

ISSN 0022-9040

ISSN 2412-5660 (Moskva. Online)

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

# КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



KARDIOLOGIJA

12'2018

Том 58

**ИМ с подъемом  
сегмента ST у пациентов  
со злокачественными  
новообразованиями**

**ИМПЛАНТАЦИЯ КАРДИОВЕРТЕРА-  
ДЕФИБРИЛЛЯТОРА У ДЕТЕЙ  
С СИНДРОМОМ УДЛИНЕННОГО  
ИНТЕРВАЛА QT**

**РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ МИОКАРДА  
ПРИ ИЗОЛИРОВАННОМ  
ПОРАЖЕНИИ ПЕРЕДНЕЙ  
НИСХОДЯЩЕЙ АРТЕРИИ  
ПРИ СТАБИЛЬНОЙ ФОРМЕ ИБС**

**СИМПТОМ ОДЫШКИ  
ПРИ НАКЛОНЕ ТУЛОВИЩА  
ВПЕРЕД: ПРОГНОЗ  
У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ**

**ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ:  
КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА  
И ИСХОДЫ**

**МАТЕМАТИЧЕСКОЕ  
МОДЕЛИРОВАНИЕ  
НЕИНВАЗИВНОЙ ОЦЕНКИ  
ФРАКЦИОННОГО КРОВОТОКА  
У ПАЦИЕНТОВ С ИБС**



*Качество – постоянный принцип компании KRKA.<sup>4</sup>  
Вальсакор – валсартан, которому можно доверять!<sup>1,2</sup>*



валсартан  
80, 160, 320 мг №30  
80, 160 мг №90



валсартан/ГХТ  
80/12,5, 160/12,5, 160/25 мг №30  
80/12,5, 160/12,5 мг №90



- Валсартаны Группы компаний KRKA не содержат примесь NDMA\* и остаются доступными на рынке без каких-либо ограничений<sup>1,2</sup>
- Субстанция, используемая в валсартанах компании KRKA производится по собственной технологии<sup>3</sup>
- В клинических исследованиях препаратов валсартана компании KRKA приняло участие более 5 000 пациентов<sup>4\*\*</sup>

\* NDMA – нитрозодиметиламин

\*\* Исследования, не являющиеся обязательными для государственной регистрации лекарственных препаратов

Источники информации: 1. Государственный реестр лекарственных средств МЗ РФ [www.grls.rosminzdrav.ru](http://www.grls.rosminzdrav.ru). 2. Электронный сервис Росздравнадзора по поиску изъятий из обращения лекарственных средств [www.roszdravnadzor.ru/services/Issearch](http://www.roszdravnadzor.ru/services/Issearch). 3. Электронный сервис ВОИС по поиску информации о выданных патентах на изобретения <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. 4. Data on file, Krka, d. d., Novo mesto, Slovenia, 2018.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»  
125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1  
Тел.: (495) 981 1095, факс: (495) 981 1091. E-mail: [info.ru@krka.biz](mailto:info.ru@krka.biz)

[www.krka.ru](http://www.krka.ru)





# КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

## KARDIOLOGIJA

M O N T H L Y J O U R N A L

## 12'2018

## Том 58

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., Савина Н. М., Явелов И. С.

### ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Общество специалистов  
по сердечной недостаточности»

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. Л.  
тел.: +7 495 7652428  
E-mail: kochetkova@ossn.ru

### ИНДЕКСЫ РОСПЕЧАТИ

Для индивидуальных подписчиков – 71440  
Для предприятий и организаций – 71441

Главный редактор – Беленков Юрий Никитич (Москва)  
Заместитель главного редактора – Арутюнов Григорий Павлович (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)        | Дупляков Д. В. (Самара)         | Розенштраух Л. В. (Москва)        |
| Алехин М. Н. (Москва)       | Задонченко В. С. (Москва)       | Руда М. Я. (Москва)               |
| Анкер Штефан (Германия)     | Затейщиков Д. А. (Москва)       | Соколов Е. И. (Москва)            |
| Ардашев А. В. (Москва)      | Капелько В. И. (Москва)         | Сеферович Петар (Сербия)          |
| Аронов Д. М. (Москва)       | Карпов Ю. А. (Москва)           | Ситникова М. Ю. (Санкт-Петербург) |
| Батыралиев Т. А. (Киргизия) | Кобалава Ж. Д. (Москва)         | Скибицкий В. В. (Краснодар)       |
| Бойцов С. А. (Москва)       | Козиолова Н. А. (Пермь)         | Тарловская Е. И. (Н. Новгород)    |
| Васюк Ю. А. (Москва)        | Лопатин Ю. М. (Волгоград)       | Филиппатос Герасимос (Греция)     |
| Галевич А. С. (Казань)      | Мамедов М. Н. (Москва)          | Фомин И. В. (Н. Новгород)         |
| Гарганеева А. А. (Томск)    | Марцевич С. Ю. (Москва)         | Чесникова А. И. (Ростов-на-Дону)  |
| Гендлин Г. Е. (Москва)      | Недогода С. В. (Волгоград)      | Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)    |
| Гиляревский С. Р. (Москва)  | Оганов Р. Г. (Москва)           | 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)         |
| Грацианский Н. А. (Москва)  | Панченко Е. П. (Москва)         | ČEŠKA Richard (Чехия)             |
| Гуревич М. А. (Москва)      | Перепеч Н. Б. (Санкт-Петербург) | Ma Chang-Sheng (Китай)            |
| Деев А. Д. (Москва)         | Першуков И. В. (Воронеж)        | C. Michael Valentine (США)        |
| Довгалецкий П. Я. (Саратов) | Погосова Н. В. (Москва)         | Samuel Lévy (Франция)             |
| Драпкина О. М. (Москва)     | Покровский А. В. (Москва)       |                                   |

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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 18.12.2018. Тираж 5 000 экз.

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

© ООО «Общество специалистов по сердечной недостаточности»

# KARDIOLOGIJA

MONTHLY JOURNAL

## КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

## 12'2018

## vol. 58

The journal "KARDIOLOGIJA" provides information and publishing support the Ministry of Health,  
Russian Society of Cardiology and the Moscow International Forum of Cardiology

The journal "KARDIOLOGIJA"  
founded in 1961 year Scientific  
peer-reviewed medical journal

The Journal is in the List of the leading  
scientific journals and publications  
of the Supreme Examination Board  
The journal "KARDIOLOGIJA"

is cited and indexed: Web of Science и Scopus

Founder of the magazine

Regional Public Organization  
promotion of scientific  
and medical literature "Cardiomag"

Mass media registration certificate:  
ПИИ № ФС77-26694, date 22.12.2006

### EDITORIAL OFFICE

121087, Russia, Moscow,

Beregovoy proezd, 5-2-215,

tel.: +7 495 7652428

(mob.) +7 926 2038202

E-mail: kruglova-cardio@mail.ru,

Web-сайт: lib.ossn.ru

Head of the Editorial office: Kruglova I. M.

Scientific editors:

Laykichev A. A., Savina N. M., Yavelov I. S.

### PUBLISHER

Russian Heart Failure Society

Managing Editor: Chaikovskiy M. E.

Address for correspondence:

121087, Russia, Moscow,

Beregovoy proezd, 5-2-215,

Catalog PRESSA ROSSII:

71440 – Personal, 71441 – Corporate

Editor in Chief of journal – Belenkov Yu. N. (Moscow)

Deputy Editor – Arutyunov G. P. (Moscow)

Deputy Editor – Mareev V. Yu. (Moscow)

Deputy Editor – Sidorenko B. A. (Moscow)

Responsible secretarial – Liakishev A. A. (Moscow)

Responsible secretarial – Rylova A. K. (Moscow)

### EDITORIAL BOARD

Ageev F. T. (Moscow)

Alekhin M. N. (Moscow)

Anker Stefan (Germany)

Ardashev A. V. (Moscow)

Aronov D. M. (Moscow)

Batyrallyev T. A. (Kyrgyzstan)

Boytsov S. A. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Galyavich A. S. (Kazan)

Garganeeva A. A. (Tomsk)

Gendlin G. E. (Moscow)

Gilyarevsky S. R. (Moscow)

Glezer M. G. (Moscow)

Golitsyn S. P. (Moscow)

Gratsiansky N. A. (Moscow)

Gurevich M. A. (Moscow)

Deev A. D. (Moscow)

Dovgalevsky P. Ya. (Saratov)

Drapkina O. M. (Moscow)

Duplyakov D. V. (Samara)

Zadionchenko V. S. (Moscow)

Zateyschikov D. A. (Moscow)

Kapelko V. I. (Moscow)

Karpov Yu. A. (Moscow)

Kobalava Zh. D. (Moscow)

Koziova N. A. (Perm)

Lopatin Yu. M. (Volgograd)

Mamedov M. N. (Moscow)

Martsevich S. J. (Moscow)

Nedogoda S. V. (Volgograd)

Oganov R. G. (Moscow)

Orlova Ia. A. (Moscow)

Paleev N. R. (Moscow)

Panchenko E. P. (Moscow)

Perepech N. B. (S-Petersburg)

Pershukov I. V. (Voronezh)

Pogosova N. V. (Moscow)

Pokrovsky A. V. (Moscow)

Rozenshtaukh L. V. (Moscow)

Ruda M. Ya. (Moscow)

Sokolov E. I. (Moscow)

Seferovich Petar (Serbia)

Sytnikova M. Yu. (S-Petersburg)

Skibitsky V. V. (Krasnodar)

Tarlovskaya E. I. (N-Novgorod)

Filippatos Gerasimos (Greece)

Fomin I. V. (N-Novgorod)

Chesnikova A. I. (Rostov-na-Donu)

Shlyakhto E. V. (S-Petersburg)

Yavelov I. S. (Moscow)

Albert Waldo (USA)

Cappato Riccardo (Italy)

ČEŠKA Richard (Czech Republic)

Ma Chang-Sheng (China)

C. Michael Valentine (USA)

Samuel Lévy (French)

### EDITORIAL COUNCIL

Adamyan K. G. (Armenia)

Azizov V. A. (Azerbaijan)

Atkov O. Yu. (Moscow)

Belov Y. V. (Moscow)

Dzhusipov A. K. (Kazakhstan)

Iosseliani D. G. (Moscow)

Karpov R. S. (Tomsk)

Kovalenko V. N. (Ukraine)

Kurbanov R. D. (Uzbekistan)

Popovich M. I. (Moldova)

Savina N. M. (Moscow)

Tereshchenko S. N. (Moscow)

Chazov E. I. (Moscow)

Shalaev S. V. (Moscow)

Russian Sitation Index (SCIENCE INDEX): Impact-factor (RCI-2013) 0,883

Complete versions of all issues are published: [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

The opinion expressed in the Russian Heart Journal are those of the authors,  
and do not necessary reflect those of the Russian Heart Failure Society or Editorial Board.

Publisher is not responsible for the information contained in the Advertising.

Printed in PC PRINTEX.

Periodicity – 12 issues per year.

Circulation – 5 000 copies.

Reprint is possible only with permission of publishing house.

© ООО «Общество специалистов по сердечной недостаточности»



# Содержание

## ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

Лубоятникова Е. С., Киселев А. Р., Комарова М. В.,  
Родионова В. А., Капп Е. В., Дупляков Д. В.  
Инфаркт миокарда с подъемом сегмента  
ST у пациентов со злокачественными  
новообразованиями

Эрлих А. Д. от имени участников  
регистров РЕКОРД  
Изменения в лечении пациентов с острым  
коронарным синдромом без подъема  
сегмента ST в клинической практике  
за последние несколько лет (данные  
серии российских регистров РЕКОРД)

Мансурова Д. А., Каражанова Л. К.  
Независимые предикторы сердечно-  
сосудистых осложнений у пациентов  
с острым коронарным синдромом  
после чрескожного коронарного  
вмешательства на госпитальном этапе

## ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Ваккосов К. М., Кочергин Н. А.,  
Козырин К. А., Ганюков В. И.  
Биодеградируемый сосудистый каркас  
и малоинвазивная реваскуляризация  
миокарда при изолированном поражении  
передней нисходящей артерии:  
результаты 12-месячного наблюдения

## ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Ларина В. Н., Барт Б. Я., Чукаева И. И.,  
Карпенко Д. Г., Захарова М. И., Кульбачинская О. М.  
Одышка при наклоне вперед:  
связь с эхокардиографическими параметрами  
и клиническими исходами у пациентов  
пожилого возраста с хронической  
сердечной недостаточностью

## АТЕРОСКЛЕРОЗ

Тмоян Н. А., Афанасьева О. И.,  
Клесарева Е. А., Афанасьева М. И.,  
Разова О. А., Ежов М. В., Покровский С. Н.  
Связь липопропротеида(а), фенотипов апобелка(а)  
и аутоантител против липопропротеида(а)  
со стенозирующим атеросклерозом  
артерий нижних конечностей

# Contents

## ACUTE CORONARY SYNDROME

5 Luboyatnikova E. S., Kiselev A. R., Komarova M. V.,  
Rodionova V. A., Kapp E. V., Duplyakov D. V.  
ST-Elevation Myocardial  
Infarction in Patients  
With Malignancies

13 Erlikh A. D. on Behalf of Participants  
of the RECORD Registers  
Changes of Treatment of Patients  
With Non-ST Elevation Acute Coronary  
Syndrome in Clinical Practice During  
Recent Several Years (Data From a Series  
of the Russian RECORD Registries)

22 Mansurova J. A., Karazhanova L. K.  
Independent Predictors of Adverse  
Cardiovascular Events in Patients  
With Acute Coronary Syndrome  
After Percutaneous Coronary  
Intervention During Hospitalization

## ISCHEMIC HEART DISEASE

30 Vakkosov K. M., Kochergin N. A.,  
Kozyrin K. A., Ganjukov V. I.  
Bioresorbable Vascular Scaffold  
Compared With Minimally Invasive  
Bypass Surgery for the Left Anterior  
Descending Coronary Artery Disease:  
12-Month Follow up

## CHRONIC HEART FAILURE

36 Larina V. N., Bart B. Y., Chukaeva I. I.,  
Karpenko D. G., Zacharova M. I., Kulbachinskaya O. M.  
Bendopnea: Association  
With Echocardiographic  
Features and Clinical Outcomes  
in Elderly Patients With Chronic  
Heart Failure

## ATHEROSCLEROSIS

45 Tmoyan N. A., Afanasieva O. I.,  
Klesareva E. A., Afanasieva M. I.,  
Razova O. A., Ezhov M. V., Pokrovsky S. N.  
The Association of Lipoprotein(a),  
Apolipoprotein(a) Phenotypes and  
Autoantibodies to Lipoprotein(a)  
With Lower Extremity Artery Disease

# Содержание

## АРИТМИИ СЕРДЦА

Ильдарова Р. А., Школьников М. А., Термосесов С. А.  
Имплантация кардиовертеров-дефибрилляторов  
у детей с синдромом удлиненного интервала QT:  
оценка показаний, эффективности  
и безопасности на основе 10-летнего опыта

## ЛЕГОЧНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Кузнецов М. Р., Решетов И. В., Орлов Б. Б.,  
Хотинский А. А., Атаян А. А., Щедрина М. А.  
Предикторы развития хронической  
тромбоэмболической легочной гипертензии

## ЭНДОКАРДИТ

Моисеев В. С., Кобалава Ж. Д.,  
Писарюк А. С., Мильто А. С., Котова Е. О.,  
Караулова Ю. Л., Кахкцян П. В., Чукалин А. С.,  
Балацкий А. В., Сафарова А. Ф., Рачина С. А.,  
Мерай И. А., Поваляев Н. М.  
Инфекционный эндокардит: клиническая  
характеристика и исходы (7-летний опыт  
многопрофильной городской больницы)

## ПРАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ ПРИЛОЖЕНИЕ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКИХ ВРАЧЕЙ

### ЛЕКЦИЯ

Бокерия Л. А., Неминуший Н. М., Постол А. С.  
Имплантируемые кардиовертеры-  
дефибрилляторы – основное звено  
в современной концепции профилактики  
внезапной сердечной смерти: проблемы  
и перспективы развития метода

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЕМИНАРЫ

Гогниева Д. Г., Сыркин А. Л., Василевский Ю. В.,  
Симаков С. С., Мелерзанов А. В., Fuyou Liang,  
Ломоносова А. А., Быкова А. А.,  
Ел Манаа Х. Э., Копылов Ф. Ю.  
Неинвазивная оценка фракционного резерва  
коронарного кровотока с применением  
методики математического моделирования  
у пациентов с ишемической болезнью сердца

Царева Н. А., Авдеев С. Н.  
Новая тактика лечения  
легочной гипертензии: переключение  
на более эффективную терапию

# Contents

## CARDIAC ARRHYTHMIAS

52 Ildarova R. A., Shkolnikova M. A., Termosesov S. A.  
Implantation of Cardioverter-Defibrillator  
in Children With Long-QT Syndrome:  
Assessment of Indications, Efficacy,  
and Safety Based on 10-Year Experience

## PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

60 Kuznetsov M. R., Reshetov I. V., Orlov B. B.,  
Khotinsky A. A., Atayan A. A., Shchedrina M. A.  
Predictors of Chronic  
Thromboembolic

## ENDOCARDITIS

66 Moiseev V. S., Kobalava Z. D.,  
Pisaryuk A. S., Milto A. S., Kotova E. O.,  
Karaulova Y. L., Kahktsyan P. V., Chukalin A. S.,  
Balatskiy A. V., Safarova A. F., Ratchina S. A.,  
Merai I. A., Povalyaev N. M.  
Infective Endocarditis in Moscow General  
Hospital: Clinical Characteristics and Outcomes  
(Single-Center 7 Years' Experience)

## PRACTICAL CARDIOLOGY SUPPLEMENT FOR PRACTISING PHYSICIANS

### LECTURE

76 Bokeria L. A., Neminushchiy N. M., Postol A. S.  
Implantable Cardioverter-Defibrillators  
are the Main Link in the Modern Concept  
of Sudden Cardiac Death Prevention.  
Problems and Prospects  
of the Development of the Method

## CLINICAL SEMINARS

85 Gognieva D. G., Syrkin A. L., Vassilevski Yu. V.,  
Simakov S. S., Melerzanov A. V., Fuyou Liang,  
Lomonosova A. A., Bykova A. A.,  
El Manaa H. E., Kopylov Ph. Yu.  
Noninvasive Assessment  
of Fractional Flow Reserve  
Using Mathematical Modeling  
of Coronary Flow

93 Tsareva N. A., Avdeev S. N.  
New Tactics for the Treatment  
of Pulmonary Hypertension:  
Switching to a More Effective Therapy

Лубоятникова Е. С.<sup>1</sup>, Киселев А. Р.<sup>2</sup>, Комарова М. В.<sup>1,3</sup>, Родионова В. А.<sup>4</sup>, Капп Е. В.<sup>4</sup>, Дупляков Д. В.<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет им. акад. С. П. Королева», Самара, Россия

<sup>4</sup> ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара, Россия

<sup>5</sup> ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер» Минздрава России, Самара, Россия

## ИНФАРКТ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

Ключевые слова: инфаркт миокарда, злокачественные заболевания, чрескожное коронарное вмешательство.

Ссылка для цитирования: Лубоятникова Е. С., Киселев А. Р., Комарова М. В., Родионова В. А.,

Капп Е. В., Дупляков Д. В. Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов

со злокачественными новообразованиями. Кардиология. 2018;58(12):5–12.

### РЕЗЮМЕ

Острый инфаркт миокарда (ИМ) – наиболее грозное осложнение ишемической болезни сердца, развивается у 2–4% пациентов с различными злокачественными новообразованиями. Цель исследования. Изучить особенности течения ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) у пациентов со злокачественными новообразованиями, а также их влияние на краткосрочный прогноз. Материалы и методы. В период с 01.01.15 по 01.01.17 были госпитализированы 45 пациентов с ИМпST (1-я группа), имевших в анамнезе онкологическое заболевание (58% мужчин, средний возраст 69,1±11,6 года). Для изучения особенностей ведения пациентов с ИМпST, имевших онкологические заболевания, был проведен подбор пар пациентов, сопоставимых по полу и возрасту в соотношении 1:2 среди пациентов с ИМпST без онкологических заболеваний, и 2-ю группу составили 90 пациентов (58% мужчин, средний возраст 68,2±11,8 года). Результаты. Пациенты обеих групп не различались по основным факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, за исключением более частого поражения периферических артерий у онкологических пациентов (22,2% против 5,6% во 2-й группе; p=0,025). На момент поступления пациенты обеих групп также не различались по клиническим характеристикам, однако у пациентов с онкологическими заболеваниями в анамнезе оказались достоверно ниже, чем в группе пациентов с ИМпST без онкологических заболеваний, концентрация гемоглобина (115,56±23,07 г/л против 133,70±16,45 г/л; p<0,001), уровень эритроцитов (3,95±0,66×10<sup>12</sup>/л против 5,57±0,72×10<sup>12</sup>/л; p<0,001), тромбоцитов (93±3,97×10<sup>9</sup>/л против 186±18,3×10<sup>9</sup>/л; p<0,001), общего холестерина (4,12±2,17 ммоль/л против 6,24±2,56 ммоль/л; p<0,001). Различия по антитромбоцитарной терапии отмечались только на догоспитальном этапе, на котором ацетилсалициловая кислота применялась у 48,9% пациентов с онкологическими заболеваниями против 77,8% во 2-й группе (p=0,044). Клопидогрел и тикагрелор также достоверно реже назначались пациентам с онкологическими заболеваниями. Частота проведения тромболитической терапии и чрескожных коронарных вмешательств не различалась, у пациентов с онкологическими заболеваниями не выявлено особенностей поражения коронарного русла. Исследуемые группы достоверно различались по частоте назначения статинов (68,9% против 77,8%; p=0,021) и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (55,6% против 82,2%; p=0,008). У пациентов обеих групп не различалась частота развития осложнений в виде кровотечений, отека легких, кардиогенного шока, использования внутриаортальной баллонной контрпульсации, временной электрокардиостимуляции. Однако у пациентов с онкологическими заболеваниями чаще возникали желудочковые тахикардии (15,6% против 2,2% во 2-й группе; p=0,007). Единственным предиктором их возникновения в модели множественной логистической регрессии оказалось наличие онкологического заболевания (отношение шансов 8,11 при 95% доверительном интервале от 1,11 до 40,83; p=0,011). Госпитальная летальность пациентов обеих групп составила 4,4%. Заключение. Частота выполнения реваскуляризации миокарда у пациентов с ИМпST и злокачественными новообразованиями и пациентов с ИМпST в общей популяции сопоставима. Несмотря на одинаковую госпитальную летальность, выявленные особенности течения ИМпST у пациентов со злокачественными новообразованиями могут влиять на ранний и отдаленный прогноз. Подтверждение данной гипотезы требует проведения спланированных проспективных исследований.

Luboyatnikova E. S.<sup>1</sup>, Kiselev A. R.<sup>2</sup>, Komarova M. V.<sup>1,3</sup>, Rodionova V. A.<sup>4</sup>, Kapp E. V.<sup>4</sup>, Duplyakov D. V.<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> Samara State Medical University, Samara, Russia

<sup>2</sup> Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia

<sup>3</sup> Samara National Research University named after S. P. Korolev, Samara, Russia

<sup>4</sup> Samara Regional Clinical Oncology Dispensary, Samara, Russia

<sup>5</sup> Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara, Russia



# ST-ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION IN PATIENTS WITH MALIGNANCIES

Keywords: myocardial infarction; cancer; percutaneous coronary intervention.

For citation: Luboyatnikova E. S., Kiselev A. R., Komarova M. V., Rodionova V. A., Kapp E. V., Duplyakov D. V. ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients With Malignancies. *Kardiologiya*. 2018;58(12):5–12.

## SUMMARY

Acute myocardial infarction (MI), the most severe complication of coronary artery disease, develops in 2–4% of patients with various malignancies. *Purpose:* to explore the specific properties of ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) course in patients with cancer and its effect on short-term outcome. *Materials and methods.* We included in this study 45 patients with STEMI and history of cancer hospitalized in the period from 01.01.2015 to 01.01.2017 (group I; 58% men, mean age  $69.07 \pm 11.60$  years). In the comparison group (group II) we selected 90 age and gender matched persons (58% men, mean age  $68.16 \pm 11.75$  years) from patients with STEMI without oncological diseases. *Results.* There were no differences between groups in main risk factors of cardiovascular diseases, except greater proportion of patients with damage of peripheral arteries in group 1 (22.2% compared with 5.6% in group 2,  $p=0.025$ ). There were also no differences between groups in clinical characteristics at admission. However values of the following parameters were significantly lower in group I: concentration of hemoglobin ( $115.56 \pm 23.07$  vs.  $133.70 \pm 16.45$  g/l in group 2,  $p<0.001$ ), red blood cell count ( $3.95 \pm 0.66 \times 10^{12}$ /l vs.  $5.57 \pm 0.72 \times 10^{12}$ /l in group 2,  $p<0.001$ ), platelets ( $93 \pm 0.97 \times 10^9$ /l vs  $186 \pm 18.3 \times 10^9$ /l in group 2,  $p<0.001$ ), total cholesterol ( $4.12 \pm 2.17$  vs.  $6.24 \pm 2.56$  mmol/L in group 2,  $p<0.001$ ). There were differences in the frequency of use of antiplatelet drugs: at prehospital stage acetylsalicylic acid was given to 48.9% and 77.8% of patients in groups 1 and 2, respectively ( $p=0.044$ ); clopidogrel and ticagrelor were also significantly more rarely used in group 1. There was no difference in use of thrombolysis and percutaneous coronary interventions (4.4 and 53.3% vs 5.6 and 56.6% in groups 1 and 2, respectively). In group 2 greater portion of patients was given statins (68.9 vs. 77.8%,  $p=0.021$ ) and angiotensin-converting enzyme inhibitors (55.6 vs. 82.2%,  $p=0.008$ ). In-hospital mortality was the same in both groups (4.4%). Occurrence of complications (bleeding, pulmonary edema, cardiogenic shock), and frequency of use of intra-aortic balloon counterpulsation, temporary cardiac pacing were similar. However in group 1 greater portion of patients had ventricular tachyarrhythmias (15.6 vs 2.2% in group 2,  $p=0.007$ ); the presence of cancer was the only independent predictor of their emergence in multiple logistic regression (OR 8.11 [1.11–40.83],  $p=0.011$ ). *Conclusions.* Rates of application of myocardial reperfusion in STEMI patients with and without history of cancer were the same. Despite similar hospital mortality revealed peculiarities of STEMI course could affect long-term outcomes. Confirmation of this hypothesis requires planned prospective studies.

Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания – две лидирующие причины смерти в современном мире [1]. Вместе с тем изменившиеся подходы к ведению больных с данными заболеваниями привели к значительному увеличению продолжительности жизни, а также улучшению прогноза у таких больных [2]. В настоящее время в практике как кардиологов, так и онкологов ежедневно встречаются пациенты, имеющие сочетание обоих заболеваний.

Острый инфаркт миокарда (ИМ) – наиболее грозное осложнение ишемической болезни сердца, развивается у 2–4% пациентов с различными злокачественными новообразованиями [3]. Исследований, посвященных ведению ИМ у пациентов со злокачественными заболеваниями, крайне мало [4–7]. Поэтому ведение таких пациентов осуществляется по традиционным клиническим рекомендациям, но с учетом не только данных доказательной медицины, а и собственного опыта [8, 9]. Известно, что у пациентов с онкологическими заболеваниями в структуре ИМ доля ИМ без подъема сегмента ST составляет до 85% [4]. При этом пациенты с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпСТ) имеют существенно более высокий риск развития осложнений в период нахождения в стационаре. Несмотря на худший прогноз, пациенты с ИМ, имеющие онкологические

заболевания, реже получают препараты с доказанным эффектом, а также подвергаются реперфузии и реваскуляризации [4].

Цель исследования – изучить особенности течения ИМпСТ у пациентов со злокачественными новообразованиями, а также их влияние на краткосрочный прогноз.

## Материалы и методы

Ретроспективно проанализированы данные пациентов с ИМпСТ, включенных в госпитальный регистр острого коронарного синдрома ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер» за период с 01.01.15 по 01.01.17.

За указанный период были госпитализированы 45 пациентов с ИМпСТ (1-я группа), имевших в анамнезе онкологическое заболевание (58% мужчин, средний возраст  $69,1 \pm 11,6$  года). Структура онкологических заболеваний представлена в табл. 1. На момент проведения исследования 18 (45%) пациентов находились на этапе активного лечения онкологических заболеваний, а у остальных различные вмешательства выполнялись в период 2–14 лет до развития ИМпСТ (средний срок  $4,3 \pm 3,4$  года). В целом хирургические вмешательства были выполнены у 30 (66,7%) пациентов, лучевая терапия – у 21 (46,7%), химиотерапия – у 18 (40%).

