Коррекция признаков СН может включать применение блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, диуретиков, бета-адреноблокаторов [8]. Минимизировать риск развития послеоперационной СН позволяет применение фосфокреатина, обладающего кардиопротективным, метаболическим и мембраностабилизирующим свойствами. Данная схема была успешно применена в рассмотренном примере, что подтверждается гладким клиническим течением и динамикой уровня NT-proBNP после операции.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 20.04.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cui Y-C, Hao X-H, Huang F-J, Li J-H, Lai Y-Q, Zhou Q-W. Coronary Artery Bypass Grafting in Adults with Congenital Heart Disease. *Journal of Cardiac Surgery*. 2010;25(6):629–32. DOI: 10.1111/j.1540-8191.2010.01110.x
2. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NMS, de Haan F, Deanfield JE, Galie N et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *European Heart Journal*. 2010;31(23):2915–57. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq249
3. Khairy P, Van Hare GF, Balaji S, Berul CI, Cecchin F, Cohen MI et al. PACES/HRS Expert Consensus Statement on the Recognition and Management of Arrhythmias in Adult Congenital Heart Disease. *Heart Rhythm*. 2014;11(10):e102–65. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.05.009
4. Bokeria L.A., Golukhova E.Z., Gegechkori N.R., Dadasheva M.A., Chigogidze N.A., Sobolev A.V. et al. Features of arrhythmias in adult patients with interperitoneal septal defect and treatment methods. *Annals of Arrhythmology*. 2007;4(3):5–12. [Russian: Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Гегечкори Н.Р., Дадашева М.А., Чигогидзе Н.А., Соболев А.В. и др. Особенности аритмий у взрослых больных с дефектом межпредсердной перегородки и методы лечения. *Анналы аритмологии*. 2007;4(3):5–12]
5. Dreyfus GD, Corbi PJ, Chan KMJ, Bahrami T. Secondary Tricuspid Regurgitation or Dilatation: Which Should Be the Criteria for Surgical Repair? *The Annals of Thoracic Surgery*. 2005;79(1):127–32. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2004.06.057
6. Podzolkov V.P., Alekhan B.G., Chiaureli M.R., Merzlyakov V.Yu., Zelenikin M.M., Nejlukto A.A. et al. Surgical treatment of congenital heart disease combined with coronary artery disease. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2009;3:4–6. [Russian: Подзолков В.П., Алехан Б.Г., Чиаурели М.Р., Мерзляков В.Ю., Зеленикин М.М., Нежлукто А.А. и др. Хирургическое лечение врожденных пороков сердца в сочетании с ишемической болезнью сердца. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2009;3:4–6]
7. Ioseliani D.G., Koledinski A.G., Kovalchuk I.A., Abildinova A.Zh. Endovascular revascularization and closing of secondary atrial septal defect: simultaneously or separately? *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2013;5:72–6. [Russian: Иоселиани Д.Г., Колединский А.Г., Ковальчук И.А., Абильдинова А.Ж. Рентгенэндоваскулярная реваскуляризация миокарда и закрытие вторичного дефекта межпредсердной перегородки: одновременно или раздельно? *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2013;5:72–6]
8. Gallego P, Oliver JM. Medical therapy for heart failure in adult congenital heart disease: does it work? *Heart*. 2020;106(2):154–62. DOI: 10.1136/heartjnl-2019-314701

Эликвис®

апиксабан

Единственный ПОАК, который приводит к снижению рисков по трем показателям у пациентов с НФП^{1*}



21%

ИНСУЛЬТ / СИСТЕМНАЯ ЭМБОЛИЯ



31%

БОЛЬШОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ



11%

ОБЩАЯ СМЕРТНОСТЬ



«Исследование ARISTOTLE – одно из 12 жизненно важных исследований, оказавших наиболее значимое влияние на клиническую практику за последние 19 лет»²

Д-р Дж. Дрезен, главный редактор «Медицинского журнала Новой Англии»

ARISTOTLE
10 ЛЕТ ЗАЩИЩАЕМ ПАЦИЕНТОВ С НФП

Эликвис® (апиксабан) – ОАК №1 в мире
по количеству дней назначенного лечения пациентам** по показаниям НФП и ВТЭ***

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®. Торговое название: Эликвис®, МНН: апиксабан. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг апиксабана. Показания к применению: профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающийся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелой и умеренно выраженными митральными стенозом или искусственными клапанами сердца; лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбозом легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Противопоказания: повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавно перенесенный геморагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или внутримозговые или внутримозговые изменения сосудов. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (бендапартин и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию апиксабаном, или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера. Временный дефицит плазмы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Побочное действие: частыми нежелательными реакциями были кровотечения различных локализаций (носовые, желудочно-кишечные, ректальные, кровотечения из десен, гематурия, кровоизлияния

в ткани глазного яблока), кровоподтеки, носовое кровотечение и гематома, анемия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. Способ применения и дозы: препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести в воде, водной декстрозе, яблочном соке или поре и незамедлительно принять внутрь. В качестве альтернативы таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и незамедлительно ввести полученную суспензию через назogaстральный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или поре до 4 ч. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик: возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу апиксабана 2,5 мг два раза в сутки. Не принимавшим ранее антикоагулянты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, для достижения антикоагуляции возможно назначение по крайней мере 5 доз препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис, возможно применение нагрузочной дозы апиксабана 10 мг по крайней мере за 2 часа до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы). У пациентов с фибрилляцией предсердий нет необходимости прекращать терапию препаратом Эликвис® перед катетерной абляцией. У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбозом легочной артерии (ТЭЛА): по 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбозом легочной артерии (ТЭЛА): по 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. Отпускается по рецепту врача. Срок годности: 3 года. Регистрационное удостоверение: ЛП-002007, ЛП-001475. Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции по применению препарата Эликвис®.