**Таблица 1.** Структура онкологических заболеваний у пациентов 1-й группы

| Показатель                     | Число пациентов |      |
|--------------------------------|-----------------|------|
|                                | абс.            | %    |
| Рак молочной железы            | 6               | 13,3 |
| Рак легких                     | 3               | 6,7  |
| Лимфома                        | 2               | 4,4  |
| Рак кожи                       | 7               | 15,6 |
| Рак желудочно-кишечного тракта | 14              | 31,1 |
| Рак урогенитального тракта     | 11              | 24,5 |
| Рак органов малого таза        | 2               | 4,4  |

Для изучения особенностей ведения пациентов с ИМпСТ, имевших онкологические заболевания, был проведен подбор пар пациентов, сопоставимых по полу и возрасту, в соотношении 1:2 среди пациентов с ИМпСТ без онкологических заболеваний [10]. Таким образом, 2-ю группу составили 90 пациентов (58% мужчин, средний возраст  $68,2 \pm 11,3$  года).

Сравнение частоты назначения основных групп препаратов проводили на каждом этапе оказания медицинской помощи.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы SPSS 21.1. Для сравнения количественных независимых параметров исполь-

зовали критерий Манна–Уитни, для анализа различий частот – критерий Пирсона  $\chi^2$  или точный тест Фишера при малом количестве наблюдений в какой-либо из групп. Влияние клинических факторов на риск развития осложнений и госпитальную летальность изучали с помощью логистической регрессии с пошаговым включением или исключением предикторов. Оценку качества модели проводили по F-критерию Фишера и коэффициенту детерминации ( $R^2$ ), а также по статистической значимости отдельных предикторов в модели. Различия признавали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Пациенты обеих групп не различались по основным факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (табл. 2). Однако у пациентов 1-й группы достоверно чаще встречалось поражение периферических артерий (22,2% против 5,6% во 2-й группе;  $p = 0,025$ ).

Пациенты с онкологическими заболеваниями значительно позже обращались за медицинской помощью. Время от начала болей до вызова бригады скорой медицинской помощи у них оказалось больше, чем во 2-й группе ( $215 \pm 19$  мин против  $169 \pm 22$  мин;  $p = 0,047$ ), в отсутствие различий по времени обращения за медицин-

**Таблица 2.** Исходная характеристика групп

| Показатель                                 | 1-я группа (n=45)  | 2-я группа (n=90)       |
|--------------------------------------------|--------------------|-------------------------|
| Возраст, годы                              | $69,07 \pm 11,60$  | $68,16 \pm 11,75$       |
| Мужчины, абс. (%)                          | 26 (57,8)          | 52 (57,8)               |
| ИМ в анамнезе, абс. (%)                    | 10 (22,2)          | 19 (21,1)               |
| Инсульт, абс. (%)                          | 11 (24,4)          | 21 (23,3)               |
| Поражения периферических артерий, абс. (%) | 10 (22,2)          | 5 (5,6) *               |
| Гипертоническая болезнь, абс. (%)          | 37 (82,2)          | 78 (86,7)               |
| ХСН, абс. (%)                              | 16 (35,6)          | 34 (37,8)               |
| <b>ФК по NYHA</b>                          |                    |                         |
| • II                                       | 7 (43,75)          | 15 (44,2)               |
| • III                                      | 8 (50)             | 1 (50)                  |
| • IV                                       | 1 (6,25)           | 2 (5,9)                 |
| Сахарный диабет, абс. (%)                  | 10 (22,2)          | 21 (23,3)               |
| Курение, абс. (%)                          | 11 (24,4)          | 19 (21,1)               |
| ЧСС, уд/мин                                | $75,4 \pm 18,4$    | $79,62 \pm 22,25$       |
| Систолическое АД, мм рт. ст.               | $128,0 \pm 34,2$   | $136,72 \pm 30,92$      |
| ФВ ЛЖ, %                                   | $47,76 \pm 10,68$  | $49,55 \pm 10,04$       |
| Давление в ЛА, мм рт. ст.                  | $31,69 \pm 10,90$  | $29,81 \pm 8,94$        |
| Креатинин, мкмоль/л                        | $118,60 \pm 53,22$ | $106,49 \pm 40,75$      |
| СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>            | $58,72 \pm 27,37$  | $61,08 \pm 23,44$       |
| Эритроциты, $10^{12}/л$                    | $3,95 \pm 0,66$    | $5,57 \pm 0,72^{**}$    |
| Гемоглобин, г/л                            | $115,56 \pm 23,07$ | $133,70 \pm 16,45^{**}$ |
| Тромбоциты, $10^9/л$                       | $93 \pm 3,97$      | $186 \pm 18,31^{**}$    |
| Общий холестерин, ммоль/л                  | $4,12 \pm 2,17$    | $6,24 \pm 2,56$         |

\* –  $p = 0,025$ ; \*\* –  $p < 0,01$ . ИМ – инфаркт миокарда; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца; ЧСС – частота сердечных сокращений; АД – артериальное давление; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЛА – легочная артерия; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

**Таблица 3. Лечение пациентов на этапах оказания медицинской помощи**

| Показатель                                                 | 1-я группа (n=45) | 2-я группа (n=90) | p     |
|------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------|
| <b>Догоспитальный этап</b>                                 |                   |                   |       |
| АСК                                                        | 22 (48,9)         | 70 (77,8)         | 0,044 |
| Клопидогрел                                                | 30 (66,7)         | 73 (81,1)         | 0,031 |
| Тикагрелор                                                 | 1 (2,2)           | 7 (7,8)           | 0,012 |
| ДАТТ (АСК+клопидогрел)                                     | 12 (26,7)         | 70 (77,8)         | 0,008 |
| ДАТТ (АСК+тикагрелор)                                      | 0                 | 2 (2,2)           | н. д. |
| НФГ                                                        | 34 (75,6)         | 69 (76,7)         | н. д. |
| НМГ                                                        | 2 (4,4)           | 5 (5,6)           | н. д. |
| β-Адреноблокаторы                                          | 22 (48,9)         | 46 (51,1)         | н. д. |
| Наркотические анальгетики                                  | 23 (51,1)         | 45 (50)           | н. д. |
| Тромболизис                                                | 2 (4,4)           | 5 (5,6)           | н. д. |
| <b>Госпитальный этап</b>                                   |                   |                   |       |
| АСК                                                        | 38 (84,4)         | 78 (86,7)         | н. д. |
| Клопидогрел                                                | 36 (80)           | 74 (82,2)         | н. д. |
| Тикагрелор                                                 | 3 (6,7)           | 6 (6,7)           | н. д. |
| ДАТТ (АСК+клопидогрел)                                     | 32 (71,1)         | 73 (81,1)         | 0,038 |
| ДАТТ (АСК+тикагрелор)                                      | 3 (6,7)           | 5 (5,6)           | н. д. |
| НФГ                                                        | 9 (20)            | 20 (22,2)         | н. д. |
| НМГ                                                        | 7 (15,6)          | 10 (11,1)         | н. д. |
| Статины                                                    | 31 (68,9)         | 70 (77,8)         | 0,021 |
| β-Адреноблокаторы                                          | 36 (80)           | 77 (85,6)         | н. д. |
| Ингибиторы АПФ                                             | 25 (55,6)         | 74 (82,2)         | 0,008 |
| <b>Рекомендуемые препараты после выписки из стационара</b> |                   |                   |       |
| АСК                                                        | 40 (88,9)         | 82 (91,1)         | н. д. |
| Клопидогрел                                                | 38 (84,4)         | 76 (84,4)         | н. д. |
| Тикагрелор                                                 | 3 (6,7)           | 5 (5,6)           | н. д. |
| ДАТТ (АСК+клопидогрел)                                     | 32 (71,1)         | 76 (84,4)         | 0,018 |
| ДАТТ (АСК+тикагрелор)                                      | 3 (6,7)           | 5 (5,6)           | н. д. |
| Статины                                                    | 31 (68,9)         | 76 (84,4)         | 0,006 |
| β-Адреноблокаторы                                          | 42 (93,3)         | 88 (97,8)         | н. д. |
| Ингибиторы АПФ                                             | 36 (80)           | 79 (87,8)         | 0,036 |

Данные представлены в виде абсолютного числа больных и %. АСК – ацетилсалициловая кислота; ДАТТ – двухкомпонентная анти-тромбоцитарная терапия; НФГ – нефракционированный гепарин; НМГ – низкомолекулярные гепарины; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; н. д. – недостоверно.

ской помощью–баллон (257±25 мин против 249±21 мин) и времени дверь–баллон (89±17 мин против 82±13 мин). На момент поступления пациенты обеих групп не различались по частоте сердечных сокращений, уровням систолического артериального давления и давления в легочной артерии, фракции выброса левого желудочка, концентрации креатинина в сыворотке крови, скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле Кокрофта–Голта. Вместе с тем у пациентов с ИМпST и онкологическими заболеваниями по сравнению с пациентами без онкологических заболеваний были достоверно ниже концентрация гемоглобина (115,56±23,07 г/л против 133,70±16,45 г/л;  $p<0,001$ ), уровень эритроцитов ( $3,95\pm0,66\times10^{12}/л$  против  $5,57\pm0,72\times10^{12}/л$ ;  $p<0,001$ ), общего холестерина (4,12±2,17 ммоль/л против 6,24±2,56 ммоль/л;  $p<0,001$ ).

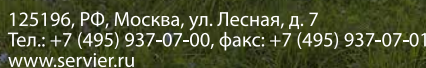
Особенности ведения пациентов на различных этапах оказания помощи представлены в табл. 3 и 4.

На догоспитальном этапе антитромбоцитарные препараты реже назначались пациентам с онкологическими заболеваниями в анамнезе. Так, в 1-й группе ацетилсалициловая кислота (АСК) применялась только у 48,9% пациентов против 77,8% во 2-й группе ( $p=0,044$ ). Клопидогрел и тикагрелор также достоверно реже назначались пациентам с онкологическими заболеваниями. Вместе с тем на госпитальном этапе частота назначения антитромбоцитарных препаратов достоверно не различалась.

Двухкомпонентная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) на всех этапах оказания помощи достоверно реже назначалась пациентам с онкологическими заболеваниями в анамнезе, но наиболее существенные различия наблюдались на догоспитальном этапе (26,7% против 80% во 2-й группе;  $p<0,001$ ). На госпитальном этапе ДАТТ получали около 80% пациентов с онкологическими заболеваниями против 90% пациентов группы сравнения ( $p=0,283$ ).



**1 ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ**



Рег. № НПБ-000836/10

[illegible]

На правах рекламы.

Таблица 4. Особенности реваскуляризации миокарда

| Показатель | 1-я группа (n=45) | 2-я группа (n=90) |
|------------|-------------------|-------------------|
| КГ         | 24 (53,3)         | 50 (55,6)         |
| ЧКВ        | 23 (51,1)         | 44 (48,9)         |
| Срочное КШ | 0                 | 1 (1,1)           |
| Ствол ЛКА  | 0                 | 1 (2)             |
| ПМЖВ       | 9 (37,5)          | 19 (38)           |
| ДА         | 1 (4,2)           | 2 (4)             |
| ОА         | 4 (16,7)          | 7 (14)            |
| ВТК        | 0                 | 1 (2)             |
| ИМА        | 3 (12,5)          | 5 (10)            |
| ПКА        | 7 (29,1)          | 15 (30)           |
| 50–74%     | 2 (8,2)           | 4 (8)             |
| 75–99%     | 13 (54,2)         | 29 (58)           |
| Окклюзия   | 9 (37,5)          | 17 (34)           |

Здесь и в табл. 5: данные представлены в виде абсолютного числа больных (%). КГ – коронарография; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; КШ – коронарное шунтирование; ЛКА – левая коронарная артерия; ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь; ДА – диагональная артерия; ОА – огибающая артерия; ВТК – ветвь тупого края; ИМА – интермедиальная артерия; ПКА – правая коронарная артерия; ДА – диагональная артерия.

Антикоагулянтные препараты (нефракционированный и низкомолекулярный гепарины) одинаково часто назначались на этапах оказания медицинской помощи. Следует отметить, что на догоспитальном этапе использовался преимущественно нефракционированный гепарин.

Частота назначения  $\beta$ -адреноблокаторов на всех этапах оказания медицинской помощи оказалась сопоставимой. Группы достоверно различались по частоте назначения статинов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Статины реже назначались пациентам с онкологическими заболеваниями на госпитальном этапе (68,9% против 77,8% во 2-й группе;  $p=0,021$ ), а также их прием реже рекомендовался пациентам этой группы после выписки из стационара (68,9% против 84,4% во 2-й группе;  $p=0,006$ ). Для препаратов из группы ингибиторов АПФ эти значения составили на госпитальном этапе 55,6% против 82,2% ( $p=0,008$ ) и 80% против 87,8% ( $p=0,036$ ) при выписке.

Тромболитическая терапия (ТАТ) на догоспитальном этапе была выполнена у 2 (4,4%) пациентов в 1-й группе и у 5 (5,6%) пациентов во 2-й группе, а на госпитальном этапе она не проводилась.

Попытка выполнить реваскуляризацию миокарда была предпринята более чем у 50% пациентов в обеих группах. Наиболее частой причиной невыполнения коронарографии (КГ) явилась госпитализация более чем через 48 ч от момента заболевания у 11 (24,4%) пациентов в 1-й группе и 21 (23,3%) во 2-й группе, еще 7 (15,6%) пациентов в 1-й группе и 13 (14,4%) во 2-й группе оформили информированный отказ от выполнения КГ. У 3 (6,7%) пациентов 1-й группы и 6 (6,7%) пациентов 2-й группы КГ не проводилась по другим причинам (выраженная гипокоагуляция, на фоне бесконтрольного приема варфарина; желудочно-

кишечное кровотечение в момент развития ИМ, заведомо известная коронарная анатомия с неоперабельным многососудистым поражением коронарного русла и т. д.).

Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) выполнены у 23 (51,1%) пациентов в 1-й группе и 44 (48,9%) пациентов во 2-й группе (см. табл. 4). Особенности поражения коронарного русла у онкологических пациентов отмечено не было. Отдельно стоит отметить, что пациентам с онкологическими заболеваниями в анамнезе достоверно реже рекомендовалось выполнение коронарного шунтирования после выписки из стационара (8,3% против 28% во 2-й группе;  $p=0,039$ ).

Пациенты обеих групп не отличались по частоте осложнений в виде развития кровотечений, отека легких, кардиогенного шока, использования внутриаортальной баллонной контрпульсации, временной электрокардиостимуляции (табл. 5). Однако у пациентов с онкологическими заболеваниями чаще возникали желудочковые тахикардии (15,6% против 2,2% во 2-й группе;  $p=0,007$ ). Следует отметить, что единственным статистически значимым предиктором их возникновения в модели множественной логистической регрессии оказалось наличие онкологического заболевания (отношение шансов 8,11 при 95% доверительном интервале от 1,11 до 40,83;  $p=0,011$ ).

Госпитальная летальность пациентов обеих групп достоверно не различалась и составила 4,4%. Причины летальных исходов представлены в табл. 5.

Изучить влияние различных клинических факторов на краткосрочные исходы на основе логистического регрессионного анализа оказалось невозможно, так как создаваемые аналитические модели не достигали необходимого уровня статистической значимости. По нашему мнению, это было обусловлено относительно низкой частотой летальных исходов в обеих группах.



**Таблица 5. Осложнения и исходы**

| Осложнения                       | 1-я группа (n=45) | 2-я группа (n=90) |
|----------------------------------|-------------------|-------------------|
| Кровотечения                     | 2 (4,4)           | 3 (3,3)           |
| Отек легких                      | 7 (15,6)          | 13 (14,4)         |
| Кардиогенный шок                 | 3 (6,7)           | 6 (6,7)           |
| ВАБКП                            | 1 (2,2)           | 2 (2,2)           |
| Желудочковые тахикардии          | 7 (15,6)          | 2 (2,2)*          |
| ВЭКС                             | 2 (4,4)           | 1 (1,1)           |
| Госпитальная летальность         | 2 (4,4)           | 4 (4,4)           |
| Фибрилляция желудочков           | 2 (4,4)           | 2 (2,2)           |
| Разрыв свободной стенки миокарда | 0                 | 1 (1,1)           |
| Кардиогенный шок                 | 0                 | 1 (1,1)           |

\* –  $p=0,007$ . ВАБКП – внутриаортальная баллонная контрпульсация; ВЭКС – временная электрокардиостимуляция.

## Обсуждение

Основной стратегией ведения больных ИМпСТ является восстановление кровотока в инфаркт-зависимой коронарной артерии. Опыт выполнения ЧКВ у онкологических пациентов увеличивается с каждым годом [11]. По результатам проведенного исследования, реперфузия (ТАТ или первичное ЧКВ) была выполнена у 55,6 и 54,4% пациентов в 1-й и 2-й группах соответственно. Следует отметить, что у всех пациентов ТАТ была выполнена на догоспитальном этапе.

В проведенном исследовании госпитальная летальность у пациентов с ИМпСТ и злокачественными новообразованиями оказалась сопоставимой с таковой у пациентов без этих заболеваний. Вместе с тем анализ оказания медицинской помощи на различных ее этапах позволил выявить определенные особенности.

В настоящее время назначение антитромбоцитарных препаратов у онкологических пациентов нельзя считать однозначно решенным вопросом ввиду сложных изменений в системе гемостаза при некоторых злокачественных новообразованиях [12]. Кроме того, имеются противоречивые данные о влиянии тикагрелора на смертность от злокачественных новообразований [13].

В нашем исследовании пациенты с ИМпСТ и онкологическими заболеваниями в анамнезе имели меньше шансов на назначение антитромбоцитарных препаратов на догоспитальном этапе. Вероятно, это было связано с опасениями врачей в отношении более высокого риска развития кровотечений. В подтверждение этому мы действительно обнаружили более низкий уровень эритроцитов и гемоглобина в группе онкологических пациентов. Вместе с тем в целом ряде исследований был показан положительный эффект АСК на выживаемость и снижение риска смерти у онкологических больных с ИМ [6, 9].

Известно, что применение статинов у пациентов с онкологическими заболеваниями способствует снижению смертности [14, 15]. В нашем исследовании на всех этапах оказания помощи статины назначались более 60%

пациентов в обеих группах. Однако на госпитальном этапе, а также после выписки из стационара пациентам с онкологическими заболеваниями статины назначались реже, что, возможно, связано с более низким уровнем общего холестерина у пациентов этой группы.

Замедление ремоделирования сердца и сосудов, возникающее из-за патологической активации ренин-ангиотензиновой системы, достигается с помощью ингибиторов АПФ. Более того, они являются препаратами первой линии при лечении кардиотоксичности, возникшей в результате химиотерапевтического лечения, и способствуют увеличению продолжительности жизни у пациентов с онкологическими заболеваниями [16]. Частота назначения ингибиторов АПФ на всех этапах оказалась ниже в группе онкологических пациентов, несмотря на одинаковую распространенность и тяжесть хронической сердечной недостаточности, а также отсутствие различий в уровнях систолического артериального давления.

Еще один важный момент – плановое коронарное шунтирование рекомендовалось меньшему числу больных со злокачественными заболеваниями, несмотря на отсутствие достоверных различий по тяжести поражения коронарного русла.

В заключение следует подчеркнуть, что группа пациентов с онкологическими заболеваниями не являлась однородной по локализации процесса, а также цитологическим характеристикам. Возможно, дальнейшие исследования в этой области должны быть более конкретными, а именно – ограничиваться пациентами, имеющими определенную онкологическую патологию.

## Ограничения исследования

Приведенные нами результаты лечения ИМпСТ у пациентов с онкологическими заболеваниями, несомненно, имеют ряд ограничений. Во-первых, это значительная гетерогенность данной группы, в которую входили пациенты как с активными процессами, так и с «излеченным раком». Вместе с тем во всех случаях это был ИМ



1-го типа, связанный со стенозирующим поражением коронарного русла. Хотя полностью исключить, например, токсическое влияние химиопрепаратов на атеросклеротическую бляшку не представляется возможным. Во-вторых, у ряда пациентов невозможно или нецелесообразно было выполнение инвазивных вмешательств.

## Заключение

Частота выполнения реваскуляризации миокарда у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмен-

та ST и злокачественными новообразованиями и пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в общей популяции сопоставима. Однако, несмотря на одинаковую госпитальную летальность, выявленные особенности течения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов со злокачественными новообразованиями могут оказать влияние на ранний и отдаленный прогноз. Подтверждение данной гипотезы требует проведения специально спланированных проспективных исследований.

## Information about the author:

Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara, Russia

Duplyakov Dmitry V. – MD, professor.

E-mail: duplyakov@yahoo.com

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Araujo F., Gouvins C., Fontes F. et al. Trends in cardiovascular diseases and cancer mortality in 45 countries from five continents (1980–2010). *Eur J Prev Cardiol* 2014;21 (8):1004–1017.
2. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2014;35:2541–2619.
3. Hancock S.L., Donaldson S.S., Hoppe R.T. Cardiac disease following treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents. *J Clin Oncol* 1993;11 (7):1208–1215.
4. Yusuf S.W., Daraban N., Abbasi N. et al. Treatment and outcomes of acute coronary syndrome in the cancer population. *Clin Cardiol* 2012;35:443–450.
5. Velders M.A., Boden H., Hofma S.H. et al. Outcome after ST elevation myocardial infarction in patients with cancer treated with primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2013;112:1867–1872.
6. Guddati A.K., Joy P.S., Kumar G. Analysis of outcomes of percutaneous coronary intervention in metastatic cancer patients with acute coronary syndrome over a 10-year period. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016;142:471–479.
7. Kurisu S., Iwasaki T., Ishibashi K. et al. Comparison of treatment and outcome of acute myocardial infarction between cancer patients and non-cancer patients. *Int Cardiol J* 2013;167:2335–2337.
8. Tolpygina S.N., Polyanskaya Yu.N., Martsevich S.Yu. Treatment of patients with chronic ischemic heart disease in real clinical practice according to the data from PROGNOZ IBS register (part 2). *Rat Pharm in Cardiol* 2013;9 (5):494–499. Russian (Толпыгина С.Н., Полянская Ю.Н., Марцевич С.Ю. Лечение пациентов с хронической ИБС в реальной клинической практике по данным регистра «Прогноз» (часть 2). Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9 (5):494–499).
9. Lin Y.N., Chang Y.J., Chen Y.H. et al. Nationwide population based cohort study on the association of acute coronary syndrome in patients with malignancies. *Support Care Cancer* 2014;22 (10):2707–2713.
10. Yan S., Wang X., Wang Y. et al. Intermittent chest tube clamping may shorten chest tube drainage and postoperative hospital stay after lung cancer surgery: a propensity score matching analysis. *J Thorac Dis* 2017;9 (12):S061–S067.
11. Wendling P. History of Cancer Confers Worse PCI Outcomes for Acute MI [www.medscape.com/viewarticle/871624](http://www.medscape.com/viewarticle/871624). available 16/11/2017
12. Sarkiss M.G., Yusuf W.S., Warneke C.L. et al. Impact of aspirin therapy in cancer patients with thrombocytopenia and acute coronary syndromes. *Cancer* 2007;109 (3):621–627.
13. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A. et al. for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361 (11):1045–1057.
14. Nielsen S.F., Nordestgaard B.G., Bojesen S.E. Statin use and reduced cancer-related mortality. *N Engl J Med* 2012;367:1792–1802.
15. Richard P.O., Ahmad A.E., Bashir S. et al. Effect of statins as a secondary chemopreventive agent among individuals with non-muscle-invasive bladder cancer: A population-based analysis. *Urol Oncol* 2017;35 (6):342–348.
16. Makar G.A., Holmes J.H., Yang Y.X. Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy and colorectal cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2014;106 (2):374–378.

Поступила 19.02.18 (Received 19.02.18)

Эрлих А. Д. от имени участников регистров РЕКОРД

ГБУЗ «ГКБ №29 им. Н. Э. Баумана» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

## ИЗМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ЗА ПОСЛЕДНИЕ НЕСКОЛЬКО ЛЕТ (ДАННЫЕ СЕРИИ РОССИЙСКИХ РЕГИСТРОВ РЕКОРД)

Ключевые слова: острый коронарный синдром, регистр, РЕКОРД, без подъемов ST, российские стационары.

Ссылка для цитирования: Эрлих А. Д. от имени участников регистров РЕКОРД. Изменения в лечении пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в клинической практике за последние несколько лет (данные серии российских регистров РЕКОРД). Кардиология. 2018;58(12):13–21.

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** На основании анализа данных серии регистров РЕКОРД оценка изменений в лечении пациентов с острым коронарным синдромом без подъемов сегмента ST (ОКСбпST), которые произошли за последние несколько лет в российских стационарах. **Материалы и методы.** Проводилось сравнение объединенных данных независимых регистров ОКС РЕКОРД (2007–2008 гг.) и РЕКОРД-2 (2009–2011 гг.) [«старые» регистры] с данными регистра РЕКОРД-3 (2015 г.) [«новый» регистр]. **Результаты.** В «старые» регистры были включены 1485 пациентов с ОКСбпST, а в «новый» – 1502 пациента. В «новом» регистре среди пациентов с ОКСбпST было достоверно больше женщин: 44 и 37% ( $p=0,0001$ ), а доля пациентов 65 лет и старше статистически значимо не различалась: 51 и 47% ( $p=0,57$ ). У пациентов в «новом» регистре было статистически значимо больше время от начала симптомов до поступления в стационар: 7,7 и 4,8 ч ( $p<0,0001$ ). Доля госпитализированных в «инвазивные» стационары, а также частота определения тропонина были выше в «новом» регистре: 67 и 42% ( $p<0,0001$ ) и 72 и 45% ( $p<0,00001$ ) соответственно. Частота выполнения коронарографии (КГ) и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у всех пациентов с ОКСбпST была выше в «новом» регистре: 48 и 30% ( $p<0,0001$ ) и 21 и 15% ( $p<0,0001$ ) соответственно. У пациентов в «инвазивных» стационарах частота выполнения КГ, ЧКВ за время пребывания в стационаре, частота выявления стенозов  $\geq 50\%$ , частота коронарного стентирования в «старых» и «новом» регистрах статистически значимо не различались. В «новом» регистре была выше частота проведения ЧКВ в первые 72 ч у пациентов с коронарными стенозами  $\geq 50\%$ : 48 и 40% ( $p=0,013$ ). Пациенты в «новом» регистре значимо реже во время пребывания в стационаре получали ацетилсалициловую кислоту, парентеральные антикоагулянты, нитраты и чаще – двухкомпонентную антитромбоцитарную терапию (ДАТ), фондапаринукс, статины, а при выписке из стационара – реже  $\beta$ -адреноблокаторы, нитраты и чаще – ДАТ, статины. Частота смертельных исходов у пациентов с ОКСбпST в «новом» и «старом» регистрах статистически значимо не различалась: 2,5 и 3,4% ( $p=0,11$ ). Сумма неблагоприятных исходов (смерть + новый инфаркт миокарда) за время пребывания в стационаре была меньше в «новом» регистре: 3,7 и 5,2% ( $p=0,042$ ). Медиана длительности стационарного лечения в «старых» регистрах была 13,0 дней, а в «новом» – 10,0 дней ( $p<0,0001$ ). Доля пациентов, переведенных из «неинвазивных» стационаров для КГ в «старых» регистрах, была 1,6%, а в «новом» – 12,2% ( $p<0,0001$ ). **Заключение.** Основными изменениями, происшедшими в ведении пациентов с ОКСбпST за годы, прошедшие между проведением «старых» и «нового» регистров РЕКОРД, стали более частая госпитализация в «инвазивные» стационары и большая частота переводов из «неинвазивных» стационаров для выполнения КГ, более частое определение тропонина, назначение ДАТ, статинов. При этом в «инвазивных» стационарах частота инвазивных коронарных процедур в основном не увеличилась и сохранялась относительно низкой.

Erlikh A. D. on Behalf of Participants of the RECORD Registers

Moscow Bauman City Hospital №29, Moscow, Russia

## CHANGES OF TREATMENT OF PATIENTS WITH NON-ST ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME IN CLINICAL PRACTICE DURING RECENT SEVERAL YEARS (DATA FROM A SERIES OF THE RUSSIAN RECORD REGISTRIES)

Keywords: non-ST elevation acute coronary syndrome; registry; RECORD; Russian hospitals.

For citation: Erlikh A. D. on Behalf of Participants of the RECORD Registers. Changes of Treatment of Patients With Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome in Clinical Practice During Recent Several Years (Data From a Series of the Russian RECORD Registries). Kardiologiia. 2018;58(12):13–21.

## SUMMARY

**Purpose:** to assess changes in the management of patient with Non-ST Elevation (NSTEMI) Acute Coronary Syndrome (ACS) which occurred in Russian hospitals during recent several years by means of comparing data from a series of ACS registries RECORD – “old” (RECORD and RECORD-2, 2007–2011) and “new” (RECORD-3, 2015). **Results.** Numbers of included patients with NSTEMI were 1502 and 1485 in then “new” and “old” registries, respectively. “New” registry compared with “old” comprised more women (44 and 37%, respectively,  $p=0.0001$ ). Portions of patients aged  $\geq 65$  years were not statistically different (51 and 47%, respectively,  $p=0.57$ ). Time from onset of symptoms to hospital admission was longer (7.7 and 4.8 hours,  $p<0.0001$ ), portion of patients hospitalized in invasive hospitals – higher (67 and 42%,  $p<0.0001$ ), frequency of troponin level determination – higher (72 and 45%,  $p<0.0001$ ), frequency of coronary angiography (CA) – higher (48 and 30%,  $p<0.0001$ ), and of percutaneous coronary interventions (PCI) – higher (21 and 15%,  $p<0.0001$ ) in the “new” than “old” registries. In invasive hospitals rates of CA, PCI during hospital stay, frequencies of detection of stenoses  $\geq 50\%$ , and rates of coronary stenting in the “new” and “old” registries were not statistically different. Rate of PCI during first 72 hours in patients with coronary stenoses  $\geq 50\%$  was higher in the “new” registry (48 and 40%, respectively,  $p=0.013$ ). During hospital stay patients in the «new» registry significantly more rarely received acetylsalicylic acid, parental anticoagulants, nitrates, and more often – dual antiplatelet therapy (DAPT), fondaparinux, statins; while at hospital discharge they were more rarely prescribed  $\beta$ -adrenoblockers, nitrates, and more often – DAPT, statins. Rates of death in “new” and “old” registries were not significantly different (2.5 and 3.4%, respectively,  $p=0.11$ ) while sum of unfavorable outcomes (deaths + new myocardial infarctions) during hospital stay in the “new” registry was smaller (3.7 and 5.2%, respectively,  $p=0.042$ ). Median length of in-hospital treatment was 10.0 and 13.0 days ( $p<0.0001$ ), portion of patients transferred from noninvasive hospitals for CA was 12.2 and 1.6% ( $p<0.0001$ ) in “new” and “old” registries, respectively. **Conclusion.** Main changes in management of patients with NSTEMI occurring between conduct of “old” and “new” registries RECORD became more frequent hospitalization in invasive hospitals and transferal from noninvasive hospitals for coronary angiography, more frequent determination of troponin, use of DAPT. With this rate of invasive coronary procedures was not sufficiently increased and remained relatively low.

За последние 8–10 лет в России было предпринято много усилий по организации системы оказания помощи пациентам с острым коронарным синдромом (ОКС) и острым инфарктом миокарда (ИМ). Эти изменения в первую очередь были направлены на улучшение лечения пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST), и в меньшей степени относились к пациентам с ОКС без подъемов сегмента ST (ОКСбпST), возможно, потому, что они традиционно сопровождаются меньшим риском развития неблагоприятных исходов в стационаре по сравнению с ОКСпST. Однако в силу разнородности и традиционно большей частоты сопутствующих заболеваний группа пациентов с ОКСбпST характеризуется более тяжелым отдаленным прогнозом, который зачастую не зависит от наличия или отсутствия некроза миокарда [1–3]. Таким образом, правильное лечение пациентов с ОКСбпST не менее важно, и оценка качества лечения, приверженность к выполнению клинических рекомендаций, а также оценка динамики этих характеристик во времени являются важным инструментом по улучшению результатов лечения.

Особенности лечения пациентов с ОКСбпST в российских стационарах в последние годы изучены в ходе независимых регистров РЕКОРД (2007–2008 гг.) [4] и РЕКОРД-2 (2009–2011 гг.) [5]. При этом остается не до конца понятным, как в деталях изменилось лечение пациентов с ОКСбпST за последние годы в российских стационарах.

Таким образом, существует объективная необходимость понять, насколько изменилось лечение пациентов с ОКСбпST в российских стационарах за последние годы. Анализ данных, полученных в ходе российского регистра

ОКС РЕКОРД-3, и сравнение их с данными регистров РЕКОРД и РЕКОРД-2 могут помочь в решении этой задачи.

Целью настоящего анализа данных серии регистров РЕКОРД стала оценка изменений в лечении пациентов с ОКСбпST, которые произошли за последние несколько лет в российских стационарах.

## Материалы и методы

Анализ проводили на основании сравнений объединенных данных регистров РЕКОРД и РЕКОРД-2, проводившихся до или во время представленных ранее изменений (в изложении материала они объединены понятием «старые» регистры), с данными регистра РЕКОРД-3, который был проведен после описанных изменений (в изложении материала он назван «новым» регистром). Если объединенные данные были недоступны, сравнивали только данные регистров РЕКОРД-2 и РЕКОРД-3.

Основные принципы организации, критерии включения и отказа от включения, а также результаты регистров серии РЕКОРД изложены в предыдущих публикациях [6]. Это были независимые наблюдательные исследовательские программы, организованные самими их участниками, в которые за относительно короткий период времени включались все последовательно госпитализированные пациенты с ОКС.

Критерии выявления различных анамнестических показателей представлены на интернет-сайте регистров РЕКОРД [www.acs-registry.ru](http://www.acs-registry.ru).

В регистр РЕКОРД в 18 стационарах (55% имели возможность выполнять чрескожные коронарные вмешательства – ЧКВ – «инвазивные») из 13 городов были



включены 796 пациентов, из которых у 69% был ОКСбпST. В регистр РЕКОРД-2 в 7 стационарах (57% «инвазивные») из 7 городов были включены 1656 пациентов, из которых у 56% был ОКСбпST. В регистр РЕКОРД-3 в 47 стационарах (55% «инвазивные», 34% – централь-

ные районные больницы) из 37 городов были включены 2370 пациентов, из которых у 63% был ОКСбпST.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica 10.0. Сравнение между собой непрерывных величин

**Таблица 1. Демографические и анамнестические данные пациентов с ОКСбпST в «старых» и «новом» регистрах**

| Показатель                                          | «Старые» регистры (n=1485) | «Новый» регистр (n=1502) | p       |
|-----------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------|---------|
| <b>Демографические данные</b>                       |                            |                          |         |
| Женщины, абс. (%)                                   | 544 (37)                   | 653 (44)                 | 0,0001  |
| Возраст, годы*                                      | 64,4±12,5<br>(21–99)       | 65,8±11,6<br>(27–94)     | 0,003   |
| Возраст ≥65 лет, абс. (%)                           | 701 (47)                   | 762 (51)                 | 0,57    |
| <b>Перенесенные заболевания/состояния, абс. (%)</b> |                            |                          |         |
| Инфаркт миокарда                                    | 587 (40)                   | 565 (38)                 | 0,28    |
| Стенокардия                                         | 991 (67)                   | 1079 (72)                | 0,0025  |
| ХСН                                                 | 622 (42)                   | 839 (56)                 | <0,0001 |
| Артериальная гипертензия                            | 1282 (86)                  | 1343 (89)                | 0,01    |
| ИМТ >30 кг/м <sup>2</sup>                           | 281 (21)                   | 510 (38)                 | <0,0001 |
| ХПН                                                 | 56 (4)                     | 56 (4)                   | 0,95    |
| Инсульт/ТИА                                         | 154 (10)                   | 108 (7)                  | 0,002   |
| ЧКВ/КШ                                              | 105 (7)                    | 277 (18)                 | <0,0001 |
| Фибрилляция предсердий                              | 170 (11)                   | 221 (15)                 | 0,008   |
| Известная гиперлипидемия                            | 397 (27)                   | 459 (31)                 | 0,02    |
| Продолжающееся курение                              | 387 (26)                   | 334 (22)                 | 0,015   |
| Сахарный диабет                                     | 227 (15)                   | 296 (20)                 | 0,0015  |

\* – данные представлены в виде среднее ± стандартное отклонение (минимум–максимум). ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИМТ – индекс массы тела; ХПН – хроническая почечная недостаточность; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; КШ – коронарное шунтирование.

**Таблица 2. Основные показатели, полученные при поступлении и в первые дни лечения в стационаре, у пациентов с ОКСбпST в «старых» и «новом» регистрах**

| Показатель                                                                       | «Старые» регистры (n=1485) | «Новый» регистр (n=1502) | p       |
|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------|---------|
| <b>Организационные показатели</b>                                                |                            |                          |         |
| Время от начала симптомов до первого обращения*                                  | 2,0 (0,8–5,8)              | 4,5 (1,3–23,0)           | <0,0001 |
| Время от начала симптомов до госпитализации*                                     | 4,8 (2,5–10,8)             | 7,7 (3,0–28,0)           | <0,0001 |
| Поступление в инвазивный стационар, абс. (%)                                     | 624 (42)                   | 1009 (67)                | <0,0001 |
| Госпитализация не по каналу «03» (поликлиника + самотек)                         | 204 (14)                   | 436 (29)                 | <0,0001 |
| <b>Клинические данные на момент госпитализации и в первые дни лечения; n (%)</b> |                            |                          |         |
| САД при поступлении <100 мм рт. ст.                                              | 82 (6)                     | 66 (4)                   | 0,16    |
| Класс Killip                                                                     |                            |                          |         |
| ≥ II                                                                             | 191 (14)                   | 187 (15)                 | 0,61    |
| ≥ III                                                                            | 56 (4)                     | 66 (5)                   | 0,19    |
| Высокий риск смерти в стационаре по шкале GRACE                                  | 432 (29)                   | 392 (26)                 | 0,067   |
| Любые новые ишемические изменения на исходной ЭКГ                                | 826 (56)                   | 856 (57)                 | 0,50    |
| Депрессии сегмента ST на исходной ЭКГ                                            | 594 (40)                   | 470 (31)                 | <0,0001 |
| ФВ ЛЖ <40%                                                                       | 101 (12)                   | 116 (9)                  | 0,02    |
| <b>Исходные лабораторные данные, абс. (%)</b>                                    |                            |                          |         |
| Доля лиц, у которых определялся тропонин                                         | 673 (45)                   | 1077 (72)                | <0,0001 |
| Тропонин выше ВГН                                                                | 289 (43)                   | 384 (36)                 | 0,002   |
| Креатинин >100 мкмоль/л                                                          | 534 (36)                   | 431 (29)                 | <0,0001 |
| Глюкоза крови >8 ммоль/л                                                         | 324 (22)                   | 270 (19)                 | 0,028   |
| Сниженный уровень гемоглобина**                                                  | 273 (18)                   | 313 (21)                 | 0,04    |

\* – медиана (1-й и 3-й квартили распределения); \*\* – сниженный уровень гемоглобина констатировали при его уровне <120 г/л у женщин и <130 г/л у мужчин; ОКСбпST – острый коронарный синдром без подъемов сегмента ST; ЭКГ – электрокардиограмма; САД – систолическое артериальное давление; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ВГН – верхняя граница нормы.

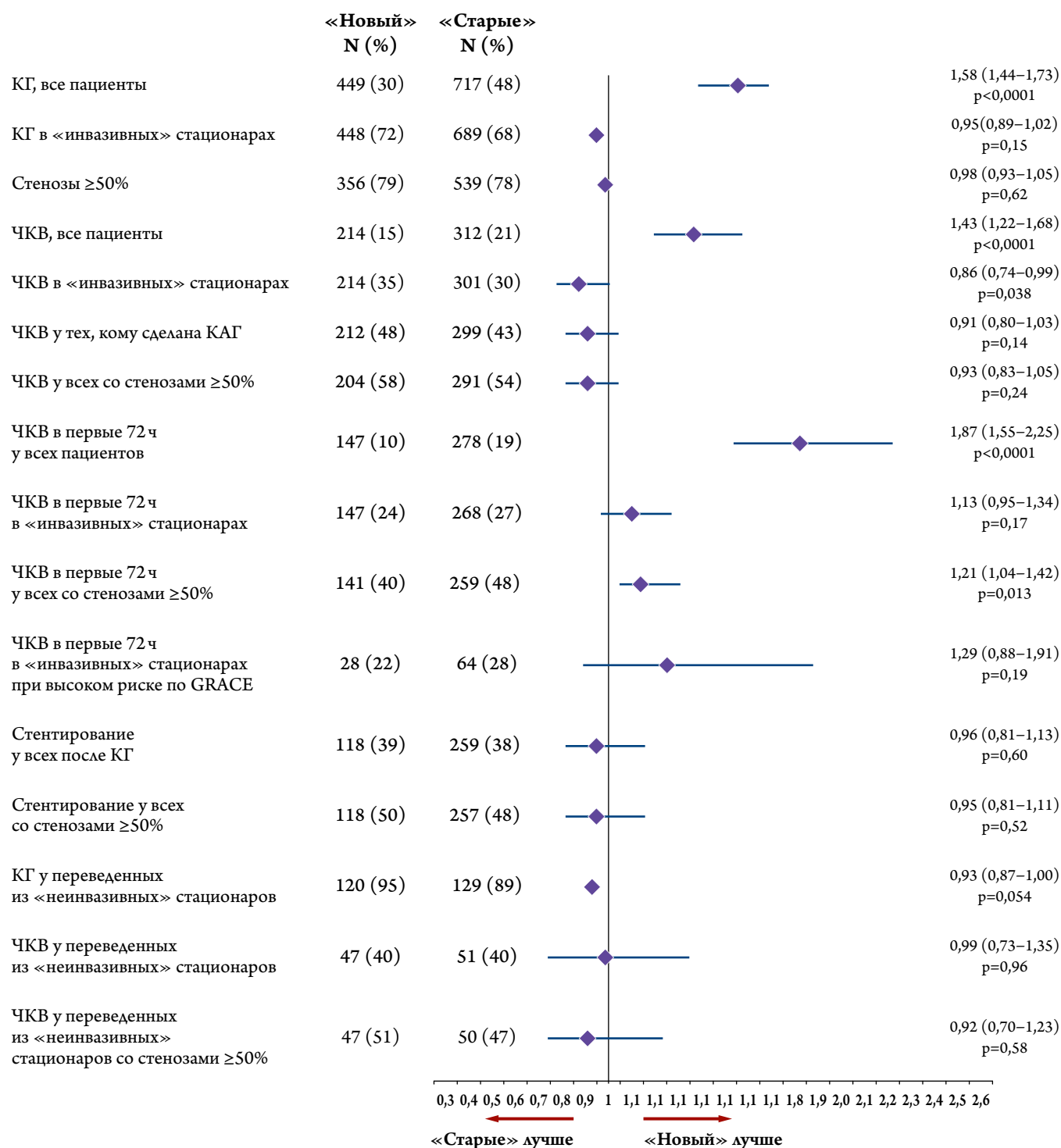
с нормальным распределением осуществляли с помощью t-теста. Для сравнения непрерывных величин при неправильном распределении показателя использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (критерий U). Сравнение дискретных величин проводили с использованием критерия  $\chi^2$  с поправкой на непрерывность по Йетсу. Если число случаев в одной из сравниваемых групп было менее 5, использовали двусторонний критерий Фишера (критерий F).

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

Расчет относительного риска проводили с использованием онлайн-калькулятора на сайте [www.medstatistic.ru](http://www.medstatistic.ru).

## Результаты

В «старые» регистры были включены 1485 пациентов с ОКСбпСТ, а в «новый» – 1502 пациента. Сравнительная характеристика демографических, анам-



**Рис. 1. Частота выполнения коронарных вмешательств у пациентов в «старых» и «новых» регистрах (в правом столбце данные представлены в виде относительного риска и 95%-го доверительного интервала).**

нестических данных пациентов в «старых» и «новом» регистрах представлена в табл. 1, а клинических данных, полученных при поступлении в стационар и в первые дни госпитализации, – в табл. 2.

### Инвазивное лечение

Сравнительная частота различных инвазивных коронарных процедур у разных подгрупп пациентов представлена на рис. 1.

### Медикаментозное лечение

Сравнительная характеристика медикаментозного лечения пациентов в «старых» и «новом» регистрах представлена в табл. 3.

### Исходы за время пребывания в стационаре

Медиана длительности пребывания в стационаре у пациентов в «старых» регистрах составила 13,0 дня

(1-й и 3-й квартили 8,0; 18,0), а в «новом» регистре – 10,0 дня (7,0, 12,0;  $p < 0,0001$ ).

Сравнительная частота развития неблагоприятных исходов, развившихся за время пребывания в стационаре, представлена на рис. 2.

Доля пациентов, которые были переведены из «неинвазивных» стационаров для выполнения коронарографии, в «старых» регистрах составила 1,6%, а в «новом» – 12,2% ( $p < 0,0001$ ).

Доля пациентов, которым по результатам госпитализации был диагностирован «острый ИМ», в «старых» регистрах составила 36%, а в «новом» – 34% ( $p = 0,16$ ).

### Обсуждение

Обобщая полученные в этом анализе результаты сравнения данных о пациентах с ОКСбпСТ, полученных в регистрах ОКС РЕКОРД и РЕКОРД-2, с данными реги-

**Таблица 3. Сравнение медикаментозного лечения у пациентов в «старых» и «новом» регистрах**

| Показатель                              | «Старые» регистры<br>(n=1485) | «Новый» регистр<br>(n=1502) | P       |
|-----------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|---------|
| <b>За время пребывания в стационаре</b> |                               |                             |         |
| АСК                                     | 1392 (94)                     | 1335 (91)                   | 0,01    |
| Клопидогрел                             | 591 (40)                      | 1061 (71)                   | <0,0001 |
| Тикагрелор                              | –                             | 189 (13)                    | –       |
| ДАТ                                     | 586 (39)                      | 1227 (84)                   | <0,0001 |
| Блокатор IIb/IIIa рецепторов            | 3 (<1)                        | 12 (<1)                     | 0,78    |
| Любые парентеральные антикоагулянты     | 1153 (78)                     | 1014 (68)                   | <0,0001 |
| НФГ внутривенно капельно                | 753 (51)                      | 120 (8)                     | <0,0001 |
| НФГ подкожно                            | 140 (15)                      | 615 (42)                    | <0,0001 |
| Эноксапарин                             | 181 (12)                      | 177 (12)                    | 0,99    |
| Фондапаринукс                           | 79 (5)                        | 168 (12)                    | <0,0001 |
| Бивалирудин                             | –                             | 9 (<1)                      | –       |
| Варфарин/НПОАК                          | 74 (5)                        | 79 (5)                      | 0,73    |
| Ингибиторы АПФ/БРА                      | 1216 (83)                     | 1242 (85)                   | 0,25    |
| β-Адреноблокаторы                       | 1332 (90)                     | 1285 (88)                   | 0,12    |
| Нитраты                                 | 644 (43)                      | 578 (38)                    | 0,0066  |
| Петлевые диуретики                      | 465 (31)                      | 286 (20)                    | <0,0001 |
| Статины                                 | 262 (28)                      | 1319 (90)                   | <0,0001 |
| <b>При выписке из стационара</b>        |                               |                             |         |
|                                         | «Старые» регистры<br>(n=1432) | «Новый» регистр<br>(n=1465) | P       |
| АСК                                     | 1279 (89)                     | 1250 (88)                   | 0,35    |
| Клопидогрел                             | 439 (31)                      | 964 (68)                    | <0,0001 |
| Тикагрелор                              | –                             | 138 (9)                     | –       |
| ДАТ                                     | 439 (31)                      | 1099 (78)                   | <0,0001 |
| Варфарин/НПОАК                          | 73 (5)                        | 88 (6)                      | 0,29    |
| Ингибиторы АПФ/БРА                      | 1178 (82)                     | 1208 (85)                   | 0,11    |
| β-Адреноблокаторы                       | 1284 (90)                     | 1211 (85)                   | 0,0005  |
| Нитраты                                 | 570 (40)                      | 476 (33)                    | <0,0001 |
| Петлевые диуретики                      | 250 (17)                      | 202 (14)                    | 0,017   |
| Статины                                 | 1034 (72)                     | 1216 (83)                   | <0,0001 |

АСК – ацетилсалициловая кислота; ДАТ – двухкомпонентная антитромбоцитарная терапия; НФГ – нефракционированный гепарин; НПОАК – новые пероральные антикоагулянты; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину.



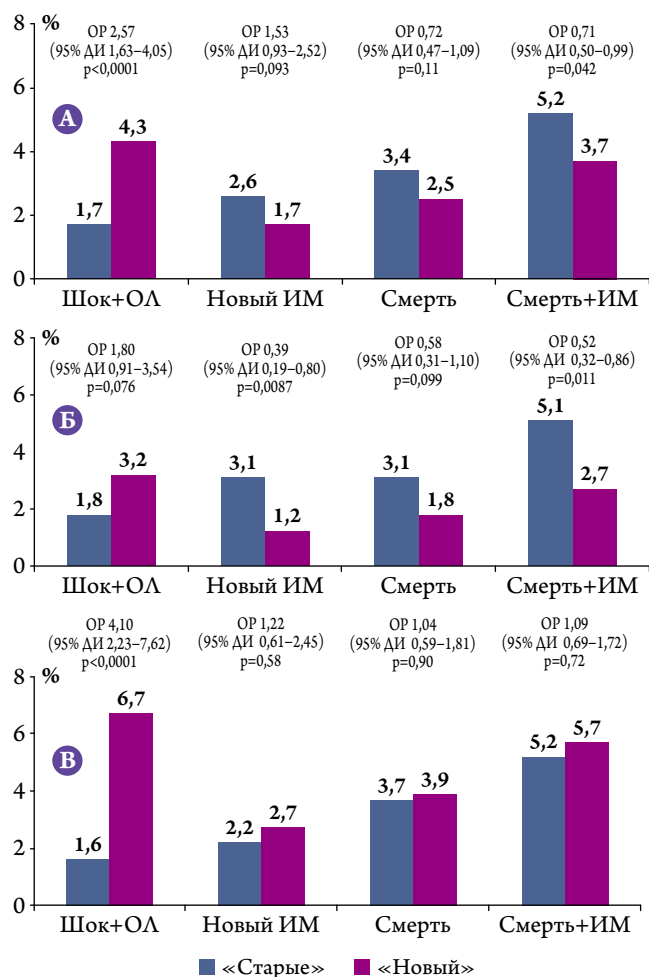


Рис. 2. Частота развития неблагоприятных исходов за время пребывания в стационаре в «старых» и «новом» регистрах у всех включенных пациентов (А), у пациентов в «инвазивных» (Б) и «неинвазивных» (В) стационарах.

ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; ИМ – инфаркт миокарда; ОЛ – отек легких.

стра РЕКОРД-3, необходимо их разделить на те, которые касаются:

- общих клинических характеристик пациентов;
- организации их лечения;
- аспектов инвазивного лечения;
- медикаментозного лечения;
- исходов госпитализации.

Прежде всего, важно понять, насколько полученные данные могли повлиять на различия в организации самих регистров, в первую очередь то, что в регистре РЕКОРД-3 была достаточная доля районных больниц (ЦРБ). Предыдущий анализ данных регистра РЕКОРД-3, в котором сравнивалось лечение в ЦРБ с лечением в других стационарах, показал, что в ЦРБ реже использовались не только инвазивные методы лечения (что очевидно), но и реже применялись многие препараты I класса рекомендаций. При этом по большинству анамнестических

и клинических характеристик, а также по соотношению факторов риска пациенты, госпитализированные в ЦРБ, мало отличались от пациентов в других стационарах. Кроме того, по частоте госпитальных неблагоприятных исходов ЦРБ и другие стационары статистически значимо не различались. Таким образом, можно утверждать, что наличие среди стационаров, участвовавших в регистре РЕКОРД-3, большой доли ЦРБ не было важным фактором, влиявшим на выявленные различия между «старыми» и «новым» регистрами РЕКОРД.

Далее, следуя по пунктам:

1. различия в клинических характеристиках пациентов с ОКСбпСТ характеризовались статистически значимо большей частотой некоторых предшествующих заболеваний среди пациентов «нового» регистра по сравнению со «старыми». При этом по ключевым факторам, определяющим риск развития неблагоприятных исходов в стационаре, таким, как низкое АД, высокий риск по шкале GRACE, класс Killip >I, новые ишемические изменения на ЭКГ (депрессии сегмента ST и/или отрицательные зубцы T), группы сравнения статистически значимо не различались (за исключением большей доли пациентов с депрессиями сегмента ST исходной ЭКГ в «старых» регистрах);
2. выявленные различия по организационным аспектам также оказались разнонаправленными. Например, в «новом» регистре время от начала симптомов ОКС до госпитализации оказалось почти в 2 раза больше, чем в «старых»: 7,7 ч против 4,8 ч. Можно увидеть, что это различие обусловлено временем от начала симптомов до первого обращения за медицинской помощью. Предположительная причина такого различия может заключаться в том, что выраженность симптомов ОКС у пациентов в «новом» регистре была несколько меньшей (косвенно на это указывает и меньшая доля пациентов с депрессиями сегмента ST, и большая доля тех, кто был госпитализирован не по каналу «03»). Впрочем, можно предполагать также наличие региональных особенностей организации помощи, которые могли повлиять на скорость обращения пациентов к медикам и которые невозможно было учесть при анализе.

Важным организационным различием между регистрами стала значительно выросшая в «новом» регистре по сравнению со «старыми» частота использования в диагностике тропонинового теста. Впрочем, даже теперь частота определения уровня тропонина 72% кажется низкой с учетом того, что, согласно современным руководствам, этот тест должен быть определен у всех пациентов с ОКСбпСТ.

Пациенты в «новом» регистре значительно чаще изначально госпитализировались в «инвазивные» стационары и значительно чаще переводились из «неинвазивных»

для выполнения КГ. Эти результаты могут косвенно отражать работу «инфарктных сетей», появление которых является наиболее важным изменением в лечении больных с ОКС, произошедшим в стране за последние годы;

3. обсуждая различия между «старыми» и «новым» регистрами в инвазивном лечении пациентов с ОКСбпST, надо отметить, что значимого увеличения ни частоты диагностической КГ, ни частоты выполнения ЧКВ, в том числе в первые 72 ч госпитализации, ни частоты коронарного стентирования в «новом» регистре не выявлено. В «новом» регистре все коронарные процедуры выполнялись чаще, но видимо, лишь потому, что больше пациентов поступало в «инвазивные» стационары. При этом в самих «инвазивных» стационарах частота инвазивных процедур значимо не изменилась, оставаясь невысокой. И если КГ выполнялась примерно у 70% пациентов, то ЧКВ – примерно у 1/3 и менее чем у 50% из тех, кому проводили КГ. Не отмечается роста частоты выполнения ЧКВ и стентирования при выявлении гемодинамически значимых коронарных стенозов, частоты вмешательств у пациентов, переведенных из «неинвазивных» стационаров. Полученные результаты показывают, что увеличение частоты коронарных вмешательств при ОКСбпST за последние несколько лет произошло за счет того, что больше пациентов поступает в «инвазивные» стационары, но не за счет большей активности самих «инвазивных» стационаров;
4. различия между «старыми» и «новым» регистрами в медикаментозном лечении пациентов с ОКСбпST также нельзя считать однозначными. С одной стороны, можно видеть заметное увеличение частоты использования ДАТ, статинов, фондапаринукса, т.е. некоторое приближение к требованиям современных клинических руководств. С другой стороны, довольно небольшой была доля пациентов, у которых применялся фондапаринукс (в отличие от подкожного нефракционированного гепарина), в сравнении с теми пациентами, кому был назначен тикагрелор;
5. сравнение частоты госпитальных смертельных исходов показало отсутствие статистически значимых разли-

чий между «старыми» и «новым» регистрами. Была выявлена достоверно меньшая частота суммы неблагоприятных исходов (смерть + ИМ) в «новом» регистре по сравнению со «старыми». Обращает внимание, что в «инвазивных» стационарах отличия по частоте неблагоприятных исходов в сторону улучшения между группами сравнения были более заметными, по сравнению с «неинвазивными».