* По сравнению с варфарином. ** Дни назначенного лечения рассчитаны на основе данных аналитической платформы IQVIA MIDAS по реализации препаратов за 6 месяцев, III квартал 2020 года. Стандартные единицы рассчитаны по рекомендованной суточной дозе ПОАК. Апиксабан 2 р/сут, дабигатран 2 р/сут, эдоксабан 1 р/сут, ривароксабан 1 р/сут. Дни назначенного лечения АВК основаны на стандартных единицах, рассчитанных на основе средней суточной дозы IQVIA MIDAS³. *** Показания учитывались при масштабировании объема

1. Granger CB, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // N Engl J Med. 2011 Sep 15; 365 (11): 981–992. 2. Special Publication from New England Journal of Medicine. Edward L. Pratt Research Library. URL: <https://prattlibrary.cchmc.org/content/special-publication-new-england-journal-medicine> (дата обращения – 22.12.2020). 3. IQVIA MIDAS Sales Data Q3 20 Self-In/Self-Out data. 4. IQVIA MIDAS Summary and Detailed Medical Data Q3 20. 5. NOAC recommended administration within 24-hour period (apixaban BID, dabigatran BID, edoxaban QD, rivaroxaban QD). ОАК – оральные антикоагулянты, НФП – неклапанная фибрилляция предсердий, ВТЭ – венозная тромбоэмболия, ПОАК – прямой оральные антикоагулянты, АВК – антагонист витамина К.



Служба Медицинской Информации: MedInfo.Russia@Pfizer.com

Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer на интернет-сайте www.pfizermedinfo.ru



ООО «Пфайзер Инновации»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С)
Тел.: +7 495 287 5000; факс: +7 495 287 5300
www.pfizer.com

PP-EU-RUS-1214 04.03.2021



ЕЩЁ 73% МАМИНЫХ ИСТОРИЙ КАК ВАЖНО ЭТО СОХРАНИТЬ!

Защищая то, что действительно имеет значение

По данным исследования COMPASS добавление Ксарелто® 2,5 мг 2 р/день к терапии АСК у пациентов с хронической ИБС способствует:

↓ **26%**

снижению риска сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта¹

↓ **23%**

снижению риска смерти от всех причин у пациентов с хронической ИБС¹

↓ **44%**

снижению риска инсульта¹

Благоприятный профиль безопасности без статистически значимого повышения частоты наиболее тяжелых кровотечений^{а, 1}



Ацетилсалициловая кислота
75–100 мг 1 раз/день



Ксарелто®
2,5 мг 2 раза/день

КСАРЕЛТО®. Международное непатентованное или группировочное наименование: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 2,50 мг ривароксабана микроинкапсулированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинационной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тенолопридином - клопидогрелом или тиклопидином. Профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактики острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий (ЗПА) в комбинационной терапии с ацетилсалициловой кислотой. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровотечение); заболевания печени, протекающие с коагулопатией, ведущей к клинически значимому риску кровотечения, в том числе цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность для пациентов данной возрастной группы не установлены); тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр < 15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, сопутствующая терапия какими-либо другими антиагрегантами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антиагрегантами (варфарин, апиксабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция), поскольку в состав данного лекарственного препарата входит лактоза. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной острой язве желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном или интракраниальном кровоизлиянии, при наличии известных аномалий сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах, при наличии бронхоэктазов или легочном кровотечении в анамнезе). При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови. При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин).

У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антитромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин) или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может быть связано с повышением риска скрытых или явных кровотечений из любых тканей и органов, которые могут привести к развитию постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечения может увеличиваться у пациентов с тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и тяжесть (включая возможный летальный исход) будут варьировать в зависимости от источника и степени или выраженности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или стенокардии. Наиболее частыми НЛР у пациентов, применявших препарат, являлись кровотечения. Также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровоизлияние в десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в области желудочно-кишечного тракта и в животе, диспепсия, тошнота, запор^б, диарея, рвота^б, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях^б, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию^б), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина крови, повышение концентрации мочевины крови)^б, лихорадка^б, периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), повышение активности печеночных трансаминаз, кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома.

^а Наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.
^б Наблюдались при лечении ВТЗ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет.
Регистрационный номер: ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 29.08.2019. **Производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

¹ По данным субанализа исследования COMPASS у пациентов со стабильным течением ИБС, в сравнении с монотерапией ацетилсалициловой кислотой.

² Фатальные, внутричерепные, кровотечения в жизненно важные органы. ИБС – ишемическая болезнь сердца.

1. Connolly S.J., Ezekowitz J.W., Bosch J. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2017; doi: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3.

PP-XAR-RU-0359-1

АО «БАЙЕР». 107113, Россия, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231 1200. www.pharma.bayer.ru

Ксарелто®
РИВАРОКСАБАН