Традиционно при представлении данных регистров их принято сравнивать с данными других похожих регистров. Относительно недавними можно считать данные наблюдательного исследования EURPHOVOR, в котором оценивались характеристики пациентов с ОКС и особенности их лечения в 53 стационарах 6 стран Европы (Финляндия, Франция, Германия, Греция, Португалия и Испания) [7]. Так как представленные в публикации данные относились к пациентам с острым ИМ без подъема сегмента ST, включенным с 2008 г. по 2010 г., в сводной сравнительной табл. 4 данные о регистрах РЕКОРД были объединены и касались только пациентов с острым ИМ без подъема сегмента ST. Из табл. 4 видно, что частота инвазивных коронарных процедур в российских стационарах – участниках регистров РЕКОРД была ниже, чем в среднем в странах, участвовавших в исследовании EURPHOVOR, а летальность – выше. Обращает внимание, что наиболее похожая на российские данные европейская страна – Португалия. В целом частота выполнения инвазивных процедур у пациентов с ИМбпST в российских регистрах была сопоставимой с частотой инвазивных процедур в европейских стационарах более 10 лет назад [8].

Обобщая данные, полученные в ходе настоящего анализа, можно констатировать, что улучшения в лечении пациентов с ОКСбпST за последние годы, выявленные в ходе проведения регистров РЕКОРД, произошли в первую очередь там, где были задействованы государственные усилия, или в случае, если эти изменения были неизбежны в силу очевидности. Примером государственных усилий можно считать создание новых правил госпитализации и, как следствие, увеличение доли пациентов, поступающих в «инвазивные» стационары, и доли пациентов, кото-

Таблица 4. Некоторые данные из исследования EURPHOVOR и регистров РЕКОРД

| Страна               | «Инвазивные» стационары, % | КГ, % | ЧКВ, % | Смерть, % |
|----------------------|----------------------------|-------|--------|-----------|
| Финляндия (n=1184)   | 100                        | 64    | 44     | 6,8       |
| Франция (n=1 659)    | 83                         | 95    | 66     | 1,9       |
| Германия (n=1 506)   | 100                        | 84    | 57     | 4,3       |
| Греция (n=767)       | 50                         | 39    | 20     | 2,6       |
| Португалия (n=1 987) | 50                         | 63    | 33     | 6,8       |
| Испания (n=1118)     | 67                         | 60    | 37     | 2,7       |
| Все страны (n=8 221) | 75                         | 70    | 45     | 4,4       |
| РЕКОРДы (n=3 987)    | 55                         | 47    | 30     | 6,7       |

КГ – коронарография; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

рых переводят из «неинвазивных» стационаров для КГ. Примеры очевидно неизбежных изменений – это увеличение частоты определения уровня тропонина, частоты назначения ДАТ, статинов. Их можно считать неизбежными, поскольку они не только связаны преимущественно с изменениями извне, сколько относительно дешевы.

В то же время практически не отмечено изменений, которые требовали бы «внутренних» усилий, или которые были финансово дороги. К ним относится выполнение инвазивных процедур, частота которых заметно не увеличилась, а также использование препаратов, к которым не появилось дженериков, например, фондапаринукса.

### Ограничения исследования

Как бы ни хотелось организаторам регистров РЕКОРД, чтобы полученные в них данные были бы отражением всероссийской ситуации, этого, конечно же, не получится. Впрочем, не будет этого не только в силу ограниченности регистров и небольшого объема выборки, но и потому, что общероссийские данные трудно получить (а может быть и не нужно, так как разные регионы страны порой довольно сильно отличаются друг от друга).

Другим ограничением нужно считать, что выполненное в этой работе сравнение было проведено между разными стационарами, некоторые из которых не участвовали в «старых», а другие не участвовали в «новом» регистре.

### Список участников регистров РЕКОРД

**АЛЬМЕТЬЕВСК:** Бацигов Х., Ишмуратова З., Гатауллин М., Тагирова Р.  
**БАРНАУЛ:** Рудакова Д., Сукманова Д., Бочарова А., Бубнова Е., Рогачева К., Гатальский К., Максакова Е., Фролова Ф., Бессонова А., Нечаева Д., Павличенко О., Танана О., Харитонов Я., Вялова И., Лисоченко А.  
**БЕЛГОРОД:** Константинов С., Плетнев С., Перуцкий Д., Куприянова М., Трифонова В.  
**ВЛАДИМИР:** Панин А., Наумчик А., Фомин Ю., Саверова Ю.  
**ВОРОНЕЖ:** Шевченко И., Будяк В., Елистратова О., Исламов Р., Костюков О., Козьмин М., Красова Е., Лихобицкая М., Сафонов А., Федотов О., Фетисов Е., Филиппских Д., Димитренко С., Испирьян А., Бородин И., Ермилова М., Подрезова М., Провоторов В., Шаповалова М., Будяк В., Сергеева О., Лавринова А.  
**ДИНСКАЯ:** Сергачева И., Баркова А., Денисенко Е., Барков П.  
**ЕЙСК:** Костюковец Р., Семенюта Е., Мурашко Е., Щеглова Т., Савенко Д.

### Заключение

В ходе сравнения данных российских регистров острого коронарного синдрома РЕКОРД и РЕКОРД-2 («старые» регистры, 2007–2011 гг.) с данными регистра РЕКОРД-3 («новый» регистр, 2015 г.) определено следующее:

1. В «новом» регистре значительно больше пациентов были госпитализированы в «инвазивные» стационары, и значительно больше было переведено из «неинвазивных» стационаров для выполнения коронарографии.
2. В «новом» регистре значимо большей была частота выполнения анализа на тропонин, значимо больше пациентов получали статины, двухкомпонентную антитромбоцитарную терапию, фондапаринукс.
3. Частота выполнения коронарографии, любого чрескожного коронарного вмешательства и коронарного стентирования в «инвазивных» стационарах в «старых» и «новом» регистрах статистически значимо не различалась, но среди всех пациентов частота выполнения коронарографии и чрескожного коронарного вмешательства в течение первых 72 ч в стационаре была статистически значимо выше в «новом» регистре.
4. По частоте смертельных исходов, развившихся за время пребывания в стационаре, «старые» и «новый» регистры статистически значимо не различались, но доля пациентов с суммой исходов (смерть + новый инфаркт миокарда) была статистически значимо меньше в «новом» регистре, в основном за счет «инвазивных» стационаров.

**ЕКАТЕРИНБУРГ:** Козлов С., Фокина Е., Грачев В., Новосельцев С., Горбенко П.  
**ИВАНОВО:** Лебедева Л., Мишина И., Мазанко О., Довгалак Ю., Березин М.  
**КАЗАНЬ:** Галявич А., Мухаметгатова Д., Балеева Л.  
**КАЛИНИНГРАД:** Медведев А., Данилов В., Шарохина Т.  
**КАНАЕВСКАЯ:** Жукова А., Рокотянская Е., Белов А.  
**КЕМЕРОВО:** Барбараиш О., Каишалап В., Тавлуева Е., Печерина Т., Федорова Н., Кочергина А., Чичкова Т., Андрозянова А., Бернс С., Коваленко О., Херасков В., Тарасов Н.  
**КОСТРОМА:** Строков А., Пришвина Н., Рыбалкин В.  
**КРАСНОДАР:** Космачева Е., Сокаева З., Макухин В., Круберг Л., Рафф С., Кижватова Н., Прасолова С., Бабаян В., Волощенко М., Гинтер Ю., Веселенко М., Мерзлякова С., Позднякова О.  
**КРЫМСК:** Матевосян А., Яготина Л., Тигай С., Яцунова А., Ефимкина Л.  
**КУЩЁВСКАЯ:** Гиниятова М., Терновая С., Москаленко Л.



ЛАБИНСК: Исаева Н., Щербинина Е., Русов А.  
 ЛЮБЕРЦЫ: Гинзбург М., Мешкова Е.  
 МОСКВА: Гиляров М., Новикова Н., Чепкий Д.,  
 Нестеров А., Константинова Е., Ткаченко К., Козуб А.,  
 Семакина С., Тарасенко С., Зацаринная Е., Грачева Е.,  
 Линчак Р., Марчак Д., Карташева Е., Лебедева А.,  
 Данько Ю., Грацианский Н., Арефьев М., Матюшков Н.,  
 Аверков О.  
 НИЖНИЙ НОВГОРОД: Починка И., Ботова С.,  
 Гвоздулина М.  
 ОДИНЦОВО: Харченко М., Шарафутдинова Д.,  
 Карпалов В., Ярош В., Бубнов А.  
 ОМСК: Ситников Г., Корсаков М., Пивень С.  
 ОРЕНБУРГ: Виноградова О., Захаров С., Дружинина Д.  
 ПАВЛОВСКАЯ: Маркосян М., Захарченко М.,  
 Дронова А., Борисов И.  
 ПЕРМЬ: Сыромятников Л., Симончик А., Лапин О.,  
 Акулова М., Чижова А., Гусев О., Цепелев В., Дорофеев В.,  
 Малкин М., Гладков С., Калашиников И., Бурдина Е.  
 ПОЧИНКИ: Шептунов О., Гагаев А., Быстрова Н.  
 ПСКОВ: Калашиников С., Кудрявцева О.,  
 Шапошников А., Семенова О., Романова Н.  
 САМАРА: Дупляков Д., Скуратова М., Глинина Е.,

Ахматова Ю., Лоцманова Е., Габерман О., Данилова Е.,  
 Рубаненко О., Андреева С.  
 САНКТ-ПЕТЕРБУРГ: Костенко В., Скородумова Е.,  
 Федоров А., Сиверина А., Бурак Т., Архаров И.  
 СОЧИ: Бочманова Ю., Зыков М., Смагин И.,  
 Селиванова Н., Мартиросян Е.  
 СЫЗРАНЬ: Мирошник Е., Якунин А., Мендель Я.,  
 Анисимова А., Антонова М., Кузьмина Н.  
 ТАЛЬМЕНКА: Наренкова С., Ковалева О.  
 ВЫСЕЛКИ: Святенко О., Солоп И.  
 ТАРУСА: Охотин А., Осипов М., Осипов В.  
 ТВЕРЬ: Алексеев Д., Разыграев Р., Шехаб Л.,  
 Яковлева М., Костюк Т.  
 ТИХОРЕЦК: Свистунов М., Циганет Л., Гончаров В.  
 ТОЛЬЯТТИ: Пухова А., Карбузов М.  
 ТОМСК: Марков В., Сыркина А., Белокопытова Н.,  
 Лишманов А., Оюнаров Э., Максимов А., Бурыхина М.  
 ТУАПСЕ: Киселев А., Поправко А.  
 УЛАН-УДЭ: Донирова О., Сульtimiова И., Новокрещенных О.  
 УСТЬ-ЛАБИНСК: Туник Е.  
 ЧИТА: Ларева Н., Романова Е., Хлуднев С.,  
 Маришкина К., Абрамова Л., Кошечая О., Гагаркина Л.,  
 Калинин Т., Горбунов В.

#### Information about the author:

Moscow Bauman City Hospital №29, Moscow, Russia

Erlikh Alexey D. – MD.

E-mail: alexeyerlikh@gmail.com

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Goldberg R.J., Currie K., White K. et al. Six-month outcomes in a multinational registry of patients hospitalized with an acute coronary syndrome (the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). Am J Cardiol 2004;93:288–293.
- Yan A. T., Tan M., Fitchett D. et al. for the Canadian Acute Coronary Syndromes Registry Investigators. One-year outcome of patients after acute coronary syndrome (from the Canadian Acute Coronary Syndromes Registry). Am J Cardiol 2004;94:25–29.
- van Leeuwen M.A., Daemen J., van Mieghem N.M. et al.; Interventional Cardiologists of the Thoraxcenter 2000–2009. Comparison of long-term outcomes in STEMI and NSTEMI-ACS after coronary stent placement: an analysis in a real world BMS and DES population. Int J Cardiol 2013;167 (5):2082–2087.
- Erlikh A. D., Gratsiansky N. A. and Participants of the RECORD registry. Registry of Acute Coronary Syndromes RECORD. Characteristics of Patients and Results of Inhospital Treatment. Kardiologiya 2009;7–8:4–12. Russian (Эрлих А. Д., Грацианский Н. А. от имени всех участников регистров РЕКОРД. Регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара. Кардиология 2009;7–8:4–12).
- Erlikh A. D., Gratsiansky N. A. on behalf of all participants of the RECORD 1 and 2 registries. Acute coronary syndrome in real practice of hospitals in Russia. Data from RECORD 1 and 2 registries. Kardiologiya 2012;10:9–14. Russian (Эрлих А. Д., Грацианский Н. А. от имени всех участников регистров РЕКОРД-1 и РЕКОРД-2. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST в практике российских стационаров: сравнительные данные регистров РЕКОРД-1 и РЕКОРД-2. Кардиология 2012;10:9–14).
- Erlikh A. D., Gratsiansky N. A. on behalf of all participants of the RECORD-3 registry. Russian registry of Acute Coronary Syndromes RECORD-3. Characteristics of Patients and Results of Inhospital Treatment. Kardiologiya 2016;4:16–24. Russian (Эрлих А. Д., Грацианский Н. А. от имени всех участников регистра РЕКОРД-3. Российский регистр острого коронарного синдрома РЕКОРД-3. Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. Кардиология 2016;4:16–24).
- André R., Bongard V., Elosua R. et al. International differences in acute coronary syndrome patients' baseline characteristics, clinical management and outcomes in Western Europe: the EURHOBOP study. Heart 2014;100 (15):1201–1207.
- Hasdai D., Behar S., Wallentin L. et al. on behalf of the Euro Heart Survey investigators. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin – the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes. Eur Heart J 2002;23:1190–1201.

Поступила 11.11.17 (Received 11.11.17)

Мансурова Д. А., Каражанова Л. К.

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения (РГП на ПХВ)  
«Государственный медицинский университет г. Семей» Минздрава Республики Казахстан, Семей, Казахстан

## НЕЗАВИСИМЫЕ ПРЕДИКТОРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

Ключевые слова: остаточная реактивность тромбоцитов, острый коронарный синдром, стентирование, сердечно-сосудистые осложнения, двухкомпонентная антитромбоцитарная терапия, клопидогрел, полиморфизм CYP2C19.

Ссылка для цитирования: 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):22–29.

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Выявление независимых клинических и лабораторных предикторов сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) со стентированием на раннем госпитальном этапе. **Материалы и методы.** В проспективное одноцентровое исследование включены 130 пациентов с ОКС, которым было проведено ЧКВ со стентированием. Все пациенты до и после ЧКВ получали двухкомпонентную антитромбоцитарную терапию ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом. Через 12–48 ч после ЧКВ была определена остаточная реактивность тромбоцитов (ОРТ) агрегометром AggRAM. Одновременно 57 пациентам было проведено генотипирование полиморфизма гена CYP2C19 по аллелю\*2. За конечные точки были приняты случаи ССО: внезапная смерть, тромбоз стента, артериальный тромбоз другой локализации, повторная стенокардия, нарушение ритма, обусловившие необходимость назначения терапии. Наблюдение проводилось в течение госпитального периода, средняя продолжительность составила  $9,7 \pm 3,2$  дня. **Результаты.** У 32 пациентов после ЧКВ наблюдались повторные ССО, факторами риска развития которых, по данным однофакторного регрессионного анализа, явились ОРТ, индуцированная 10 мкг/мл аденозин-5'-дифосфатом – АДФ ( $p < 0,001$ ), площадь под кривой агрегации – AUC ( $p < 0,001$ ), уровень креатинина ( $p < 0,001$ ), гемоглобина ( $p < 0,001$ ) и глюкозы крови ( $p = 0,026$ ), возраст ( $p = 0,01$ ), железодефицитная анемия ( $p = 0,01$ ), фракция выброса левого желудочка ( $p = 0,004$ ), количество стентов ( $p = 0,015$ ). В результате многофакторного регрессионного анализа были установлены независимые предикторы развития ССО: уровень ОРТ, индуцированной АДФ,  $\geq 76\%$  ( $p = 0,003$ ), креатинина  $\geq 189$  мкмоль/л ( $p = 0,003$ ) и гемоглобина  $\leq 114$  г/л ( $p = 0,004$ ). Выявлено статистически значимое влияние гомозиготного носительства CYP2C19\*2 (G681A) (A/A) на развитие тромбоза стента ( $p = 0,028$ ). **Заключение.** ОРТ, индуцированная АДФ, уровень креатинина и гемоглобина явились независимыми предикторами госпитальных ССО у пациентов с ОКС после реваскуляризации миокарда со стентированием.

Mansurova J. A., Karazhanova L. K.

Semey State Medical University, Semey, Kazakhstan

## INDEPENDENT PREDICTORS OF ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION DURING HOSPITALIZATION

Keywords: residual platelet reactivity; acute coronary syndrome; stenting; adverse cardiovascular events; dual antiplatelet therapy; clopidogrel; CYP2C19 polymorphism.

For citation: Mansurova J. A., Karazhanova L. K. Independent Predictors of Adverse Cardiovascular Events in Patients With Acute Coronary Syndrome After Percutaneous Coronary Intervention During Hospitalization. Kardiologiia. 2018;58(12):22–29.

### SUMMARY

**Purpose:** to elucidate independent clinical and laboratory predictors of adverse cardiovascular events (ACVE) in patients with acute coronary syndrome (ACS) after percutaneous coronary intervention (PCI) with stenting in early in-hospital period. **Materials and methods.** We included in this prospective single center study 130 patients with ACS who underwent PCI with stenting. All patients prior to and after PCI received dual antiplatelet therapy with acetylsalicylic acid and clopidogrel. In 12–48 hours after PCI we measured residual platelet reactivity (RPR) using light aggregometry. In 57 patients simultaneously we performed genotyping of CYP2C19\*2

polymorphisms. The following ACVE were used as end-points and were registered during inhospital observation (mean duration  $9.7 \pm 3.2$  days): sudden death, stent thrombosis, arterial thrombosis of other localization, recurrent angina, cardiac rhythm disturbances requiring special therapy. *Results.* Repetitive ACVE were observed in 32 patients. According to unifactorial regression analysis risk factors of their development were, ADP F-induced RPR ( $p < 0.001$ ), levels of creatinine ( $p < 0.001$ ), hemoglobin ( $p < 0.001$ ), and glucose ( $p = 0.026$ ), age ( $p = 0.01$ ), iron-deficiency anemia ( $p = 0.01$ ), left ventricular ejection fraction ( $p = 0.004$ ), number of stents ( $p = 0.015$ ). According to results of multifactorial regression analysis independent predictors of ACVE were: ADP-induced RPR  $> 76\%$  ( $p = 0.003$ ), levels of creatinine  $> 189 \mu\text{mol/L}$  ( $p = 0.003$ ), and hemoglobin  $< 114 \text{ g/L}$  ( $p = 0.004$ ). Significant effect of homozygous carriage of CYP2C19\*2 (G681A) (A/A) on development of stent thrombosis was also detected ( $p = 0.028$ ). *Conclusion.* ADP-induced RPR, levels of creatinine and hemoglobin were found to be independent predictors of inhospital ACVE after myocardial revascularization with stenting in patients with ACS.

**С**ердечно-сосудистые заболевания продолжают занимать лидирующие позиции в структуре смертности населения во всем мире. Увеличение заболеваемости ишемической болезнью сердца (ИБС), совершенствование в области разработки стентов и техники выполнения реваскуляризации миокарда, повышение их безопасности и клинической эффективности привели к широкому распространению чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), и вместе с этим к формированию проблемы повторных сердечно-сосудистых осложнений (ССО), которые возможны независимо от качества проведенного вмешательства [1]. В международных исследованиях приводятся данные о высокой частоте развития осложнений и/или повторных неблагоприятных исходов, включая смерть, после стентирования коронарных артерий у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) [2, 3]. Доказано, что смерть пациентов с ИМ чаще происходит в течение 1-го месяца вследствие кардиальных причин. Некардиальные причины ответственны за большинство более поздних смертей у этой категории пациентов [4]. Назначение двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) с применением ацетилсалициловой кислоты (АСК) и ингибитора рецепторов  $\text{P2Y}_{12}$  тромбоцитов как до, так и после ЧКВ является стандартом в лечении больных с острым коронарным синдромом (ОКС) [5]. В настоящее время клопидогрел является самым известным представителем группы тиаенопиридинов и остается наиболее часто применяемым блоатором рецепторов  $\text{P2Y}_{12}$  в мире [6]. Клопидогрел является неактивным пролекарством и обладает широкой вариабельностью ответа. Доказано, что ключевой ген полиморфизма вовлечен в вариабельность образования активного метаболита и клиническую эффективность клопидогрела [7].

С учетом изложенного необходим поиск методов, позволяющих на раннем этапе уточнить степень риска повторных ССО после ЧКВ у конкретного больного. В связи с этим нами проведено проспективное одноцентровое исследование с целью выявления независимых клинических и лабораторных предикторов госпитальных осложнений у пациентов с ОКС после ЧКВ со стентированием.

## Материалы и методы

В исследование были включены 130 пациентов, поступивших в кардиохирургическое отделение МЦ ГМУ г. Семей (Казахстан) с ОКС в период с 2016 по 2017 г. В исследование включали пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) и ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST), которым после стратификации риска была проведена коронарография (КГ) с последующей реваскуляризацией миокарда со стентированием. Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, непереносимость клопидогрела.

Все пациенты до и после ЧКВ получили ДАТ: нагрузочные дозы АСК 250–325 мг и клопидогрела 300–600 мг и поддерживающие дозы АСК 75–100 мг и клопидогрела 75–150 мг. Через 12–48 ч после ЧКВ была определена остаточная реактивность тромбоцитов (ОРТ), у 57 пациентов также проведено генотипирование полиморфизма гена CYP2C19 по аллелю\*2. Оценивали различные клинические характеристики и лабораторные показатели крови после реваскуляризации миокарда. В исследовании регистрировали конечные точки – повторные ССО (внезапная смерть, тромбоз стента, артериальный тромбоз другой локализации, повторная стенокардия, нарушение ритма сердца, потребовавшее назначения терапии). Наблюдение проводили в течение госпитального периода, средняя продолжительность составила  $9,7 \pm 3,2$  дня.

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

Функциональную активность тромбоцитов в одном образце крови определяли турбидиметрическим методом по Борну с помощью агрегометра AggRAM Helena Biosciences Europe при времени считывания до 10 мин. Кровь с цитратом натрия (3,8%, в соотношении 9:1) брали из локтевой вены. Плазму, богатую тромбоцитами, получали центрифугированием при 1000 об/мин в течение 10 мин; плазму, бедную тромбоцитами – при 3000 об/мин в течение 15 мин. ОРТ оценивали по максимальному проценту агрегации тромбоцитов в ответ на стимуляцию 10 мкг/мл АДФ для оценки ответа на ингибитор  $\text{P2Y}_{12}$  – клопидогрел и 2,5 мкг/мл эпинеф-



рина для оценки ответа на АСК. Использовали реагенты фирмы «Технология-Стандарт».

Одномоментно у 57 пациентов была взята кровь для определения полиморфизма гена CYP2C19\*2 (G681A). Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием наборов реагентов SNP-экспресс-PB на приборе BioRad.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы SPSS 20.0. Для сравнения количественных переменных использовали t-тест Стьюдента и U-тест Манна–Уитни для независимых выборок,  $\chi^2$  – для выявления взаимосвязи между номинальными переменными. Количественные переменные представлены в виде средних значений и их стандартных отклонений. Дихотомические признаки представлены в виде долей (процентов). С помощью бинарной логистической регрессии (одно- и многофакторной) были выявлены независимые предикторы ССО, отношение шансов (ОШ) при 95% доверительном интервале (ДИ) для каждого фактора. В результате ROC-анализа проведена оценка прогностического значения количественных признаков, а также установлены их критические значения, при которых событие произойдет с вероятностью 0,5. Различия между сравниваемыми переменными считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В исследование были включены 130 пациентов. Среди них 91 (70%) мужчина (средний возраст  $59,9 \pm 11,3$  года) и 39 (30%) женщин (средний возраст  $65,9 \pm 9,5$  года). Мужчины были значительно моложе женщин ( $p = 0,005$ ). Длительность ИБС составляла в среднем  $2,62 \pm 3,8$  года (максимальная 20 лет). Средняя продолжительность пребывания в стационаре достигала  $9,7 \pm 3,2$  дня. При поступлении пациенты с ОКСбпСТ имели очень высокий, высокий и промежуточный риск, средняя оценка по шкале GRACE составила  $135 \pm 16,5$  балла. Статистически значимых различий по развитию ССО у исследуемых пациентов с ОКСпСТ и ОКСбпСТ не выявлено ( $p = 0,174$ ), в связи с чем расчет проводился для всей группы пациентов.

В таблице 1 представлена сравнительная клинико-лабораторная характеристика больных в группах без ССО ( $n = 98$ ; 75,4%) и с ССО ( $n = 32$ ; 24,6%) после ЧКВ на госпитальном этапе.

По данным КГ, наиболее часто определялось двухсосудистое поражение коронарных артерий – у 50 (38,5%) пациентов, однососудистое – у 49 (37,7%), трехсосудистое – у 27 (20,8%), многососудистое поражение коронарного русла – у 4 (3,1%).

В период исследования отмечались кровотечения в 3 (2,3%) случаях: в 2 – желудочно-кишечное и в 1 – носовое.

Частота конечной точки в исследуемой группе составила 32 (24,6%). В 7 (5,4%) случаях зарегистрированы летальные исходы, у 3 (2,3%) пациентов – ИМ в результате тромбоза стента, нарушения ритма сердца – в 6 (4,6%) случаях, в 1 (0,8%) – тромбоз периферического сосуда, в 15 (11,5%) – повторный болевой синдром без признаков тромбоза стента.

В результате генотипирования CYP2C19\*2 (G681A) было выявлено, что у 22 (38,6%) из 57 пациентов имеется нормальный гомозиготный генотип G/G (гомозигота дикий тип), у 29 (50,9%) – гетерозиготная замена G/A (гетерозиготный тип) и у 6 (10,5%) – гомозиготная мутация A/A (гомозиготный тип). Носительство CYP2C19\*2 (G681A) установлено в группе без ССО у 25 (56,8%), в группе с ССО – у 10 (76,9%) пациентов. Однако статистически значимые различия не выявлены ( $p = 0,325$ ). В исследуемой выборке у 10 (7,7%) пациентов в анамнезе имелся тромбоз стента. Установлено, что носительство гомозиготной мутации CYP2C19\*2 (G681A) (A/A) статистически значимо влияет на развитие тромбоза стента ( $p = 0,028$ ).

Среднее значение ОРТ у пациентов с гомозиготой дикого типа (G/G) составило  $56,9 \pm 21,8\%$ , с гетерозиготной заменой (G/A) –  $63,7 \pm 15,6\%$  и с гомозиготной мутацией (A/A) –  $75,6 \pm 7,3\%$ . Значение ОРТ у пациентов с гомозиготной мутацией (A/A) было статистически значимо выше ( $p = 0,001$ ).

С помощью однофакторного регрессионного анализа, в который были включены указанные характеристики, выявлены следующие факторы риска развития повторных ССО на фоне ДАТ на госпитальном этапе: АДФ-индуцированная ОРТ (ОШ 1,122 при 95% ДИ от 1,073 до 1,174;  $p < 0,001$ ) и АУС (ОШ 1,076 при 95% ДИ от 1,044 до 1,108;  $p < 0,001$ ), уровень креатинина (ОШ 1,022 при 95% ДИ от 1,010 до 1,034;  $p < 0,001$ ), глюкозы в крови (ОШ 1,188 при 95% ДИ от 1,021 до 1,382;  $p = 0,026$ ) и гемоглобина (ОШ 0,933 при 95% ДИ от 0,905 до 0,961;  $p < 0,001$ ), возраст (ОШ 1,053 при 95% ДИ от 1,013 до 1,096;  $p = 0,01$ ), железодефицитная анемия (ОШ 4,333 при 95% ДИ от 1,429 до 13,144;  $p = 0,01$ ), фракция выброса левого желудочка (ОШ 0,921 при 95% ДИ от 0,871 до 0,974;  $p = 0,004$ ), количество стентов (ОШ 2,299 при 95% ДИ от 1,176 до 4,496;  $p = 0,015$ ). Носительство CYP2C19\*2 в исследуемой группе пациентов не оказывало значимого влияния на развитие госпитальных ССО (ОШ 2,533 при 95% ДИ от 0,611 до 10,496;  $p = 0,2$ ).

При проведении многофакторного регрессионного анализа были установлены независимые предикторы развития ССО: АДФ-индуцированная ОРТ (ОШ 1,323 при 95% ДИ от 1,103 до 1,587;  $p = 0,003$ ), уровень креатинина (ОШ 1,030 при 95% ДИ от 1,010 до 1,050;  $p = 0,003$ ) и гемоглобина (ОШ 0,928 при 95% ДИ от 0,882 до 0,976;  $p = 0,004$ ).

**Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов**

| Показатель                                             | Все пациенты (n=130) | Группа без ССО (n=98) | Группа с ССО (n=32)   | p*     |
|--------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|--------|
| Возраст, годы                                          | 61,6±11,1 (32–86)    | 60,2±10,6 (32–80)     | 66,2±11,7 (40–86)     | 0,008  |
| Мужчины                                                | 91 (70)              | 70 (71,4)             | 21 (65,6)             | 0,689  |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                                 | 26,5 (24,5; 30,3)    | 26,5 (24,5; 30,3)     | 26,9 (24,4; 30,0)     | 0,731  |
| САД, мм рт. ст.                                        | 130 (120; 150)       | 130 (120; 150)        | 130 (110; 155)        | 0,267  |
| ДАД, мм рт. ст.                                        | 80 (80; 90)          | 90 (80; 90)           | 80 (65; 90)           | 0,059  |
| ЧСС, уд/мин                                            | 80 (72; 90)          | 80 (70; 88)           | 90 (79; 100)          | 0,340  |
| <b>ОСН по Killip</b>                                   |                      |                       |                       |        |
| I                                                      | 53 (40,8)            | 47 (48,0)             | 6 (18,8)              | <0,001 |
| II                                                     | 63 (48,5)            | 47 (48)               | 16 (50)               | <0,001 |
| III                                                    | 8 (6,2)              | 2 (2)                 | 6 (18,8)              | <0,001 |
| IV                                                     | 6 (4,6)              | 2 (2)                 | 4 (12,5)              | <0,001 |
| ОКСпСТ                                                 | 76 (58,5)            | 54 (55,1)             | 22 (68,8)             | 0,174  |
| Статус курения                                         | 55 (42,3)            | 46 (46,9)             | 9 (28,1)              | 0,061  |
| Отягощенная наследственность                           | 44 (33,8)            | 36 (36,7)             | 8 (25)                | 0,223  |
| Артериальная гипертензия                               | 118 (90,8)           | 88 (89,8)             | 30 (93,8)             | 0,729  |
| Сахарный диабет                                        | 26 (20)              | 18 (18,4)             | 8 (25)                | 0,576  |
| ЖДА в анамнезе                                         | 15 (11,5)            | 7 (7,1)               | 8 (25)                | 0,011  |
| ОНМК в анамнезе                                        | 14 (10,8)            | 8 (8,2)               | 6 (18,8)              | 0,108  |
| Стенокардия в анамнезе                                 | 85 (65,4)            | 60 (61,2)             | 25 (78,1)             | 0,081  |
| ИМ в анамнезе                                          | 54 (41,5)            | 40 (40,8)             | 14 (43,8)             | 0,770  |
| ЧКВ в анамнезе                                         | 49 (37,7)            | 37 (37,8)             | 12 (37,5)             | 0,979  |
| Тромболизис                                            | 25 (19,2)            | 19 (19,4)             | 6 (18,8)              | 0,937  |
| Стент с ЛП                                             | 108 (83,1)           | 83 (84,7)             | 25 (78,1)             | 0,556  |
| Имплантировано >1 стента                               | 35 (26,9)            | 20 (20,4)             | 15 (46,9)             | 0,007  |
| ФВ ЛЖ, %                                               | 55 (50; 60)          | 57 (52; 60)           | 52 (47; 55)           | 0,001  |
| <b>Лабораторные показатели</b>                         |                      |                       |                       |        |
| Гемоглобин, г/л                                        | 134,9±19,2 (75–176)  | 140,1±15,8 (101–176)  | 118,8±19,9 (75–158)   | <0,001 |
| Креатинин, мкмоль/л                                    | 127,6 (108,7; 141,6) | 120,3 (106,2; 134,5)  | 141,3 (123,8; 229,8)  | <0,001 |
| Холестерин, ммоль/л                                    | 4,4 (3,9; 5,4)       | 4,5 (3,0; 8,8)        | 4,3 (1,7; 7,2)        | 0,103  |
| Триглицериды, ммоль/л                                  | 1,9±0,8 (0,7–4,2)    | 1,9±0,8 (0,8–4,2)     | 1,9±0,9 (0,7–3,9)     | 0,921  |
| Глюкоза, ммоль/л                                       | 5,6 (4,9; 6,6)       | 5,6 (4,8; 6,5)        | 6,1 (5,4; 7,3)        | 0,068  |
| <b>Остаточная реактивность тромбоцитов на фоне ДАТ</b> |                      |                       |                       |        |
| ОРТ с 10 мкг/мл АДФ, %                                 | 59,5±18,5 (5,1–99,6) | 53,9±16,9 (5,1–87,9)  | 76,7±11,4 (55,0–99,6) | <0,001 |
| AUC с 10 мкг/мл АДФ                                    | 47,3 (26,3; 61,3)    | 38,1 (20,4; 57,0)     | 68,5 (56,5; 76,0)     | <0,001 |
| ОРТ с 2,5 мкг/мл эпинефрина, %                         | 30,6 (14,0; 46,4)    | 28,6 (12,1; 44,0)     | 37,5 (20,2; 53,3)     | 0,095  |
| AUC с 2,5 мкг/мл эпинефрина                            | 21,3 (8,3; 32,8)     | 20,6 (7,2; 30,0)      | 25,8 (12,6; 39,7)     | 0,111  |

Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%); среднего ± среднеквадратичное отклонение, значения min и max – M±SD (min–max) или медианы и межквартильного интервала – Me (Q1; Q3). \* – различия при сравнении групп пациентов с наличием или без сердечно-сосудистых осложнений. ССО – сердечно-сосудистое осложнение; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ИМТ – индекс массы тела; ЖДА – железодефицитная анемия; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ИМ – инфаркт миокарда; ОКСпСТ – острый коронарный синдром с подъемом ST; ЛП – лекарственное покрытие; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ДАТ – двухкомпонентная антитромбоцитарная терапия; ОРТ – остаточная реактивность тромбоцитов; AUC – площадь под кривой агрегации.

Критическими значениями переменных при ОКСбпСТ явились: для ОРТ – 77% (ОШ 1,127 при 95% ДИ от 1,041 до 1,220; p=0,003), для гемоглобина – 107 г/л (ОШ 0,938 при 95% ДИ от 0,894 до 0,983; p=0,008) и для креатинина – 169 мкмоль/л (ОШ 1,033 при 95% ДИ от 1,002 до 1,065; p=0,035); при ОКСпСТ: для ОРТ – 75% (ОШ 1,119 при 95% ДИ от 1,060 до 1,182; p<0,001), для гемоглобина – 119 г/л (ОШ 0,926 при 95% ДИ от 0,890 до 0,964; p<0,001) и для креатинина – 199 мкмоль/л (ОШ 1,019 при 95% ДИ от 1,006 до 1,033; p=0,004).

Факторами, усиливающими прогностическую значимость указанных признаков, в многофакторном регрессионном анализе явились железодефицитная анемия в анамнезе (ОШ 0,089 при 95% ДИ от 0,008 до 1,024; p=0,052) и AUC (ОШ 0,904 при 95% ДИ от 0,804 до 1,015; p=0,089). Точность прогноза при включении выявленных независимых предикторов ССО составила 0,9; чувствительность – 0,959 и специфичность – 0,718. С целью определения критических значений количественных предикторов проведен ROC-анализ с построением ROC-кривой (см. рисунок 1).

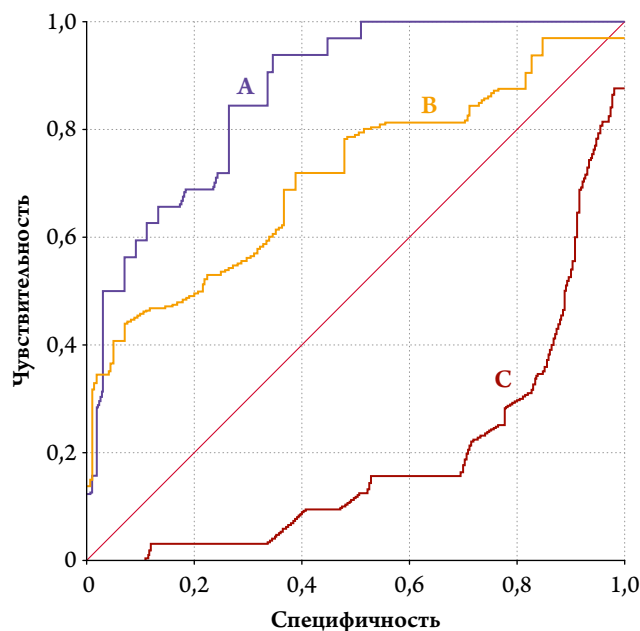


Рис. 1. ROC-кривые переменных.

А – остаточная реактивность тромбоцитов; В – креатинин; С – гемоглобин.

В исследуемой группе пациентов критические значения составили: для ОРТ >76% (AUC=0,868 при 95% ДИ от 0,803 до 0,932;  $p<0,001$ ), креатинина >189 мкмоль/л (AUC=0,711 при 95% ДИ от 0,598 до 0,825;  $p<0,001$ ), гемоглобина <114 г/л (AUC=0,189 при 95% ДИ от 0,104 до 0,275;  $p<0,001$ ), при которых событие произойдет с вероятностью более 0,5.

## Обсуждение

Основным результатом настоящего исследования стало установление независимых предикторов развития ССО у пациентов с ОКС после ЧКВ со стентированием на госпитальном этапе. АДФ-индуцированная ОРТ, уровень креатинина и гемоглобина явились основными предикторами неблагоприятного госпитального прогноза на фоне ДАТ, включавшей АСК и клопидогрел.

Одним из основных критериев оценки в данном исследовании было тестирование функции тромбоцитов. Для определения агрегационной активности тромбоцитов используется множество тестов, однако мы все еще не контролируем эффективность антитромбоцитарной терапии (АТТ). Наиболее сложной проблемой, по-видимому, является отсутствие корреляции между результатами большинства доступных тестов [8] вследствие использования разных протоколов и индукторов агрегации. Стандартизированного параметра, по которому можно было бы однозначно судить о гиперактивности тромбоцитов и степени ее изменения на фоне АТТ, в настоящее время не существует [9, 10]. Оптическая агрегометрия по-прежнему считается «золотым стандартом» определения функции тромбоцитов и остается

наиболее распространенным тестом, в основе которого лежит турбидиметрический метод, разработанный G. Born в 60-х годах XX века [11]. Однако недостатками этого метода являются длительность выполнения теста, необходимость высококвалифицированного персонала, наличие преаналитических и различных процедурных условий, которые могут влиять на результаты анализа [12]. В многочисленных исследованиях установлена доминирующая роль функции тромбоцитов в патогенезе ОКС; кроме того, выявлено, что высокая ОРТ при лечении клопидогрелом является прогностическим фактором основных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда со стентированием [13–15], что подтверждают наши данные ( $p<0,003$ ). Так, G. Parodi и соавт. установили, что высокая ОРТ, по данным оптической агрегометрии, у пациентов с ОКС, получавших клопидогрел после ЧКВ, была связана с высоким риском развития краткосрочных и долгосрочных ишемических осложнений (ОР 1,49 при 95% ДИ от 1,08 до 2,05;  $p=0,02$ ) и сердечной смертью (ОР 1,81 при 95% ДИ от 1,18 до 2,76;  $p=0,006$ ) [15]. Критическое значение ОРТ в указанном исследовании было задано как 70%, в нашем исследовании получено 76%. В исследованиях с использованием оптической агрегометрии с АДФ индуктором в других концентрациях и с низким критическим уровнем ОРТ или другими методами частота высокой ОРТ повышалась, а прогностическая значимость теста снижалась [16–19]. Результаты исследования GRAVITAS, а также других крупных рандомизированных исследований, таких как TRIGGER-PCI, ADAPT-DES, ARCTIC, не выявили преимуществ персонализированного подхода к назначению АТТ пациентам после планового ЧКВ [19–22]. В противоположность им в небольших исследованиях коррекция дозы клопидогрела под контролем ОРТ значительно улучшила клинический результат ЧКВ [23, 24]. Многоцентровое рандомизированное исследование TROPICAL-ACS показало преимущество персонализированной терапии с применением тестирования функции тромбоцитов [25].

Дисфункция почек у пациентов с ОКС является одним из важных предикторов смерти в госпитальный период и в долгосрочной перспективе [26]. Большое число исследований, как и наше, показало, что уровень креатинина является одним из независимых факторов госпитального прогноза ( $p=0,003$ ). В модель риска ACEF (2009), утвержденную для оценки краткосрочных неблагоприятных исходов у пациентов после хирургической и чрескожной реваскуляризации миокарда, включены такие переменные, как возраст, креатинин и фракция выброса левого желудочка. При уровне креатинина >2 мг/дл (177 мкмоль/л) наблюдалось увеличение частоты комбинированной конечной точки, включающей



## Бисопролол / Периндоприл

# Новый препарат

БИСОПРОЛОЛ  
+  
ПЕРИНДОПРИЛ



**1 таблетка  
в день**

|                          |                                       |                                                  |
|--------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Артериальная гипертензия | Стабильная ишемическая болезнь сердца | Стабильная хроническая сердечная недостаточность |
|--------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------|

\*Одна таблетка вместо двух

Одна таблетка вместо двух

[illegible]

АО «Сандено» 125106 г. Москва, ул. Давыдовская 3, Тел.: (495) 037 0700, факс: (495) 037 0701, [info@sandeno.ru](mailto:info@sandeno.ru)

Материал предназначен для специалистов



смерть от заболеваний сердца, острого ИМ или инсульта [27, 28]. В нашем исследовании увеличение частоты комбинированной конечной точки наблюдалось при уровне креатинина  $>2,14$  мг/дл ( $189$  мкмоль/л), причем у больных с ОКСпСТ при более высоком уровне –  $>2,25$  мг/дл ( $199$  мкмоль/л), чем у больных с ОКСбпСТ –  $>1,91$  мг/дл ( $169$  мкмоль/л;  $p<0,001$ ). Таким образом, дисфункция почек является одним из независимых факторов риска развития тяжелых ССО у пациентов с ОКС.

В большой когорте пациентов с ОКС были обнаружены статистически значимые и независимые ассоциации между низким уровнем гемоглобина и неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами. Среди пациентов с ОКСпСТ наблюдалось прогрессирующее увеличение сердечно-сосудистой смертности и частоты развития сердечной недостаточности при уровне гемоглобина менее  $140$  г/л, а у пациентов с ОКСбпСТ – менее  $110$  г/л [29]. В обновленную модель ACEF II (2017) дополнительно были включены анемия и экстренное хирургическое вмешательство [30]. В нашем исследовании пациенты с ОКС с низким уровнем гемоглобина также подвергались высокому риску развития ССО ( $p=0,004$ ), критический уровень гемоглобина составил  $114$  г/л (с ОКСбпСТ – менее  $107$  г/л, с ОКСпСТ – менее  $119$  г/л). С учетом изложенного в нашем исследовании также выявлена прогностическая значимость анемии, которая ассоциируется с увеличением неблагоприятных госпитальных исходов у пациентов с ОКС после ЧКВ.

Полиморфизм, способствующий утрате и/или снижению функции фермента, который участвует в образовании активного метаболита клопидогрела, обозначается CYP2C19\*2. Генотип, кодирующий образование фермента с отсутствующей функцией, является гомозиготой CYP2C19\*2 (\*2/\*2) [7]. У пациентов – носителей генетического варианта с потерей функции фермента CYP2C19 при лечении клопидогрелом риск тромбоза стента в 3–6 раз выше, чем у пациентов с нормальным генотипом [31]. В исследуемой группе пациентов установлено, что частота носительства CYP2C19\*2 (гетерозиготное и гомозиготное) в группах без ССО и с неблагоприят-

ным исходом имела статистически незначимое различие ( $p=0,325$ ), а также отсутствие влияния на госпитальные ССО после ЧКВ ( $p=0,2$ ). Однако выявлено статистически значимое влияние гомозиготного носительства CYP2C19\*2 (G681A) (A/A) на развитие тромбоза стента ( $p=0,028$ ). По данным других исследований, влияние полиморфизма CYP2C19 на клинические исходы у пациентов, получавших клопидогрел, варьирует среди жителей Запада и азиатов [32].

## Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что значение индуцированной АДФ остаточной реактивности тромбоцитов, уровень креатинина и гемоглобина являются независимыми предикторами неблагоприятного госпитального прогноза у пациентов с острым коронарным синдромом после чрескожного коронарного вмешательства со стентированием. Тестирование функции тромбоцитов у пациентов с острым коронарным синдромом наряду с общеклиническими исследованиями на раннем госпитальном этапе позволило выявить лиц, относящихся к группе высокого риска. Гомозиготное носительство CYP2C19\*2 (G681A) (A/A) у пациентов с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов является независимым предиктором развития тромбоза стента.

Ограничением нашего исследования является небольшой размер выборки, в связи с чем не учитывалась расовая принадлежность.

## Благодарность.

Авторы выражают благодарность Armen Yuri Gasparyan (Dudley, United Kingdom) за ценные советы, коллективу кардиохирургического отделения и лаборатории МЦ ГМУг. Семей за их поддержку на протяжении всего исследования.

## Конфликт интересов.

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

## Information about the author:

Semey State Medical University, Semey, Kazakhstan

Mansurova Jamilya A. – doctoral student PhD, MD.

E-mail: mansurova\_dzhami@mail.ru

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bubnova M.G., Aronov D.M. Myocardial revascularization for stable coronary heart disease: indications, rehabilitation, and drug therapy according to the current recommendations. *Cardiosomatika* 2011;2:35–42. Russian (Бубнова М.Г.,

Аронов Д.М. Реваскуляризация миокарда при стабильной коронарной болезни сердца: показания, реабилитация и лекарственная терапия согласно современным рекомендациям. *Кардиосоматика* 2011;2:35–42).



2. McManus D. D., Gore J., Yarzebski J. et al. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med* 2011;124 (1):40–47.
3. Widimsky P., Wijns W., Fajadet J. et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 2010;31 (8):943–957.
4. Pedersen F., Butrymovich V., Kelbæk H. et al. Short- and long-term cause of death in patients treated with primary PCI for STEMI. *J Am Coll Cardiol* 2014;64 (20):2101–2108.
5. Roffi M., Patrono C., Collet J-P. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2016;37 (3):267–315.
6. Mirzaev K.B., Andreev D.A., Sychev D.A. Evaluation of platelet aggregation in clinical practice. *Ration Pharmacother Cardiol* 2015;11 (1):85–91. Russian (Мирзаев К.Б., Андреев Д.А., Сычев Д.А. Оценка агрегации тромбоцитов в клинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11 (1):85–91).
7. Scott S.A., Sangkuhl K., Stein C.M. et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 Update. *Clin Pharmacol Ther* 2013;94 (3):317–323.
8. Gasparyan A.Y. Aspirin and clopidogrel resistance: methodological challenges and opportunities. *Vasc Health Risk Manag* 2010;6:109–112.
9. Bondarenko I.Z., Shirshina I.A., Shestakova M.V. et al. Modern aggregometry in assessing the effectiveness of double antithrombotic therapy in patients with diabetes mellitus who underwent endovascular treatment. *Endocrinology* 2012;2:47–53. Russian (Бондаренко И.З., Ширшина А.И., Шестакова М.В. и др. Современная агрегометрия в оценке эффективности двойной антитромботической терапии у пациентов с сахарным диабетом, перенесших эндоваскулярное лечение. Эндокринология 2012;2:47–53).
10. Gorog D.A., Fuster V. Platelet function tests in clinical cardiology: unfulfilled expectations. *J Am Coll Cardiol* 2013;61 (21):2115–2129.
11. Hvas A-M., Favaloro E.J. Platelet function analyzed by light transmission aggregometry. *Methods in molecular biology* 2017;1646:321–331.
12. Panizza R., Priora R., Liotta A.A., Abbate R. Platelet function tests: a comparative review. *Vasc Health Risk Manag* 2015;11:133–148.
13. Golukhova E.Z., Grigoryan M.V., Ryabinina M.N., Bulaeva N.I. Clinical and laboratory predictors of major adverse cardiac events in patients with ischemic heart disease following elective percutaneous coronary intervention. *Ration Pharmacother Cardiol* 2016;12 (5):528–535. Russian (Голухова Е.З., Григорян М.В., Рябинина М.Н., Булаева Н.И. Клинические и лабораторные предикторы неблагоприятных коронарных событий у больных ишемической болезнью сердца после планового чрескожного коронарного вмешательства. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12 (5):528–535).
14. Cuisset T., Frere C., Quilici J. et al. High post-treatment platelet reactivity is associated with a high incidence of myonecrosis after stenting for non-ST elevation acute coronary syndromes. *Thromb Haemost* 2007;97 (2):282–287.
15. Parodi G., Marcucci R., Valenti R. et al. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI. *JAMA* 2011;306 (11):1215.
16. Breet N.J., van Werkum J.W., Bouman H.J. et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA* 2010;303 (8):754.
17. Price M.J., Endemann S., Gollapudi R.R. et al. Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J* 2008;29 (8):992–1000.
18. Marcucci R., Gori A.M., Panizza R. et al. Cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting are predicted by residual platelet reactivity to ADP detected by a point-of-care assay: a 12-month follow-up. *Circulation* 2009;119 (2):237–242.
19. Price M.J., Berger P.B., Teirstein P.S. et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2011;305 (11):1097.
20. Trenk D., Stone G.W., Gawaz M. et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2012;59 (24):2159–2164.
21. Redfors B., Ben-Yehuda O., Lin S-H. et al. Quantifying ischemic risk after percutaneous coronary intervention attributable to high platelet reactivity on clopidogrel (from the assessment of dual antiplatelet therapy with drug-eluting stents study). *Am J Cardiol* 2017;120 (6):917–923.
22. Montalescot G., Range G., Silvain J. et al. High on-treatment platelet reactivity as a risk factor for secondary prevention after coronary stent revascularization: a landmark analysis of the ARCTIC study. *Circulation* 2014;129 (21):2136–2143.
23. Bonello L., Camoin-Jau L., Arques S. et al. Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance. *J Am Coll Cardiol* 2008;51 (14):1404–1411.
24. Bonello L., Camoin-Jau L., Armero S. et al. Tailored clopidogrel loading dose according to platelet reactivity monitoring to prevent acute and subacute stent thrombosis. *Am J Cardiol* 2009;103 (1):5–10.
25. Sibbing D., Aradi D., Jacobshagen C. et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet* 2017;390 (10104):1747–1757.
26. Zhao L., Wang L., Zhang Y. Elevated admission serum creatinine predicts poor myocardial blood flow and one-year mortality in ST-segment elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2009;21 (10):493–498.
27. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2014;35 (37):2541–2619.
28. Ranucci M., Castelvécchio S., Menicanti L. et al. Risk of assessing mortality risk in elective cardiac operations: age, creatinine, ejection fraction, and the law of parsimony. *Circulation* 2009;119 (24):3053–3061.
29. Sabatine M.S., Morrow D.A., Giugliano R.P. et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation* 2005;111 (16):2042–2049.
30. Ranucci M., Pistuddi V., Scolletta S. et al. The ACEF II Risk Score for cardiac surgery: updated but still parsimonious. *Eur Heart J* 2018;39 (23):2183–2189.
31. Wei Y-Q., Wang D-G., Yang H., Cao H. Cytochrome P450 CYP2C19\*2 associated with adverse 1-year cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *PLoS One* 2015;10 (7):1–8.
32. Niu X., Mao L., Huang Y. et al. CYP2C19 polymorphism and clinical outcomes among patients of different races treated with clopidogrel: A systematic review and meta-analysis. *J Huazhong Univ Sci Technol* 2015;35 (2):147–156.

Поступила 25.01.18 (Received 25.01.18)



Ваккосов К. М., Кочергин Н. А., Козырин К. А., Ганюков В. И.

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

## БИОДЕГРАДИРУЕМЫЙ СОСУДИСТЫЙ КАРКАС И МАЛОИНВАЗИВНАЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ МИОКАРДА ПРИ ИЗОЛИРОВАННОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕРЕДНЕЙ НИСХОДЯЩЕЙ АРТЕРИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ 12-МЕСЯЧНОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, чрескожные коронарные вмешательства, биодеградируемый сосудистый каркас, маммарокоронарное шунтирование на работающем сердце с использованием боковой мини-торакотомии MIDCAB.

Ссылка для цитирования: Ваккосов К. М., Кочергин Н. А., Козырин К. А., Ганюков В. И. Биодеградируемый сосудистый каркас и малоинвазивная реваскуляризация миокарда при изолированном поражении передней нисходящей артерии: результаты 12-месячного наблюдения. Кардиология. 2018;58(12):30–35.

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Анализ результатов применения двух малоинвазивных методов реваскуляризации миокарда у пациентов с изолированным поражением передней нисходящей артерии (ПНА) при стабильной форме ишемической болезни сердца (ИБС). **Материалы и методы.** В исследование включены 130 пациентов с изолированным поражением ПНА в период с 2014 по 2016 г. Методом конвертов пациенты были рандомизированы в 2 группы: 1-я – 65 пациентов, перенесших чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) с имплантацией биодеградируемого сосудистого каркаса (БСК), 2-я – 65 пациентов, перенесших маммарокоронарное шунтирование ПНА на работающем сердце с использованием боковой мини-торакотомии (MIDCAB). Конечными точками исследования были смерть, инфаркт миокарда (ИМ), повторная реваскуляризация миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и комбинированная конечная точка, суммирующая указанные осложнения (MACCE). Кроме того, проведен анализ тромбоза биодеградируемых каркасов и дисфункции маммарокоронарных анастомозов на протяжении 12 мес наблюдения. **Результаты.** Средний возраст пациентов составил  $62,1 \pm 8,6$  года, преобладали мужчины (74,6%). Средняя фракция выброса левого желудочка составила  $60,5 \pm 6,6\%$ . Постинфарктный кардиосклероз отмечен у 53 (40,8%) больных, сахарный диабет – у 20 (15,4%). Группы пациентов были сопоставимы по исходным клинико-демографическим и ангиографическим параметрам. Через 12 мес между группами не выявлено достоверных различий по частоте конечных точек: смерть от всех причин – 1,5 и 1,5%, ИМ – 3,1 и 6,1% ( $p=0,4$ ), повторная реваскуляризация – 1,5 и 6,1% ( $p=0,1$ ), тромбоз стента/шунта – 1,5 и 1,5%, MACCE (смерть + ИМ + ОНМК + повторная реваскуляризация) – 4,6 и 9,2% ( $p=0,3$ ) в группах MIDCAB и БСК соответственно. **Заключение.** Применение двух малоинвазивных методов реваскуляризации миокарда у больных с изолированным поражением ПНА при стабильной форме ИБС демонстрирует сопоставимые результаты по частоте развития основных сердечно-сосудистых осложнений в течение 12 мес наблюдения.

Vakkosov K. M., Kochergin N. A., Kozyrin K. A., Ganjukov V. I.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

## BIORESORBABLE VASCULAR SCAFFOLD COMPARED WITH MINIMALLY INVASIVE BYPASS SURGERY FOR THE LEFT ANTERIOR DESCENDING CORONARY ARTERY DISEASE: 12-MONTH FOLLOW UP

Keywords: coronary artery disease; PCI; bioresorbable vascular scaffold; MIDCAB.

For citation: Vakkosov K. M., Kochergin N. A., Kozyrin K. A., Ganjukov V. I. Bioresorbable Vascular Scaffold Compared With Minimally Invasive Bypass Surgery for the Left Anterior Descending Coronary Artery Disease: 12-Month Follow up. Kardiologiia. 2018;58(12):30–35.

### SUMMARY

**The aim.** Evaluates long-term clinical outcomes of percutaneous coronary intervention (PCI) with bioresorbable vascular scaffold (BVS) versus minimally invasive direct coronary artery bypass (MIDCAB) surgery for the treatment of left anterior descending (LAD) lesions. **Methods and Results.** In this single-center study were included 130 patients with stable angina and significant ( $\geq 70\%$ ) LAD disease. Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to PCI with everolimus-eluting BVS ( $n=65$ ) or MIDCAB ( $n=65$ ). The primary end-point was major adverse cerebro-cardiovascular events (MACCE) and secondary was scaffold (graft) thrombosis at 1 year. The groups of patients were comparable for all baseline demographic, clinical and angiographic parameters. MACCE at 12 month occurred in 9.2% of patients in the BVS group and in 4.6% of patients in the MIDCAB group ( $p=0.3$ ). There was no significant difference between the groups in rates of all cause death (1.5% vs 1.5%,  $p=1.0$ ), myocardial infarction (3.1% vs. 6.1%,  $p=0.4$ ), any revascularization (1.5% vs. 6.1%,  $p=0.1$ ) and scaffold (graft) thrombosis (1.5% vs. 1.5%,  $p=1.00$ ). **Conclusion.** At 12-month follow up, there was no significant difference in the rate of MACCE between PCI by BVS and MIDCAB in patients with isolated LAD lesions.

**М**алоинвазивная реваскуляризация миокарда (MIDCAB) и чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) являются альтернативными методами реваскуляризации у пациентов с изолированным поражением передней нисходящей артерии (ПНА). Эффективность этих двух малоинвазивных методов реваскуляризации сравнивалась в нескольких клинических исследованиях. Однако в группе пациентов, у которых технически осуществимы оба подхода, влияние на сердечно-сосудистые исходы остается мало изученным.

Биодеградируемый сосудистый каркас был разработан для уменьшения поздних тромботических осложнений, обусловленных металлическими стентами. Ранее проведенные исследования по сравнению биодеградируемых каркасов и стентов с лекарственным покрытием продемонстрировали сопоставимые результаты по безопасности и эффективности, а также частоте развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1–5]. Однако результаты мета-анализов, опубликованных в 2016 г., существенно повлияли на дальнейшее использование в клинической практике биодеградируемых каркасов. Авторы отмечают увеличение риска развития раннего и позднего тромбоза стента и повторного инфаркта миокарда (ИМ) после имплантации биодеградируемых каркасов [6, 7].

В июне 2017 г. были опубликованы результаты голландского рандомизированного исследования AIDA, в котором участвовали 1845 пациентов, подвергнутых ЧКВ с имплантацией биодеградируемого каркаса ( $n=924$ ) и металлических стентов с лекарственным покрытием ( $n=921$ ). Первичной конечной точкой в исследовании была дисфункция целевого сосуда, состоящая из ИМ целевого бассейна, реваскуляризации целевого сосуда или кардиальной смерти. Предварительные результаты не выявили достоверных различий между биодеградируемым каркасом и металлическим стентом. По данным двухлетнего периода наблюдения, биодеградируемые каркасы ассоциировались с более высокой, чем при использовании металлических стентов с лекарственным покрытием, частотой тромбоза устройств – 3,5 и 0,9% ( $p=0,001$ ) и развития ИМ – 5,5 и 3,2% ( $p=0,04$ ) соответственно. Однако по частоте достижения комбинированной конечной точки (дисфункция целевого сосуда) достоверные различия между группами не выявлены. Кроме того, авторы утверждают, что диаметр целевой артерии ( $\leq 2,25$  мм), техника имплантации сосудистого каркаса и остаточный стеноз ( $\geq 30\%$ ) не влияют на частоту тромбоза устройств [8].

Результаты трехлетнего исследования Absorb III, опубликованные позднее, также демонстрируют схожие данные по частоте развития ИМ целевой артерии (8,6 и 5,9%;  $p=0,03$ ) и тромбоза устройств (2,3 и 0,7%;  $p=0,01$ ) между группами «Absorb» и «Xience» соответственно. По частоте достижения первичной конечной

точки, которой являлась дисфункция целевого стеноза, достоверных различий между группами не выявлено, тем не менее отмечалась тенденция к увеличению первичной конечной точки в группе пациентов с биодеградируемым каркасом (13,4 и 10,4% соответственно;  $p=0,06$ ). Проведя анализ в подгруппе пациентов с тромбозом биодеградируемого каркаса и металлического стента, авторы пришли к мнению, что малый диаметр целевой артерии ( $\leq 2,25$  мм) является независимым предиктором отдаленной дисфункции целевого стеноза и тромбоза у пациентов с биодеградируемым каркасом [9].

После публикации результатов исследования Absorb III Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) опубликовало обращение, в котором рекомендует соблюдать правила по имплантации биодеградируемых каркасов и применения двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии [10]. Несмотря на противоречивость результатов крупных рандомизированных исследований, причины столь высокой частоты тромбоза биодеградируемых каркасов окончательно неясны.

Техника малоинвазивной реваскуляризации миокарда привлекает все большее внимание. MIDCAB расширяет возможности хирургической реваскуляризации в случае, если выполнение аортокоронарного шунтирования (АКШ) в условиях искусственного кровообращения сопряжено с увеличением хирургического риска. Малоинвазивная реваскуляризация миокарда выполняется больным с рецидивом стенокардии после ранее перенесенного АКШ либо при гибридных и одномоментных операциях с сочетанной патологией сосудистой системы.

Наиболее крупный мета-анализ, сравнивающий MIDCAB и ЧКВ, включал 14 исследований и 941 пациента. Отслеживались конечные точки через 30 дней, 6 мес и 1 год наблюдения. По результатам мета-анализа, MIDCAB снижает риск повторной реваскуляризации и развития ССО на протяжении 12 мес наблюдения по сравнению с ЧКВ. Не было выявлено статистически значимых различий по смертности, частоте развития нефатального ИМ и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Основываясь на полученных результатах, авторы сделали вывод, что MIDCAB превосходит ЧКВ у пациентов с изолированным поражением ПНА [11].

В настоящее время нет данных о проведении рандомизированных исследований, сравнивающих MIDCAB и ЧКВ с использованием биодеградируемых каркасов при изолированном поражении ПНА. Цель настоящего исследования: проанализировать результаты 12-месячного периода наблюдения двух методов малоинвазивной реваскуляризации миокарда посредством ЧКВ с имплантацией биодеградируемого каркаса и MIDCAB у пациентов с изолированным поражением ПНА.

## Материалы и методы

Исследование проводилось в соответствии с правилами GCP (Good Clinical Practice), основополагающими этическими принципами Хельсинкской декларации и было одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ. Перед включением в исследование все пациенты подписали информированное согласие.

В период с 2014 по 2016 г. были включены 130 пациентов. Методом конвертов пациенты были рандомизированы на 2 группы: 1-я – 65 пациентов, перенесших ЧКВ с имплантацией биодеградируемого сосудистого каркаса Absorb, 2-я – 65 пациентов, перенесших маммарокоронарное шунтирование ПНА на работающем сердце с использованием боковой мини-тораотомии (MIDCAB). Критериями включения в исследование были:

1. Изолированное поражение ПНА 70% и более;
2. Стабильная стенокардия I–IV функционального класса (ФК) по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества;
3. Пациенты с документированной бессимптомной ишемией миокарда.

Критериями исключения были:

1. Острый коронарный синдром;
2. Коронарное шунтирование или ЧКВ в анамнезе;
3. Окклюзия ПНА.

Конечными точками исследования приняты клинически значимые ССО (МАССЕ), включая все случаи смерти, ИМ, повторную реваскуляризацию миокарда и ОНМК. Кроме того, оценивали частоту тромбоза биодеградируемого каркаса и стеноз или окклюзию маммарокоронарного анастомоза.

Кроме того, в госпитальном периоде оценивали частоту развития «малых» осложнений (инфекционные, раневые осложнения, кровотечения и пр.) и длительность пребывания больных в стационаре после вмешательства.

Перед ЧКВ пациенты получали нагрузочную дозу ацетилсалициловой кислоты (75 мг) и клопидогрела (600 мг) и нефракционированный гепарин (70–90 МЕ/кг) во время вмешательства. После ЧКВ назначали ацетилсалициловую кислоту, клопидогрел (75 мг/сут) в течение 12 мес. При имплантации биодеградируемых каркасов использовали стандартную методологию, предлагаемую производителем: преддилатация баллонным катетером в соотношении 1:1 к референсному диаметру сосуда, постепенное расправление стента референсным давлением и постдилатация баллонным катетером высокого давления в соотношении 1:1 или 1:1,25 к референсному диаметру артерии.

MIDCAB – маммарокоронарное шунтирование ПНА – проводили из переднебоковой мини-тораотомии в пятом межреберье слева посредством раздельной интубации легких. При помощи видеоскопической поддержки выделяли левую внутригрудную артерию. Осуществляли

частичную продольную перикардиотомию и фиксацию эпикарда в зоне формирования анастомоза. Выполняли анастомоз «конец-в-бок» между внутригрудной артерией и ПНА. Кровоток по шунту контролировали с помощью ультразвуковой флоуметрии. После операции пациентам пожизненно назначали прием ацетилсалициловой кислоты (75 мг/сут).

Под успешным ЧКВ понимали финальный кровоток по ПНА не менее третьей градации по шкале TIMI с остаточным стенозом  $\leq 20\%$  в отсутствие любых клинически значимых осложнений во время процедуры.

Тромбоз устройств изучали на всем протяжении наблюдения и использовали классификацию тромбоза стентов, предложенную Академическим исследовательским консорциумом в 2006 г. [12].

Оценку результатов проводили с помощью сбора клинических данных на визите пациента в клинику или путем телефонного опроса через 30 дней и 12 мес.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica 10.0. При анализе количественных показателей рассчитывали среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD). Различия количественных показателей для 2 групп оценивали с помощью критерия Манна–Уитни. При оценке различий качественных показателей использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона. Критическим уровнем статистической значимости принималось значение  $p < 0,05$ .

## Результаты

Средний возраст пациентов ( $n=130$ ) в общей выборке составил  $62,1 \pm 8,6$  года, 74,6% – мужчины. Средняя фракция выброса левого желудочка составила  $60,5 \pm 6,6\%$ ; 79,2% пациентов страдали стабильной стенокардией I–II ФК. Имели в анамнезе артериальную гипертензию, постинфарктный кардиосклероз 53 (40,8%) пациента, сахарный диабет – 20 (15,4%). У всех пациентов было изолированное поражение ПНА со средней оценкой по SYNTAX  $7,46 \pm 2,12$  балла. Средний стеноз в общей выборке составил  $82,2 \pm 12,2\%$  при среднем референсном диаметре артерии  $3,23 \pm 0,34$  мм.

Группы пациентов были сопоставимы по всем исходным клинико-демографическим и ангиографическим показателям (табл. 1).

В группе Absorb непосредственный успех ЧКВ достигнут у всех больных. В 95,4% случаев процедура ЧКВ выполнялась трансрадиальным доступом. Преддилатация перед установкой каркаса проведена в 63 (98,4%) случаях, постдилатация баллонным катетером высокого давления – в 58 (90,6%). Среднее число имплантированных биодеградируемых каркасов составило  $1,2 \pm 0,4$  при средней протяженности стентированного сегмента  $18,7 \pm 1,8$  мм и среднем диаметре  $3,2 \pm 0,3$  мм.



Таблица 1. Клинико-демографическая и ангиографическая характеристика групп больных

| Показатель                               | Группа MIDCAB (n=65) | Группа Absorb (n=65) | p     |
|------------------------------------------|----------------------|----------------------|-------|
| Возраст, годы                            | 62,3±8,4             | 61,9±8,7             | 0,79  |
| Мужской пол, n (%)                       | 52 (80)              | 45 (69,2)            | 0,16  |
| Фракция выброса левого желудочка, %      | 59,8±6,4             | 61,2±6,8             | 0,23  |
| <b>Стенокардия</b>                       |                      |                      |       |
| • I-II ФК, n (%)                         | 53 (81,5)            | 50 (76,9)            | 0,52  |
| • III-IV ФК, n (%)                       | 12 (18,5)            | 15 (23,1)            | 0,52  |
| Артериальная гипертензия, n (%)          | 56 (86,1)            | 61 (93,8)            | 0,15  |
| Сахарный диабет, n (%)                   | 10 (15,4)            | 10 (15,4)            | 1,000 |
| Мультифокальный атеросклероз, n (%)      | 9 (13,8)             | 7 (10,8)             | 0,6   |
| Постинфарктный кардиосклероз, n (%)      | 31 (47,7)            | 22 (33,8)            | 0,11  |
| ОНМК в анамнезе, n (%)                   | 3 (4,6)              | 3 (4,6)              | 1,000 |
| Оценка по SYNTAX score, баллы            | 7,7±1,5              | 7,2±2,1              | 0,12  |
| Бифуркационное поражение (ПНА/ДВ), n (%) | 8 (12,3)             | 11 (16,9)            | 0,46  |
| Средний размер стеноза, %                | 83,6±13,8            | 79,8±10,7            | 0,08  |
| Референсный диаметр артерии, мм          | 3,2±0,37             | 3,26±0,37            | 0,35  |

Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±SD) или абсолютных и относительных частот – n (%).

ФК – функциональный класс; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ПНА – передняя нисходящая артерия;

ДВ – диагональная ветвь.

Операция MIDCAB выполнена у 61 (93,8%) пациента. Частота конверсии на срединную стернотомию при MIDCAB составила 6,1% (n=4). Причинами конверсии были выраженный кальциноз в зоне анастомозирования – у 1 (1,5%) пациента, глубокое интрамиокардиальное расположение ПНА – у 2 (3,1%), повреждение левой внутригрудной артерии – у 1 (1,5%).

В послеоперационном периоде в группе MIDCAB по сравнению с пациентами группы Absorb достоверно чаще отмечались «малые» осложнения (16,9 и 3,1% соответственно; p=0,009), в том числе потребность в гемотрансфузии (10,8 и 1,5% соответственно; p=0,03). Вероятной причиной последнего стал постоянный прием ацетилсалициловой кислоты перед операцией MIDCAB. В целом заместительная терапия компонентами крови проводилась у 13 (20%) больных со средним объемом 323,5±161,6 мл. В большинстве случаев (n=9; 13,8%) потребовалась тромбоцитарная масса или свежемороженая плазма для коррекции гипоагрегации.

Имплантация биодеградируемого каркаса у 1 (1,5%) пациента в госпитальный период наблюдения осложнилась перипроцедурным ИМ. Выполнена контрольная коронарография (КГ), на которой данных, подтверждающих тромбоз стента, не выявлено. Вероятной причиной осложнения стало перекрытие сосудистым каркасом боковой ветви малого диаметра с развитием окклюзии.

Пребывание в стационаре пациентов, перенесших MIDCAB, длилось значительно дольше, чем пребывание пациентов, подвергнутых ЧКВ (12,4±10,3 и 4,2±1,3 дня соответственно; p<0,0001).

В течение 30-дневного периода наблюдения 1 (1,5%) пациент был госпитализирован с признаками острого коронарного синдрома. При контрольной КГ выявлен острый тромбоз биодеградируемого каркаса Absorb с последующей имплантацией металлического стента с лекарственным покрытием. В группе MIDCAB за 1-й месяц наблюдения ССО не отмечено. Анализ полученных данных не выявил статистически значимых различий по частоте достижения конечных точек между исследуемыми группами (табл. 2).

На протяжении 12 мес наблюдения достоверных различий по частоте достижения конечных точек между группами не выявлено. В группе MIDCAB у 1 (1,5%) пациента развился ИМ, приведший к летальному исходу. В группе Absorb был 1 (1,5%) случай некардиальной смерти. Частота развития ИМ составила 3,1 и 6,1% (p=0,4), ОНМК – 1,5 и 0% (p=0,3), тромбоз стента/шунта – 1,5 и 1,5% (p=1,00) в группах MIDCAB и Absorb соответственно. В группе Absorb 4 (6,1%) пациентам потребовалась повторная реваскуляризация, но только в 2 (3,1%) случаях на целевом сосуде. Один (1,5%) пациент после операции MIDCAB перенес ИМ, в связи с чем выполнена шунтография и выявлена окклюзия маммарокоронарного шунта с последующим стентированием ПНА. Статически значимых различий по частоте повторной реваскуляризации между группами не выявлено. Результаты представлены в табл. 3.

## Обсуждение

Впервые выполнено одноцентровое рандомизированное исследование двух малоинвазивных методов

**Таблица 2.** Результаты исследования в течение 30 дней наблюдения

| Показатель                 | Группа MIDCAB (n=65) |   | Группа Absorb (n=65) |     | P    |
|----------------------------|----------------------|---|----------------------|-----|------|
|                            | абс.                 | % | абс.                 | %   |      |
| Смерть                     | 0                    | 0 | 0                    | 0   | –    |
| ИМ                         | 0                    | 0 | 2                    | 3,1 | 0,15 |
| Повторная реваскуляризация | 0                    | 0 | 1                    | 1,5 | 0,32 |
| ОНМК                       | 0                    | 0 | 0                    | 0   | –    |
| МАССЕ*                     | 0                    | 0 | 2                    | 3,1 | 0,15 |
| Тромбоз стента/шунта       | 0                    | 0 | 1                    | 1,5 | 0,32 |

\* – смерть + ИМ + ОНМК + повторная реваскуляризация. Здесь и в табл. 3: ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

реваскуляризации (MIDCAB и ЧКВ с имплантацией биорезорбируемого сосудистого каркаса) у пациентов с хронической формой ИБС и изолированным поражением ПНА, которое не выявило достоверных различий по частоте достижения конечных точек на протяжении 12 мес наблюдения.

Частота развития основных ССО в группе Absorb за 12 мес наблюдения составила 9,2%, ИМ – 6,1%, смерти от всех причин – 1,5%, повторной реваскуляризации – 6,1%, тромбоза стента – 1,5%, что сопоставимо с данными рандомизированных исследований и регистров. Частота достижения МАССЕ в группе пациентов с биодеградируемым каркасом составляет от 4,1 до 9,6%, развития ИМ – 2,1–8,6%, смерти от всех причин – 0–2%, повторной реваскуляризации – 3–8,7%, тромбоза стента – 1,2–3,5% [3, 4, 13, 14].

Технология MIDCAB может значительно улучшить клинические результаты у пациентов, не подходящих для стентирования коронарных артерий. Операция MIDCAB с формированием маммарокоронарного анастомоза при изолированном поражении ПНА по сравнению с голометаллическими стентами и аутовенозными трансплантатами демонстрирует долгосрочную проходимость, снижая смертность, частоту развития ИМ и повторной реваскуляризации [15, 16]. По данным литературы, в группе больных, перенесших MIDCAB, риск развития основных ССО колеблется от 2,4 до 15,4%, повторного ИМ – от 1,4 до 6,1%, смерти – от 0,6 до 10,5%, ОНМК – от 0,7 до 2,7% и повторной реваскуляризации от 0,9 до 5,3% [11, 17–20].

В нашем исследовании в группе MIDCAB частота развития основных ССО за 12 мес наблюдения составила 4,6%, ИМ – 3,1%, смерти от всех причин – 1,5%, ОНМК – 1,5%, окклюзии шунта и повторной реваскуляризации – 1,5%, что также соответствует представленным данным литературы.

**Таблица 3.** Результаты 12-месячного периода наблюдения

| Показатель                                 | Группа MIDCAB (n=65) |     | Группа Absorb (n=65) |     | P   |
|--------------------------------------------|----------------------|-----|----------------------|-----|-----|
|                                            | абс.                 | %   | абс.                 | %   |     |
| Смерть от всех причин                      | 1                    | 1,5 | 1                    | 1,5 | 1,0 |
| Кардиальная смерть                         | 1                    | 1,5 | 0                    | 0   | 0,3 |
| ИМ                                         | 2                    | 3,1 | 4                    | 6,1 | 0,4 |
| Повторная реваскуляризация                 | 1                    | 1,5 | 4                    | 6,1 | 0,1 |
| Повторная реваскуляризация целевой артерии | 1                    | 1,5 | 2                    | 3,1 | 0,5 |
| ОНМК                                       | 1                    | 1,5 | 0                    | 0   | 0,3 |
| МАССЕ*                                     | 3                    | 4,6 | 6                    | 9,2 | 0,3 |
| Тромбоз стента/шунта                       | 1                    | 1,5 | 1                    | 1,5 | 1,0 |

\* – смерть от всех причин + инфаркт миокарда + ОНМК + повторная незапланированная реваскуляризация.

По данным одного из самых больших мета-анализов, сравнивающих ЧКВ и MIDCAB, достоверные различия между группами были отмечены через 6 мес наблюдения. Частота развития ССО составила 18,2 и 9,3% ( $p=0,0009$ ) соответственно, а повторная реваскуляризация потребовалась в 12,9 и 3,2% случаев ( $p<0,001$ ) соответственно с сохранением различий через 12 мес наблюдения [11].

Несмотря на малый объем выборки и все недостатки биодеградируемых каркасов, соблюдение рекомендации по имплантации устройства способствует достижению сопоставимых результатов с MIDCAB у пациентов с изолированным поражением ПНА.

*Ограничения исследования.* Исследование является одноцентровым, имеет малый объем выборки, короткий период наблюдения.

## Заключение

Таким образом, годовые результаты чрескожного коронарного вмешательства с имплантацией биодеградируемого каркаса Absorb и операции MIDCAB у больных с изолированным поражением передней нисходящей артерии при стабильных формах ишемической болезни сердца сопоставимы по частоте развития основных сердечно-сосудистых осложнений. Учитывая ограничения исследования, не представляется возможным констатировать окончательность полученных результатов. Для получения более достоверных результатов необходимо проведение крупных исследований с большим объемом выборки и более длительным сроком наблюдения. Учитывая удовлетворительные результаты на протяжении 12 мес наблюдения, следует признать, что обе методики могут являться стратегиями выбора при изолированном поражении передней нисходящей артерии после персонифицированного отбора пациентов мультидисциплинарной командой.

# Information about the author:

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Laboratory of Interventional Methods for the Diagnosis and Treatment of Atherosclerosis

Vakkosov Kamoliddin M. – researcher.

E-mail: 5758999@mail.ru

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Serruys P., Chevalier B., Dudek D. et al. A bioresorbable everolimus-eluting scaffold versus a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de novo native coronary artery lesions (ABSORB II): an interim 1-year analysis of clinical and procedural secondary outcomes from a randomized controlled trial. *Lancet* 2015;385:43–54. DOI:10.1016/S0140-6736 (14) 61455-0.
2. Kimura T., Kozuma K., Tanabe K. et al.; ABSORB Japan Investigators. A randomized trial evaluating everolimus-eluting Absorb bioresorbable scaffolds vs. everolimus-eluting metallic stents in patients with coronary artery disease: ABSORB Japan. *Eur Heart J* 2015;36:3332–3342. DOI:10.1093/eurheartj/ehv435.
3. Gao R., Yang Y., Han Y. et al.; ABSORB China Investigators. Bioresorbable vascular scaffolds versus metallic stents in patients with coronary artery disease: ABSORB China Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2298–2309. DOI:10.1016/j. jacc. 2015.09.054.
4. Puricel S., Arroyo D., Corpataux N. et al. Comparison of everolimus- and biolimus-eluting coronary stents with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:791–801. DOI:10.1016/j. jacc. 2014.12.017.
5. Sabate M., Windecker S., Iniguez A. et al. Everolimus-eluting bioresorbable stent vs. durable polymer everolimus-eluting metallic stent in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: results of the randomized ABSORB ST-segment elevation myocardial infarction-TROFI II trial. *Eur Heart J* 2016;37:229–240. DOI:10.1093/eurheartj/ehv500.
6. Cassese S., Byrne R., Ndrepepa G. et al. Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 2016;387:537–544. DOI:10.1016/S0140-6736 (15) 00979-4.
7. Zhang X., Zhu L., Wei Z. et al. Comparative efficacy and safety of everolimus-eluting bioresorbable scaffold versus everolimus-eluting metallic stents: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;164:752–763. DOI:10.7326/M16-0006.
8. Wykrzykowska J., Kraak R., Hofma S. et al. Bioresorbable scaffolds versus metallic stents in routine PCI. *N Engl J Med* 2017;376 (24):2319–2328. DOI: 10.1056/NEJMoa1614954.
9. Kereiakes D., Ellis S., Metzger C. et al. ABSORB III Investigators. 3-Year Clinical Outcomes With Everolimus-Eluting Bioresorbable Coronary Scaffolds: The ABSORB III Trial. *J Am Coll Cardiol* 2017;70 (23):2852–2862. DOI: 10.1016/j. jacc. 2017.10.010.
10. William M. FDA Investigating Increased Rate of Major Adverse Cardiac Events Observed in Patients Receiving Abbott Vascular's Absorb GT1 Bioresorbable Vascular Scaffold (BVS) – Letter to Health Care Providers. <https://www.fda.gov/medicaldevices/safety/letterstohealthcareproviders/ucm546808.htm> (02.02.2018).
11. Wang X., Qu C., Huang C. et al. Minimally invasive direct coronary bypass compared with percutaneous coronary intervention for left anterior descending artery disease: a meta-analysis. *J Cardiothorac Surg* 2016;11 (1):125. DOI: 10.1186/s13019-016-0512-1.
12. Cutlip D., Windecker S., Mehran R. et al. Clinical endpoints in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007;115:2344–2351. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA. 106.685313
13. Ellis S., Kereiakes D., Metzger D. et al. ABSORB III Investigators. Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2015;373 (20):1905–1915. DOI: 10.1056/NEJMoa1509038.
14. Moscarella E., Ielasi A., De Angelis M. et al. Are acute coronary syndromes an ideal scenario for bioresorbable vascular scaffold implantation? *J Thorac Dis* 2017;9 (9):S969 – S978. DOI: 10.21037/jtd. 2017.06.136.
15. Samak M., Fatullayev J., Sabashnikov A. et al: Total arterial revascularization: bypassing antiquated notions to better alternatives for coronary artery disease. *Med Sci Monit Basic Res* 2016;22:107–14.
16. Mourad F., Duncan A. Tissue stabilizer reverse mounting in minimally invasive direct coronary artery bypass, a simple tool in difficult times. *Innovations (Phila)* 2009;4:117.
17. Shilov A., Kochergin N., Ganyukov V. et al. Hybrid strategy of revascularization compared with coronary artery bypass grafting in patients with multivessel coronary disease with stable coronary artery disease, thirty results. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases* 2016;5 (3):16–20. Russian (Шилов А., Кочергин Н., Ганюков В. и др. Гибридная стратегия реваскуляризации миокарда в сравнении с аортокоронарным шунтированием у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла при стабильной ишемической болезни сердца, 30-дневные результаты. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний 2016;5 (3):16–20).
18. Birla R., Patel P., Aresu G., Asimakopoulos G. Minimally invasive direct coronary artery bypass versus off-pump coronary surgery through sternotomy. *Ann R Coll Surg Engl* 2013;95 (7):481–485. DOI: 10.1308/003588413X13629960047119.
19. Deppe C., Liakopoulos J., Kuhn W. et al. Minimally invasive direct coronary bypass grafting versus percutaneous coronary intervention for single-vessel disease: a meta-analysis of 2885 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;47 (3):397–406. DOI: 10.1093/ejcts/ezu285.
20. Reser D., Hemelrijck Mv., Pavicevic J. et al. Mid-term outcomes of minimally invasive direct coronary artery bypass grafting. *Thorac Cardiovasc Surg* 2015;63 (4):313–318. DOI: 10.1055/s-0034-1389085.

Поступила 19.04.18 (Received 19.04.18)



Ларина В. Н.<sup>1</sup>, Барт Б. Я.<sup>1</sup>, Чукаева И. И.<sup>1</sup>, Карпенко Д. Г.<sup>1</sup>, Захарова М. И.<sup>2</sup>, Кульбачинская О. М.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова»  
Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>3</sup> ГБУЗ «Диагностический клинический центр № 1» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

## ОДЫШКА ПРИ НАКЛОНЕ ВПЕРЕД: СВЯЗЬ С ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ И КЛИНИЧЕСКИМИ ИСХОДАМИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, одышка при наклоне вперед, прогноз, пожилые пациенты.

Ссылка для цитирования: Ларина В. Н., Барт Б. Я., Чукаева И. И., Карпенко Д. Г., Захарова М. И., Кульбачинская О. М.

Одышка при наклоне вперед: связь с эхокардиографическими параметрами и клиническими исходами у пациентов пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2018;58(12):36–44.

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Оценка распространенности симптома одышки при наклоне туловища вперед (бендопноэ) и его связь с клиническими, лабораторными и эхокардиографическими параметрами, с клиническими исходами на протяжении двухлетнего наблюдения за амбулаторными пациентами пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). **Материалы и методы.** В открытое проспективное нерандомизированное исследование были включены 80 амбулаторных пациентов в возрасте  $\geq 60$  лет с ХСН II–IV функционального класса (ФК) по классификации NYHA. Всем пациентам проводили физическое обследование, оценивали индекс коморбидности (по Charlson), лабораторные и эхокардиографические параметры. Наличие бендопноэ рассматривали в случае появления одышки в первые 30 с в положении пациента сидя на стуле и наклоне вперед (пациент должен был дотронуться до лодыжек). Период наблюдения составил  $26,6 \pm 11,0$  мес. **Результаты.** Бендопноэ было выявлено у 38,8% пациентов с ХСН III–IV ФК, которые жаловались на одышку при физической нагрузке, и у 45,2% – ортопноэ. Бендопноэ ассоциировалось с мужским полом ( $p < 0,001$ ; отношение шансов – ОШ 11,8 при 95% доверительном интервале – ДИ от 4,04 до 34,8), тяжестью клинического состояния по шкале оценки клинического состояния – ШОКС ( $p < 0,001$ ; ОШ 1,78 при 95% ДИ от 1,29 до 2,38), индексом коморбидности ( $p = 0,007$ ; ОШ 1,29 при 95% ДИ от 1,07 до 1,52), ишемической болезнью сердца ( $p = 0,002$ ; ОШ 26,6 при 95% ДИ от 3,34 до 21,3) и инфарктом миокарда в анамнезе ( $p < 0,001$ ; ОШ 13,9 при 95% ДИ от 4,2 до 46,6), аневризмой левого желудочка – ЛЖ ( $p = 0,002$ ; ОШ 13,3 при 95% ДИ от 2,69 до 65,9), увеличенными индексированными конечным диастолическим размером ЛЖ ( $p = 0,008$ ; ОШ 4,9 при 95% ДИ от 1,5 до 15,9), конечным систолическим размером ЛЖ ( $p = 0,004$ ; ОШ 8,2 при 95% ДИ от 1,9 до 34,1), размером левого предсердия – ЛП ( $p = 0,008$ ; ОШ 4,3 при 95% ДИ от 1,4 до 12,5), конечным диастолическим объемом ЛЖ ( $p = 0,012$ ; ОШ 1,12 при 95% ДИ от 1,03 до 1,2), конечным систолическим объемом ЛЖ ( $p = 0,010$ ; ОШ 1,32 при 95% ДИ от 1,07 до 1,64), систолическим давлением в легочной артерии ( $p = 0,002$ ; ОШ 1,26 при 95% ДИ от 1,03 до 1,45), высокими уровнями N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида – NT-proBNP ( $p = 0,055$ ; ОШ 1,0 при 95% ДИ от 1,0 до 1,002), креатинина ( $p = 0,001$ ; ОШ 1,04 при 95% ДИ от 1,02 до 1,07) и мочевой кислоты ( $p = 0,004$ ; ОШ 1,006 при 95% ДИ от 1,002 до 1,011); госпитализациями ( $p = 0,003$ ; ОШ 7,61 при 95% ДИ от 2,04 до 28,4) и летальным исходом пациентов ( $p = 0,001$ ; ОШ 5,63 при 95% ДИ от 1,94 до 16,4). Многофакторный анализ подтвердил ассоциацию бендопноэ с тяжестью клинического состояния ( $p = 0,033$ ; ОШ 1,70 при 95% ДИ от 1,04 до 2,8), увеличенным размером ЛП ( $p = 0,029$ ; ОШ 5,67 при 95% ДИ от 2,75 до 21,32) и индексом коморбидности ( $p = 0,050$ ; ОШ 1,17 при 95% ДИ от 1,04 до 2,80). За период наблюдения из группы пациентов с бендопноэ умерли 51,6%, без бендопноэ – 12,2% ( $p < 0,001$ ; ОШ 4,22 при 95% ДИ от 1,85 до 9,9). **Заключение.** Наличие бендопноэ связано с неблагоприятным гемодинамическим профилем и прогнозом, что позволяет рассматривать данный симптом в качестве надежного маркера тяжести ХСН.

Larina V. N.<sup>1</sup>, Bart B. Y.<sup>1</sup>, Chukaeva I. I.<sup>1</sup>, Karpenko D. G.<sup>1</sup>, Zacharova M. I.<sup>2</sup>, Kulbachinskaya O. M.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Diagnostic Clinical Center № 1, Moscow, Russia

## BENDOPNEA: ASSOCIATION WITH ECHOCARDIOGRAPHIC FEATURES AND CLINICAL OUTCOMES IN ELDERLY PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Keywords: chronic heart failure; bendopnea; prognosis; elderly patients

For citation: Larina V.N., Bart B.Y., Chukaeva I.I., Karpenko D.G., Zacharova M.I., Kulbachinskaya O.M.

*Bendopnea: Association With Echocardiographic Features and Clinical Outcomes in Elderly Patients With Chronic Heart Failure. Kardiologiia. 2018;58(12):36–44.*

## SUMMARY

**Aim:** to assess the prevalence of bendopnea and association of this symptom with clinical, laboratory and echocardiographic features, clinical outcomes during 2 years of follow-up in ambulatory elderly patients with chronic heart failure (CHF). **Materials and methods.** We conducted an open, prospective, non-randomized study of 80 ambulatory patients aged  $\geq 60$  years admitted with heart failure II–IV NYHA class CHF. Baseline survey included physical examination, estimation of Charlson comorbidity index, echocardiography and laboratory tests. Bendopnea was considered when shortness of breath occurred within 30 sec of sitting on a chair and bending forward. Mean follow-up was  $26.6 \pm 11.0$  months. **Results.** Bendopnea was present in 38.8% patients. All these patients complained of shortness of breath during physical exertion and 45.2% of them had orthopnea. Bendopnea was associated with the male gender (odds ratio [OR] 11.8, 95% confidence interval [CI] 4.04–34.8,  $p < 0.001$ ), severity of the clinical status (ШОКС [shocks] scale score) (OR 1.78, 95% CI 1.29–2.38,  $p < 0.001$ ), Charlson comorbidity index (OR 1.29, 95% CI 1.07–1.52,  $p = 0.007$ ), coronary heart disease (OR 26.6, 95% CI 3.34–21.3,  $p = 0.002$ ), history of myocardial infarction (OR 13.9, 95% CI 4.2–46.6,  $p < 0.001$ ), left ventricular (LV) aneurysm (OR 13.3, 95% CI 2.69–65.9,  $p = 0.002$ ), increased indexed LV end-systolic diameter (OR 8.2, 95% CI 1.9–34.1,  $p = 0.004$ ), left atrial size (OR 4.3, 95% CI 1.4–12.5,  $p = 0.008$ ), indexed LV end-systolic volume (OR 1.32, 95% CI 1.07–1.64,  $p = 0.010$ ), pulmonary artery systolic pressure (OR 1.26, 95% CI 1.03–1.45,  $p = 0.002$ ), high levels of NT-proBNP (OR 1.0, 95% CI 1.0–1.002,  $p = 0.055$ ), creatinine (OR 1.04, 95% CI 1.02–1.07,  $p = 0.001$ ), uric acid (OR 1.006, 95% CI 1.002–1.011,  $p = 0.004$ ); hospitalizations (OR 7.61, 95% CI 2.04–28.4,  $p = 0.003$ ), and patient's mortality (OR 5.63, 95% CI 1.94–16.4,  $p = 0.001$ ). Multifactorial analysis confirmed association of bendopnea with severity of clinical status (OR 1.70, 95% CI 1.04–2.8,  $p = 0.033$ ), increased left atrial size (OR 5.67, 95% CI 2.75–21.32,  $p = 0.029$ ) and Charlson comorbidity index (OR 1.17, 95% CI 1.04–2.80,  $p = 0.050$ ). During follow-up 51.6 and 12.2% of patients died among those with and without bendopnea, respectively (OR 4.22, 95% CI 1.85–9.9,  $p < 0.001$ ). **Conclusion.** Bendopnea is associated with an adverse hemodynamic profile and prognosis, what allows to consider this symptom as a reliable marker of CHF severity.

Высокая распространенность и неблагоприятный прогноз определяют ведущую роль хронической сердечной недостаточности (ХСН) среди важнейших проблем медицины. В Российской Федерации среди пациентов с ХСН I–IV функционального класса (ФК) средняя годовая смертность составляет 6%, а с клинически выраженной ХСН – 12% [1]. ХСН является ведущей причиной госпитализаций пациентов, особенно среди лиц старше 65 лет, при этом практически каждый четвертый пациент умирает в течение года после выписки из стационара в связи с декомпенсацией сердечной деятельности [2].

В последние годы проводится большое количество исследований, изучающих клинические особенности течения ХСН у мужчин и женщин, с целью прояснения аспектов, направленных на предотвращение декомпенсации клинического состояния и улучшение прогноза жизни.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению сердечной недостаточности от 2016 г. [3] представлен новый симптом, характеризующийся появлением одышки при наклоне туловища вперед (обычно при снятии или надевании обуви, завязывании шнурков) – бендопноэ, или флексодиспноэ. Этот симптом был описан J. Thibodeau и соавт. в 2014 г. [4] у пациентов в возрасте 18 лет и старше с ХСН и фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) 40% и менее, которые были направлены в медицинский центр Техасского университета для проведения катетеризации правых отделов сердца. В ходе инвазивной оценки гемодинамики было выявлено, что при наклоне туловища вперед увели-

чиваются венозный возврат и давление наполнения левых отделов сердца, правого предсердия (ПП), давление заклинивания легочных капилляров, что приводит к развитию одышки, особенно у лиц с исходно повышенным давлением наполнения камер сердца.

Учет каждого клинического симптома может облегчить не только постановку диагноза ХСН, но и своевременно распознать декомпенсацию клинического состояния. Данный симптом должен представлять интерес для врачей первичного этапа здравоохранения, где наблюдаются и получают лечение большинство пациентов старшего возраста с ХСН. Имеются единичные работы, изучающие связь этого симптома с другими клиническими проявлениями заболевания и исходами, однако работ, посвященных значению влияния этого симптома на течение ХСН у лиц пожилого возраста, наблюдающих-ся на амбулаторном этапе, мы не встретили.

Цель исследования: оценить распространенность симптома одышки при наклоне туловища вперед и его связь с клиническими параметрами, данными лабораторного исследования и эхокардиографии (ЭхоКГ), с клиническими исходами на протяжении двухлетнего наблюдения за амбулаторными пациентами пожилого возраста с ХСН.

## Материалы и методы

Проведено открытое одноцентровое проспективное нерандомизированное исследование.

Критерии включения: амбулаторное наблюдение и лечение пациентов в возрасте  $\geq 60$  лет; ХСН II–IV ФК

по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА), диагностированная не менее 3 мес перед включением в исследование; отсутствие госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН в течение предшествующих 3 мес; стабильное медикаментозное лечение ХСН в течение 1 мес до включения в исследование.

Критерии исключения: воспалительные заболевания в стадии обострения; наличие активной легочной инфекции, тяжелых заболеваний легких интерстициального, обструктивного или рестриктивного характера, гемодинамически значимые пороки клапанов сердца, гипертрофическая кардиомиопатия, выраженные нарушения функции почек (уровень креатинина в сыворотке крови  $>221$  мкмоль/л), гемодиализ, выраженные нарушения функции печени (повышение уровня трансаминаз в 3 раза выше нормы); инфаркт миокарда (ИМ), острое нарушение мозгового кровообращения в течение последних 3 мес перед исследованием, ревматические пороки сердца, инфекционный эндокардит, невозможность пациента наклониться вперед, неспособность понять суть исследования и дать обоснованное согласие для участия в исследовании.

В исследование были включены 80 пациентов, среди которых было 35 мужчин и 45 женщин в возрасте от 60 до 89 лет. Причиной ХСН у 63 (79%) пациентов была ишемическая болезнь сердца (ИБС), у 17 (21%) – артериальная гипертензия (АГ). ХСН II ФК имели 45 (56,3%) пациентов, III ФК – 34 (42,5%), IV ФК – 1 (1,2%). Вредные привычки (курение) имелись у 13 (16%) пациентов. Длительность ХСН составила 24 (12–48) мес.

У всех пациентов во время амбулаторного визита проводили сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование, оценку клинического состояния (по шкале оценки клинического состояния – ШОКС), определение ФК ХСН по НУНА. Переносимость физической нагрузки определяли с помощью теста с 6-минутной ходьбой, индекс коморбидности (по Charlson) – онлайн-калькулятора [<http://www.pmidcalc.org/?sid=3558716&newtest=Y>].

Наличие бендопноэ констатировали в случае появления одышки в первые 30 с в положении пациента сидя на стуле и наклоне вперед (пациент должен был дотронуться до лодыжек).

Лабораторное обследование проводили на базе клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ «Диагностический клинический центр №1» Департамента здравоохранения г.Москвы (ГБУЗ «ДКЦ №1» ДЗМ). Показатели определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Olympus 5800 по стандартным методикам с использованием реагентов производителя. Концентрацию N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови определяли с помощью электрохемилюминесцентного анализа с использованием специ-

ализированной тест-системы Roche pro-BNP II Elecsys «Cobase E». Результаты выражали в пикограммах на миллилитр с референсным значением  $<169$  пг/мл.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по модифицированной формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study Equation) [5]. Хроническую болезнь почек (ХБП) диагностировали согласно NKF K/DOQI (The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, 2002) при уровне СКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, которая сохранялась на протяжении  $\geq 3$  мес, даже в отсутствие других маркеров повреждения почек.

ЭхоКГ проводили в двухмерном (В-режиме) и доплеровских режимах (импульсноволновом и постоянноволновом) на аппарате GE Vivid-3. При ЭхоКГ придерживались рекомендаций Американской ассоциации эхокардиографистов [6, 7]. Всем больным определяли ФВ ЛЖ методом Симпсона, систолическое давление в легочной артерии (Рсис ЛА), переднезадний размер левого предсердия, конечный диастолический размер (КДР, см) и конечный систолический размер (КСР, см) ЛЖ, конечный диастолический объем (КДО, мл) и конечный систолический объем (КСО, мл) ЛЖ. Использовали расчетные индексированные к площади поверхности тела показатели ЛП, КДО и КСО, обозначаемые ИЛП, ИКДО и ИКСО соответственно.

Причину смерти пациентов устанавливали на основании результатов патологоанатомических вскрытий или заключения в медицинской карте амбулаторного пациента.

Набор пациентов в исследование проводили на базе кафедры поликлинической терапии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова (РНИМУ им. Н. И. Пирогова) – ГБУЗ «ДКЦ №1» ДЗМ. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом РНИМУ им. Н. И. Пирогова. До включения в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

При статистической обработке данных исследования использовали пакет программ SPSS Statistics version 21.0. Проводили проверку нормальности распределения количественных признаков с использованием теста Колмогорова–Смирнова. Для описания количественных признаков с нормальным распределением применяли среднее  $\pm$  стандартное отклонение, для признаков с распределением, отличным от нормального, – медиану и межквартильный размах (25-й процентиль; 75-й процентиль). Сравнение количественных признаков проводили по ранговому критерию U Манна–Уитни, сравнение качественных – с использованием таблиц сопряженности 2×2 по критерию  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса и точному критерию Фишера. Для исследования взаимосвязи



между непрерывными показателями применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для оценки влияния признака использовали однофакторный анализ с определением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Связь возможных факторов риска с неблагоприятным исходом оценивали в модели пропорционального риска Кокса. В многофакторный регрессионный анализ включали переменные, для которых значения критерия статистической значимости при однофакторном анализе составляли  $p < 0,1$ . Многофакторный регрессионный анализ выполняли пошаговым методом. При этом первоначально выделяли признак, наиболее тесно связанный с изучаемым исходом. Последующие переменные включали только в случае, если их добавление к уже отобранному фактору демонстрировало значимость вклада на уровне  $\alpha \leq 0,1$ . Различия

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

## Результаты

Одышка при наклоне вперед была выявлена у 31 (38,8%) пациента, среди которых было 7 (23%) женщин и 24 (77%) мужчины ( $p < 0,001$ ). Все пациенты с бендопноэ имели ХСН III–IV ФК, жаловались на одышку при физической нагрузке, у 14 (45,2%) пациентов имелось ортопноэ. Одышка при наклоне вперед регистрировалась у 18 из 20 (90%) пациентов с ФВ ЛЖ менее 45% и у 13 из 60 (21,6%) – с ФВ ЛЖ 45% и более ( $p < 0,001$ ). Клинико-демографические показатели, данные ЭхоКГ, медикаментозное лечение пациентов в зависимости от наличия или отсутствия бендопноэ представлены в табл. 1 и 2.

**Таблица 1. Клинико-демографические и эхокардиографические показатели пациентов с ХСН**

| Показатель                            | Группа с бендопноэ (n=31) | Группа без бендопноэ (n=49) | p      |
|---------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|--------|
| Пол (муж/жен), %                      | (77/23)                   | (16/84)                     | <0,001 |
| Возраст, годы                         | 74 (66; 78)               | 76 (72; 80)                 | 0,094  |
| Наличие супруга или супруги, абс. (%) | 25 (81)                   | 43 (88)                     | 0,268  |
| Высшее образование, абс. (%)          | 19 (61)                   | 25 (51)                     | 0,375  |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                | 28 (23; 30)               | 29 (24; 32)                 | 0,605  |
| Ожирение, абс. (%)                    | 8 (26)                    | 20 (41)                     | 0,170  |
| ИБС, абс. (%)                         | 30 (97)                   | 26 (53)                     | <0,001 |
| АГ, абс. (%)                          | 28 (90)                   | 48 (98)                     | 0,130  |
| Анемия, абс. (%)                      | 9 (29)                    | 16 (33)                     | 0,738  |
| ФП, абс. (%)                          | 16 (52)                   | 15 (31)                     | 0,062  |
| СД 2-го типа, абс. (%)                | 9 (29)                    | 16 (33)                     | 0,738  |
| ОНМК, абс. (%)                        | 3 (10)                    | 5 (10)                      | 0,940  |
| ХБП, абс. (%)                         | 22 (71)                   | 27 (55)                     | 0,160  |
| ФВ ЛЖ, %                              | 43 (34; 50)               | 60 (58; 62)                 | <0,001 |
| ЛП, см                                | 4,4 (4,2; 5)              | 4 (3,8; 4,3)                | <0,001 |
| ИЛП, см                               | 2,5 (2,2; 2,7)            | 2,3 (2; 2,7)                | 0,050  |
| КДР ЛЖ, см                            | 5,8 (5,3; 6,3)            | 4,7 (4,6; 5)                | <0,001 |
| КСР ЛЖ, см                            | 4,5 (3,8; 4,7)            | 3,5 (3; 3,7)                | <0,001 |
| КДО ЛЖ, мл                            | 186 (129; 198)            | 106 (90; 127)               | <0,001 |
| КСО ЛЖ, мл                            | 99 (58; 116)              | 39 (33; 55)                 | <0,001 |
| ИКДО ЛЖ, мл                           | 90 (66,5; 106,7)          | 56,2 (48,8; 69,4)           | <0,001 |
| ИКСО ЛЖ, мл                           | 45,8 (31; 64)             | 21 (17,7; 28,8)             | <0,001 |
| Рсис ЛА, мм рт. ст.                   | 35 (34; 39)               | 32 (30; 34)                 | <0,001 |
| САД, мм рт. ст.                       | 130 (120; 140)            | 140 (120; 148)              | 0,064  |
| ДАД, мм рт. ст.                       | 80 (70; 88)               | 80 (70; 90)                 | 0,491  |
| ЧСС, уд/мин                           | 70 (60; 78)               | 66 (64; 80)                 | 0,346  |
| ТШХ, м                                | 200 (150; 350)            | 280 (200; 340)              | 0,116  |
| Индекс коморбидности, баллы           | 6,03±3,06                 | 4,3±2,2                     | 0,004  |

Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), медианы и межквартильного размаха – Ме (25-й процентиль; 75-й процентиль) или абсолютного числа больных (%). ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертензия; ФП – фибрилляция предсердий; СД – сахарный диабет; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ХБП – хроническая болезнь почек; ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; ЛП – левое предсердие; ИЛП – индексированный к площади поверхности тела размер левого предсердия; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ИКДО – индексированный конечный диастолический объем; ИКСО – индексированный конечный систолический объем; Рсис ЛА – систолическое давление в легочной артерии; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой.

Таблица 2. Медикаментозное лечение пациентов с ХСН

| Показатель                  | В целом по группе (n=80) | Группа с бендопноэ (n=31) | Группа без бендопноэ (n=49) | p      |
|-----------------------------|--------------------------|---------------------------|-----------------------------|--------|
| Ингибиторы АПФ, абс. (%)    | 61 (76)                  | 25 (81)                   | 36 (74)                     | 0,469  |
| АРА, абс. (%)               | 11 (14)                  | 3 (10)                    | 8 (16)                      | 0,407  |
| Диуретики, абс. (%)         | 52 (65)                  | 23 (74)                   | 29 (59)                     | 0,175  |
| АМКР, абс. (%)              | 21 (26)                  | 15 (48)                   | 6 (12)                      | <0,001 |
| β-Адреноблокаторы, абс. (%) | 65 (81)                  | 27 (87)                   | 38 (78)                     | 0,292  |
| Дигоксин, абс. (%)          | 16 (20)                  | 8 (26)                    | 8 (16)                      | 0,308  |
| ≥5 ЛП, абс. (%)             | 20 (25)                  | 13 (42)                   | 7 (14)                      | 0,005  |
| Число ЛП (M±SD)             | 4,9±1,3                  | 5,6±1,2                   | 4,5±1,1                     | <0,001 |

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; ЛП – лекарственный препарат; здесь и в табл. 3: ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 3. Лабораторные показатели больных с ХСН

| Показатель                      | Группа с бендопноэ (n=31) | Группа без бендопноэ (n=49) | p      |
|---------------------------------|---------------------------|-----------------------------|--------|
| Гемоглобин, г/л                 | 130 (124; 140)            | 129 (120; 139)              | 0,221  |
| Гликированный гемоглобин, %     | 5,3 (5,1; 5,9)            | 6 (5,5; 6,6)                | 0,091  |
| Калий, ммоль/л                  | 4,8 (4,6; 5,3)            | 4,85 (4,31; 5,09)           | 0,545  |
| Натрий, ммоль/л                 | 142,8 (138; 143)          | 142,5 (140; 144)            | 0,139  |
| Мочевая кислота, мкмоль/л       | 470 (404; 556)            | 342 (285; 418)              | <0,001 |
| Глюкоза, ммоль/л                | 5,5 (4,7; 6,5)            | 5,6 (5,2; 6,4)              | 0,623  |
| Общий холестерин, ммоль/л       | 5,1 (4,2; 6,1)            | 5,2 (4,3; 6,4)              | 0,420  |
| Креатинин, мкмоль/л             | 125 (103; 137)            | 94,9 (80; 106,3)            | <0,001 |
| СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> | 49 (41; 60)               | 57 (44; 64)                 | 0,039  |
| NT-proBNP, пг/мл                | 1043 (469; 3971)          | 344 (162; 824,5)            | 0,007  |

СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

При ЭхоКГ обращало внимание увеличение размера ЛП у 84,2% пациентов с бендопноэ и у 57,1% без бендопноэ; увеличение КДР ЛЖ и КСР ЛЖ у 41,9% пациентов с бендопноэ и у 4,1% – без бендопноэ ( $p<0,001$ ). ФВ ЛЖ <35% имела у 10 (32%) пациентов с бендопноэ и ни у одного пациента без этого симптома ( $p<0,001$ ). Нормальное Рсис ЛА определялось у 9,6% пациентов с бендопноэ и у 34,7% – без бендопноэ ( $p<0,050$ ).

Уровни мочевой кислоты, креатинина, NT-proBNP были выше, а расчетная СКФ – ниже у пациентов с бендопноэ по сравнению с пациентами без этого симптома (табл. 3).

Наличие симптома бендопноэ по данным однофакторного регрессионного анализа ассоциировалось с мужским полом ( $p<0,001$ ; ОШ 11,8 при 95% ДИ от 4,04 до 34,8), тяжестью клинического состояния по ШОКС ( $p<0,001$ ; ОШ 1,78 при 95% ДИ от 1,29 до 2,38), высоким индексом коморбидности ( $p=0,007$ ; ОШ 1,29 при 95% ДИ от 1,07 до 1,52), ИБС ( $p=0,002$ ; ОШ 26,6 при 95% ДИ от 3,34 до 21,3) и перенесенным ИМ в анамнезе ( $p<0,001$ ; ОШ 13,9 при 95% ДИ от 4,2 до 46,6), аневризмой ЛЖ ( $p=0,002$ ; ОШ 13,3 при 95% ДИ от 2,69 до 65,9), госпитализациями ( $p=0,003$ ; ОШ 7,61 при 95% ДИ от 2,04 до 28,4) и смертью пациентов ( $p=0,001$ ; ОШ 5,63 при 95% ДИ от 1,94 до 16,4).

Анализ взаимосвязи показателей структурно-функционального состояния сердца по данным ЭхоКГ с наличием бендопноэ выявил статистически значимую связь последнего с увеличенными индексированными КДР ЛЖ ( $p=0,008$ ; ОШ 4,9 при 95% ДИ от 1,5 до 15,9), КСР ЛЖ ( $p=0,004$ ; ОШ 8,2 при 95% ДИ от 1,9 до 34,1), размером ЛП ( $p=0,008$ ; ОШ 4,3 при 95% ДИ от 1,4 до 12,5), КДО ЛЖ ( $p=0,012$ ; ОШ 1,12 при 95% ДИ от 1,03 до 1,2), КСО ЛЖ ( $p=0,010$ ; ОШ 1,32 при 95% ДИ от 1,07 до 1,64), Рсис ЛА ( $p=0,002$ ; ОШ 1,26 при 95% ДИ от 1,03 до 1,45). Высокие уровни NT-proBNP ( $p=0,055$ ; ОШ 1,0 при 95% ДИ от 1,0 до 1,002), креатинина ( $p=0,001$ ; ОШ 1,04 при 95% ДИ от 1,02 до 1,07) и мочевой кислоты ( $p=0,004$ ; ОШ 1,006 при 95% ДИ от 1,002 до 1,011) также ассоциировались с наличием этого симптома.

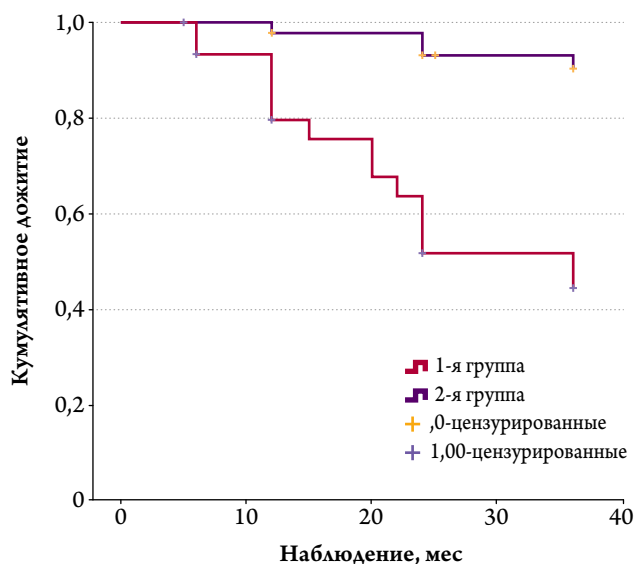
За период наблюдения из группы пациентов с бендопноэ были госпитализированы 28 (90,3%) в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая декомпенсацию ХСН; среди пациентов без бендопноэ – 27 (55,1%;  $p<0,001$ ), из которых 21 – в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В целом по группе за период наблюдения в среднем  $26,6\pm 11,0$  мес умерли 22 (27,5%) из 80 пациентов; из группы с бендопноэ умерли 16 (51,6%) из 31, без бен-

**Таблица 4.** Показатели, независимо ассоциированные с летальным исходом у пожилых больных с ХСН и бендопноэ (многофакторный регрессионный анализ)

| Показатель               | ОШ   | 95% ДИ           | p     |
|--------------------------|------|------------------|-------|
| Размер левого предсердия | 5,67 | От 2,75 до 21,32 | 0,029 |
| Мужской пол              | 4,46 | От 1,2 до 16,9   | 0,028 |
| Оценка по ШОКС           | 1,70 | От 1,04 до 2,8   | 0,033 |
| Индекс коморбидности     | 1,17 | От 1,04 до 2,80  | 0,050 |

ШОКС – шкала оценки клинического состояния; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.



**Рис. 1.** Кривые выживаемости Каплана–Мейера в группах больных с бендопноэ (1-я группа) и в группе больных без бендопноэ (2-я группа), log-rank  $p < 0,001$ .

допноэ – 6 (12,2%) из 49 ( $p < 0,001$ ; ОШ 4,22 при 95% ДИ от 1,85 до 9,9; см. рисунок 1).

Время дожития в группе больных с бендопноэ составило в среднем  $26,6 \pm 2,1$  мес, без бендопноэ –  $34,9 \pm 0,7$  мес ( $p < 0,001$ ). Причинами смерти у всех больных с бендопноэ были сердечно-сосудистые заболевания – ССЗ (острый ИМ, острая сердечно-сосудистая недостаточность, декомпенсация ХСН, нарушение ритма сердца, тромбоэмболия ЛА, инсульт); у 5 больных без бендопноэ причиной смерти были ССЗ, у одного – онкологическое заболевание.

Показатели, независимо ассоциированные с летальным исходом у пожилых больных с ХСН и наличием бендопноэ, по данным многофакторного регрессионного анализа, представлены в табл. 4.

## Обсуждение

Одной из проблем клинической практики является несвоевременная диагностика декомпенсации ХСН у больных пожилого возраста на амбулаторном этапе, что обусловлено малосимптомным течением ХСН и множественной сопутствующей патологией, скрывающей основные симптомы и признаки заболевания.

Общепринятое физическое обследование необходимо для оценки клинического состояния пациента, постановки диагноза и контроля лечения. Разные клинические симптомы могут свидетельствовать об ухудшении течения ХСН, в частности, нарастание одышки и отеков, увеличение массы тела, что в большинстве случаев заставляет пациента обратиться за медицинской помощью. Но нередко лишь при обследовании врачом удается выявить признаки венозного застоя в малом и/или большом круге кровообращения, что требует срочной коррекции тактики ведения пациента.

Наше исследование было посвящено оценке распространенности симптома одышки при наклоне вперед у амбулаторных пациентов пожилого возраста с ХСН, а также его связи с клиническими, лабораторными данными, результатами ЭхоКГ и клиническими исходами на протяжении двухлетнего наблюдения. Результаты исследования показали, что одышка при наклоне вперед имела у 38,8% пациентов в возрасте 60 лет и старше, среди которых 77% были мужчины. Все пациенты с бендопноэ имели тяжелое течение ХСН (III–IV ФК), одышку при физическом усилии, у 32% пациентов по данным ЭхоКГ выявлена ФВ ЛЖ менее 35%.

Согласно данным J. Thibodeau и соавт. [4], одышка при наклоне вперед была выявлена у 28% пациентов наряду с другими симптомами декомпенсации сердечной деятельности. В это исследование были включены стационарные и амбулаторные пациенты, но более молодого возраста (18 лет и старше) с систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ 40% и менее). В более позднем наблюдательном исследовании бендопноэ было выявлено у 32 (18%) из 179 пациентов 18 лет и старше с ХСН и ФВ ЛЖ  $\leq 45\%$  [8].

R. Baeza-Trinidad и соавт. представили результаты оценки значения бендопноэ у 250 пациентов старшего возраста, но госпитализированных в связи с декомпенсацией ХСН. Одышка при наклоне вперед имела у 48,8% пациентов, средний возраст которых составил  $81,8 \pm 8,3$  года, из них 51,2% мужчины, у 57,2% тяжесть состояния соответствовала III–IV ФК (NYHA), у 52,4% была сниженная ФВ ЛЖ. Ведущими симптомами ХСН у пациентов, включенных в это исследование, были одышка (у 96,4%), периферические отеки (у 66%) и ортопноэ (у 46%). Было показано, что бендопноэ чаще встречается



при ХСН III–IV ФК, при наличии у пациента ортопноэ, пароксизмальной ночной одышки и повышенном давлении в яремных венах. При этом не наблюдалось связи с повышенной массой тела или гепатомегалией [9]. Мы также не отметили связи бендопноэ с повышенной массой тела, хотя в первой работе J. Thibodeau и соавт. [4] больные с бендопноэ имели более высокий индекс массы тела, чем больные без этого симптома ( $p=0,01$ ). Обращает внимание, что в недавней работе, анализировавшей связь бендопноэ с клиническими исходами, J. Thibodeau и соавт. [8] также не выявили различий по массе тела больных в зависимости от наличия или отсутствия этого симптома. По нашим данным, в отличие от предыдущих работ, одышка при наклоне вперед чаще выявлялась у мужчин, чем у женщин, что, возможно, объясняется более частым наличием у них сниженной ФВ ЛЖ и тяжелого клинического состояния.

Согласно нашему исследованию, помимо одышки при физическом усилии 45,2% пациентов с бендопноэ отмечали наличие ортопноэ. Оно является специфическим симптомом при ХСН, а его появление свидетельствует о выраженных нарушениях гемодинамики в малом круге кровообращения и высоком давлении наполнения левых отделов сердца. Появление ортопноэ в 91% случаев свидетельствовало о повышении давления заклинивания ЛА (ДЗЛА) [10] – важнейшего гемодинамического показателя, нередко соответствующего давлению в ЛП и конечному диастолическому давлению в ЛЖ. Кроме того, было показано, что появление ортопноэ ассоциируется с ДЗЛА более 22 мм рт. ст., что в большинстве случаев соответствует давлению наполнения ЛЖ.

Клинические симптомы повышенного давления наполнения могут в целом свидетельствовать о повышении давления в левых и правых отделах сердца и сохраняют свою несомненную значимость в постановке диагноза и решении вопроса о госпитализации пациента. Поскольку при ХСН нередко наблюдается соответствие между повышенным давлением наполнения правых и левых отделов сердца, то и выраженность признаков и симптомов, отражающих застой в большом и малом круге кровообращения, также может соответствовать. Так, набухание яремных вен, как клинический признак повышения давления в ПП, также является надежным признаком, отражающим повышение давления наполнения левых отделов сердца [11].

J. Thibodeau и соавт. при катетеризации правых отделов сердца у пациентов с ХСН уточнили, что в случае исходно повышенного давления наполнения камер сердца при наклоне туловища вперед увеличивается давление в ПП за счет нарастания венозного возврата к сердцу и давления наполнения, что приводит к появлению одышки. К тому же эти авторы выявили, что в боль-

шинстве случаев больные с бендопноэ имели тип гемодинамики С («холодные и влажные», сердечный индекс  $\leq 2,2$  л/мин/м<sup>2</sup>, ДЗЛА  $\geq 22$  мм рт. ст.). Авторы отметили, что статистически значимая связь между одышкой при наклоне вперед и повышением давления наполнения правых отделов сердца имеет большое практическое значение, особенно с точки зрения стратификации риска у больных с декомпенсацией сердечной деятельности, поскольку в повседневной практике не всегда оценивается состояние яремных вен, а выявление бендопноэ послужит врачам сигналом о перегрузке объемом правых отделов сердца и позволит изменить тактику ведения пациента [4].

По результатам нашей работы, наличие бендопноэ ассоциировалось с увеличенными индексированными КДР ЛЖ ( $p=0,008$ ; ОШ 4,9 при 95% ДИ от 1,5 до 15,9) и КСР ЛЖ ( $p=0,004$ ; ОШ 8,2 при 95% ДИ от 1,9 до 34,1), размером ЛП ( $p=0,008$ ; ОШ 4,3 при 95% ДИ от 1,4 до 12,5), КДО ЛЖ ( $p=0,012$ ; ОШ 1,12 при 95% ДИ от 1,03 до 1,2) и КСО ЛЖ ( $p=0,010$ ; ОШ 1,32 при 95% ДИ от 1,07 до 1,64), Рсист ЛА ( $p=0,002$ ; ОШ 1,26 при 95% ДИ от 1,03 до 1,45).

Результаты нашего исследования подтверждают связь бендопноэ с более тяжелым течением ХСН по ШОКС ( $p<0,001$ ; ОШ 1,78 при 95% ДИ от 1,29 до 2,38), ишемической этиологией ХСН ( $p=0,002$ ; ОШ 26,6 при 95% ДИ от 3,34 до 21,3), частыми госпитализациями пациентов ( $p=0,003$ ; ОШ 7,61 при 95% ДИ от 2,04 до 28,4) и вовлечением в процесс комплекса сопутствующей патологии ( $p=0,007$ ; ОШ 1,29 при 95% ДИ от 1,07 до 1,52). Мы отметили, что АГ, анемия, фибрилляция предсердий, сахарный диабет, ХБП, инсульт в анамнезе встречались одинаково часто в двух группах пациентов, но комплекс патологий, отраженный индексом коморбидности, чаще встречался именно у пациентов с бендопноэ. Полученные данные согласуются с существующими, свидетельствующими о большем вкладе в неблагоприятный прогноз жизни больных старшего возраста сопутствующего нарушения функций других органов, чем изолированного тяжелого течения ХСН [3]. В перекрестном исследовании с участием 122 630 больных с ХСН старше 65 лет у 96% имелась сопутствующая патология, а одновременное наличие более 5 заболеваний ассоциировалось с частыми госпитализациями в связи с декомпенсацией сердечной недостаточности [12].

Мы наблюдали худший прогноз у пациентов с бендопноэ: среднее время дожития в этой группе составило  $26,6 \pm 2,1$  мес, без бендопноэ –  $34,9 \pm 0,7$  мес ( $p<0,001$ ). Полученные нами данные совпадают с результатами исследований R. Baeza-Trinidad и соавт. [9] и J. Thibodeau и соавт. [8], также отметивших низкую выживаемость в группе пациентов с бендопноэ.



# ТРИПЛИКСАМ®

АМЛОДИПИН+ИНДАПАМИД+ПЕРИНДОПРИЛА АРГИНИН

## ЕДИНСТВО 3-Х КОМПОНЕНТОВ

ДЛЯ ЭФФЕКТИВНОГО  
ЛЕЧЕНИЯ АГ



### Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Триплексам®

**СОСТАВ.** Триплексам 5 мг/0,625 мг/2,5 мг; 5,0 мг амлодипина/0,625 мг индапамида/2,5 мг периндоприла аргинина. Триплексам 5 мг/1,25 мг/5 мг; 5,0 мг амлодипина/1,25 мг индапамида/5,0 мг периндоприла аргинина. Триплексам 10 мг/1,25 мг/5 мг; 10,0 мг амлодипина/1,25 мг индапамида/10,0 мг периндоприла аргинина. Триплексам 10 мг/2,5 мг/10 мг; 10,0 мг амлодипина/2,5 мг индапамида/10,0 мг периндоприла аргинина. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.\*** В качестве терапии у пациентов с артериальной гипертензией при снижении АД на фоне приема амлодипина, индапамида и периндоприла в тех же дозах. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.\*** Внутрь, по 1 таблетке 1 раз в сутки предпочтительно утром перед приемом пищи. Доза препарата Триплексам подбирается после ранее проведенного титрования доз отдельных компонентов. Пациенты детского возраста: не следует применять. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.\*** Повышенная чувствительность к действующим или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата, производным сульфонида, производным дигидропиридина, другим ингибиторам АПФ, любым другим веществам, входящим в состав препарата. Пациенты, находящиеся на гемодиализе. Наличие сердечной недостаточности в стадии декомпенсации. Тяжелая почечная недостаточность (КК < 30 мл/мин). Почечная недостаточность умеренной степени (КК < 60 мл/мин) для дозировки комбинации периндоприл/индапамид 10 мг/2,5 мг (т.е. Триплексам 5 мг/2,5 мг/10 мг и Триплексам 10 мг/2,5 мг/10 мг). Ангионевротический отек (отек Квинке) на фоне приема ингибиторов АПФ в анамнезе (см. раздел «Особые указания»). Последственный/идиопатический ангионевротический отек. Беременность (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). Период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). Печеночная энцефалопатия. Тяжелая печеночная недостаточность. Гипокалемия. Тяжелая артериальная гипотензия. Шок (включая кардиогенный). Обструкция выносящего тракта левого желудочка (например, клипсический стеноз устья аорты). Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда. Одновременное применение с лихоринодермическими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или нарушениями функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» и «Фармакодинамика»). Двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз артерии единственной почки. Одновременное применение с препаратами, способными вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт». Одновременное применение с препаратами, удлиняющими интервал QT. Одновременное применение с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия и лития, у пациентов с повышенным содержанием калия в плазме крови. Возраст до 18 лет. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.\*** Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Ингибиторы АПФ и АРА II не следует применять одновременно у пациентов с диабетической нефропатией. Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия. С осторожностью — у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида, или при их сочетании, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек. Контроль лейкоцитов в крови. Повышенная чувствительность/ангионевротический отек. Прекратить прием, пациент должен наблюдаться, пока признаки отека не исчезнут полностью. Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Анафилактические реакции при проведении десенсибилизации. С осторожностью — у пациентов со склонностью к аллергическим реакциям, проходящих процедуры десенсибилизации, избегать применения пациентам, получающим иммунотерапию вдом перепоноточных насосов. Временно отменить ингибитор АПФ не менее чем за 24 часа до начала процедуры десенсибилизации. Анафилактические реакции при проведении афереза ЛПНП. Временно прекратить терапию ингибитором АПФ перед каждой процедурой афереза. Гемодиализ. Желательно использовать мембрану другого типа или применять ангионевротическое средство другой фармакологической группы. Беременность. Прекратить прием и заменить альтернативную гипотензивную терапию. Печеночная энцефалопатия. Прекратить прием. Фотоувеличиваемость. Прекратить прием. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ.\*** Нарушение функции почек. У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без предшествующего острого нарушения функции почек могут появиться лабораторные признаки функциональной почечной недостаточности. Лечение прекратить. Возобновить терапию, используя низкие дозы, либо использовать компоненты препарата в режиме монотерапии. Контроль содержания ионов калия и креатинина — через 2 недели после начала терапии, затем каждые 2 месяца. Триплексам не рекомендован пациентам с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки. Риск артериальной гипотензии и/или почечной недостаточности (при наличии хронической сердечной недостаточности, обезвоживания и снижения содержания электролитов в плазме крови), у пациентов с исходно низким АД, стенозом почечной артерии или широким диапазоном с отеками и асцитом; терапию начинать с низких доз, постепенно их увеличивая. Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса. Наличие исходной гипотонии связано с риском внезапного развития артериальной гипотензии (особенно у пациентов со стенозом почечной артерии: регулярный контроль содержания электролитов плазмы крови. После восстановления ОЦК и АД возобновить терапию, используя низкие дозы, либо компоненты препарата в режиме монотерапии. Гипотония: более частый контроль содержания ионов натрия у пациентов пожилого возраста и пациентов с широким диапазоном. Содержание ионов калия в плазме крови. Гиперкалиемия: контроль содержания ионов калия в сыворотке крови у пациентов с почечной недостаточностью, нарушением функции почек, пожилого возраста (> 70 лет), с сахарным диабетом, некоторыми сопутствующими состояниями (дегидратация, острая декомпенсация сердечной деятельности, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон, эпизерон, триамтерен, амилорид), препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли, а также применение других средств, способствующих повышению содержания ионов калия в плазме крови. Гипокалиемия. Группы высокого риска: пациенты пожилого возраста и/или истощенные пациенты, пациенты с циррозом печени с отеками и асцитом, пациенты с ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, пациенты с удлиненным интервалом QT. Контроль содержания ионов калия в плазме крови. Возможно развитие полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», которая может быть фатальной. Содержание ионов калия в плазме крови. Гиперкалиемия: отменить прием диуретических средств и провести исследование функции парашюидных желез. Реноваскулярная гипертензия. У пациентов со стенозом почечной артерии лечение начинать в условиях стационара с низких доз при постоянном контроле состояния почек и уровня калия в крови. Сухой кашель. Атеросклероз. У пациентов с ишемической болезнью сердца и недостаточностью мозгового кровообращения лечение начинать с низких доз препарата. Гипертонический криз. Хроническая сердечная недостаточность. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью — с осторожностью. У пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (IV функциональный класс по классификации NYHA) лечение начинать с более низких доз и под контролем врача. Митральный стеноз/артериальная гипертензия/структурная кардиомиопатия. С осторожностью — пациентам с обструкцией выносящего тракта левого желудочка. Пациенты с сахарным диабетом. У пациентов с сахарным диабетом 1 типа лечение

начинать с более низких доз и под медицинским контролем. В течение первого месяца терапии регулярный контроль концентрации глюкозы в плазме крови и/или при наличии гипогликемии. Этнические различия. Менее выраженное гипотензивное действие у пациентов негроидной расы, более высокая частота ангионевротического отека. Хирургическое вмешательство/общая анестезия. Прекратить прием за один сутки до хирургического вмешательства. Печеночная недостаточность. Соблюдать меры предосторожности. Редко на фоне приема ингибиторов АПФ возникает холестатическая желтуха. При прогрессировании синдрома развивается фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. При появлении желтухи или значительном повышении активности «печеночных» ферментов прекратить прием. Мочевая кислота. При повышенной концентрации мочевой кислоты в плазме крови может увеличиваться частота возникновения приступов подагры. Пациенты пожилого возраста. Перед началом приема препарата оценить функциональную активность почек и содержание ионов калия в плазме крови. Увеличение дозы проводить с осторожностью. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ.\*** Противопозастенные сочетания. Аллопуринол у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью. Не рекомендованные сочетания. Препараты лития. Аллопуринол у пациентов, не имеющих сахарного диабета или нарушения функции почек. Совместная терапия с ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина. Эстрамустил. Калийсберегающие диуретики (такие как триамтерен, амилорид), соли калия. Дантролен (внутреннее введение). Грейнуфут или грейнуфутый сок. Сочетания, требующие особого внимания. Баклофен. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая ацетилсалициловую кислоту в дозе > 3 г в сутки. Гипогликемические средства (инсулины, гипогликемические средства для приема внутрь). Калийсберегающие диуретики. Калийсберегающие диуретики (эпизерон, спиронолактон). Препараты, способные вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт». Амоксицилин В (в/а), глюкон- и минералокортикостероиды (при системном назначении), тетраэозиды, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника. Сердечные гликозиды. Аллопуринол. Индукторы изофермента цитохрома CYP3A4. Ингибиторы изофермента цитохрома CYP3A4. Сочетание препаратов, требующее внимания. Трициклические антидепрессанты, нейролептики. Антигипертензивные средства и вазодилаторы. Кортикостероиды, тетраэозиды. Аллопуринол, цитостатические и иммуносупрессивные средства, кортикостероиды (при системном применении) и прокаинамид. Средства для общей анестезии. Диуретики (тиазидные и «петлевые»). Гипотензивные препараты, саскаглитин, ситалигитин, вилдаглитин. Симпатомиметики. Препараты золота. Метформин. Иодосодержащие контрастные вещества. Соли калия. Циклоспорины. Аторвастатин, дигоксин, варфарин или циклоспорины. Симпатетики. Противоопухолевые средства (ритонавир). Прочие взаимодействия. Силденафил. Циклоспорины. Алюминий/магнийсодержащие антациды. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ.\*** Применение препарата Триплексам при беременности противопоказано. **ФЕРТИЛЬНОСТЬ.\*** У некоторых пациентов, получающих лечение блокаторами «медленных» кальциевых каналов, было отмечено обратимое снижение подвижности сперматозоидов. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ. МЕХАНИЗМЫ.\*** Возможно возникновение слабости, головокружения, особенно в начале лечения. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.\*** Часто: головокружение, головная боль, парестезия, вертиго, сонливость, дисгевзия, нарушение зрения, звон в ушах, ощущение сердцебиения, «приливы» крови к коже лица, артериальная гипотензия и симптомы, связанные с этим, кашель, одышка, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, кожный зуд, кожная сыпь, макулопапулезная сыпь, слезы, мышечные периферические отеки, астеня, повышенная утомляемость, отеки. Нечасто: ринит, заложенность, реакции повышенной чувствительности, гипотония, гиперкалиемия, обратимая после отмены препарата, гипонатриемия, анорексия, бессонница, лабильность настроения (включая тревожность), депрессия, нарушение сна, необычные ощущения, повышенная возбудимость, гипестезия, тремор, обморок, дилюция, нарушение аккомодации, косоречивость, конъюнктивит, боль в глазах, тахикардия, васкулит, бронхоспазм, носовое кровотечение, сухость слизистой оболочки полости рта, изменение ритма дефекации, метеоризм, крапивница, ангионевротический отек, отек Квинке, алоpecia, пурпура, изменение цвета кожи, экзема, повышенное потоотделение, реакции фоточувствительности, пемфигоид, артрит, артралгия, миалгия, боль в спине, нарушение мочеиспускания, инктурия, полиурия, болезненное мочеиспускание, почечная недостаточность, зрительная дисфункция, гиперемия, боль, боль в грудной клетке, недомогание, озноб, жажда, лихорадка, повышение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации креатинина в крови, повышение/снижение массы тела, падение. Редко: повышение аппетита, спутанность сознания, дерматит, миастения, повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия. Очень редко: агранулоцитоз, апластическая анемия, панцитопения, лейкопения, нейтропения, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, гиперкалиемия, гиперкалиемия, паросмия, гипертонус, периферическая нейропатия, инсульт, возможно, вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска, мигрень, апатия, ажитация, атония, анорексия, стенокардия, нарушения ритма сердца (в том числе брадикардия, желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий), инфаркт миокарда, возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов из группы высокого риска, развитие или усугубление течения хронической сердечной недостаточности, ортостатическая гипотензия, заложенность носа, гипертоническая сыпь, панкреатит, гастрит, ангионевротический отек кишечника, гепатит, холестатическая желтуха, нарушение функции печени, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, экзfolиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, керодермия, холодный пот, острая почечная недостаточность, снижение гемоглобина и гематокрита. Неучтенной частоты: гипонатриемия, снижение содержания калия и развитие гипокалиемии, особенно значимое для пациентов, относящихся к группе риска, обморок, экстрапирамидные нарушения, миопия, нечеткость зрения, полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (возможно, со смертельным исходом), возможно развитие печеночной энцефалопатии в случае почечной недостаточности, возможно обострение уже имеющейся системной красной волчанки, удлинение интервала QT на ЭКГ, повышение концентрации мочевой кислоты в крови. **ПЕРЕДОЗИРОВКА.\*** **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.\*** Периндоприл — ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)). Индапамид относится к производным сульфонида с идиольным кольцом и по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам. Амлодипин — БМКК, производное дигидропиридина. Амлодипин ингибирует трансмембранный переход ионов кальция в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках сосудов стенки. **ФОРМА ВЫПУСКА.\*** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 5 мг + 0,625 мг + 2,5 мг + 1,25 мг + 5 мг; 10 мг + 1,25 мг + 5 мг; 5 мг + 2,5 мг + 10 мг; 10 мг + 1,25 мг + 5 мг; 10 мг + 2,5 мг + 10 мг. По 20 или 30 таблеток во флаконе из полипропилена, снабженном дозатором и пробкой, содержащей влаготвердеющий гель (силикагель). По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению в вакуумный картонный коробок первого вскрытия.

\*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.



Полученная ассоциация при многофакторном анализе бендопноэ с тяжестью клинического состояния, увеличенным размером ЛП по данным ЭхоКГ и индексом коморбидности позволяет использовать эти показатели в качестве маркеров не только тяжести клинического состояния, но и неблагоприятного прогноза ХСН в пожилом возрасте.

Таким образом, анализ проведенных и собственного исследований подтверждает связь бендопноэ с неблагоприятным гемодинамическим профилем и прогнозом, что позволяет рассматривать данный симптом в качестве надежного маркера тяжести ХСН.

## Заключение

Одышка при наклоне туловища вперед была выявлена у 38,8% пациентов старшего возраста, среди которых преобладали мужчины (77%) и лица с фракцией выброса левого желудочка менее 45% (90%). Наличие бендопноэ ассоциировалось с тяжестью клинического состояния по Шкале оценки клинического состояния, высоким индексом коморбидности, ишемической этио-

логией хронической сердечной недостаточности, увеличенными размерами и объемами сердца, высоким уровнем N-концевого предшественника натрийуретического пептида, частыми госпитализациями и летальным исходом пациентов. Результаты исследования подтверждают важность и необходимость тщательного сбора жалоб, проведения физического обследования пациентов и позволяют рассматривать симптом бендопноэ в качестве клинического проявления выраженного застоя, что следует принимать во внимание при разработке тактики ведения и решения вопроса о госпитализации, особенно терапевтами (врачами общей практики) амбулаторного этапа, где наблюдаются и получают лечение большинство пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Выявление одышки при наклоне вперед возможно включить в стандартное физическое обследование пациентов, в частности, пожилого возраста, поскольку это не требует временных (менее 1 мин на выполнение) и материальных затрат, высокотехнологичного оборудования и позволяет предположить повышение давления в правых отделах сердца.

## Information about the author:

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Larina Vera N. – MD, professor.

E-mail: [larinav@mail.ru](mailto:larinav@mail.ru)

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P. et al. National recommendations of OSSN, RCO and RRMSP about diagnostics and treatment of HSN (fourth revision). *Heart Failure* 2013;81 (7):379–472. Russian (Мареєв В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Сердечная Недостаточность* 2013;81 (7):379–472).
2. Polykov D.S., Fomin I.V., Valikulova F.Yu. et al. EPOHA-HSN epidemiological program: a decompensation of chronic heart failure in real clinical practice (EPOHA-D-HSN). *Heart Failure* 2016;17 (5):299–305. Russian (Поляков Д. С., Фомин И. В., Валикулова Ф. Ю. и др. Эпидемиологическая программа ЭПОХА–ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА–Д–ХСН). *Сердечная Недостаточность* 2016;1 (5):299–305).
3. Ponikowski P., Voors A., Anker S. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129–2200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128
4. Thibodeau J., Turer A., Gualano S. et al. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. *JACC Heart Fail* 2014;2:24–31. DOI: 10.1016/j.jchf. 2013.07.009
5. Levey A., Coresh J., Greene T. et al. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation for Estimating Glomerular Filtration Rate with Standardized Serum Creatinine Values. *Clin Chem* 2007;53 (4):766–772. DOI: 10.1373/clinchem. 2006.077180
6. Lang R., Badano L., Mor-Avi V. et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28 (1):1–39. e14.
7. Schiller N., Osipov M.A. Clinical echocardiography: second edition. 2005; Practice: Moscow 344 p. Russian (Шиллер Н., Осипов М. А. Клиническая эхокардиография: второе издание. 2005; Практика: Москва. 344 с.).
8. Thibodeau J., Jenny B., Maduka J. et al. Bendopnea and risk of adverse clinical outcomes in ambulatory patients with systolic heart failure. *Am Heart J* 2017;183:102–107; DOI: 10.1016/j.ahj. 2016.09.011
9. Baeza-Trinidad R., Mosquera-Lozano J., Bikri L. Assessment of bendopnea impact on decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 2017;19:111–115. DOI: 10.1002/ejhf. 610.
10. Nohria A., Stevenson L. Observation is never obsolete. *JACC Heart Fail* 2014;2:32–34. DOI: 10.1016/j.jchf. 2013.12.001.
11. Drazner M., Hellkamp A., Leier C. et al. Value of clinician assessment of hemodynamics in advanced heart failure: the ESCAPE trial. *Circ Heart Fail* 2008;1:170–177. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE. 108.769778.
12. Braunstein J., Anderson G., Gerstenblith G. et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1226–1233. doi.org/10.1016/S0735–1097 (03) 00947–1.

Поступила 13.01.18 (Received 13.01.18)



Тмоян Н. А., Афанасьева О. И., Клесарева Е. А.,  
Афанасьева М. И., Разова О. А., Ежов М. В., Покровский С. Н.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ, Москва, Россия

## СВЯЗЬ ЛИПОПРОТЕИДА(А), ФЕНОТИПОВ АПОБЕЛКА(А) И АУТОАНТИТЕЛ ПРОТИВ ЛИПОПРОТЕИДА(А) СО СТЕНОЗИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Ключевые слова: липопротейд(а), аполибелок(а), атеросклероз артерий нижних конечностей, периферический атеросклероз.

Ссылка для цитирования: Тмоян Н. А., Афанасьева О. И., Клесарева Е. А., Афанасьева М. И., Разова О. А., Ежов М. В., Покровский С. Н. Связь липопротейда(а), фенотипов аполибелка(а) и аутоантител против липопротейда(а) со стенозирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. Кардиология. 2018;58(12):45–51.

### РЕЗЮМЕ

Липопротейд(а) [Лп(а)] и низкомолекулярный фенотип аполибелка (а) [апо(а)] являются факторами риска развития ишемической болезни сердца и инсульта. Данных о роли Лп(а) и фенотипов апо(а) в возникновении атеросклероза артерий нижних конечностей недостаточно. Цель исследования. Изучение связи Лп(а), фенотипов апо(а) и аутоантител (аутоАТ) против аполибелков В100 (апоВ100) – содержащих липопротейдов со стенозирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. Материалы и методы. В исследование были включены 622 пациента (386 мужчин и 236 женщин, средний возраст  $61 \pm 12$  лет), проходивших плановое обследование в отделе проблем атеросклероза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ. Пациенты были разделены на 2 группы: основную группу составили 284 пациента со стенозирующим ( $\geq 50\%$ ) атеросклерозом артерий нижних конечностей, контрольную группу – 338 пациентов без клинически значимого атеросклероза коронарных, сонных артерий и артерий нижних конечностей. Определение уровня липидов и Лп(а) выполнено у всех пациентов, определение аутоАТ против апоВ100-содержащих липопротейдов – у 247, фенотипирование апо(а) – у 389. Результаты. В основной группе по сравнению с контрольной было больше мужчин, выше средний возраст, частота развития артериальной гипертензии, сахарного диабета (СД) и курения ( $p < 0,001$  во всех случаях). Концентрация Лп(а) у пациентов со стенозирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей была выше, чем в контрольной группе: 35 [14; 67] и 14 [5; 32] мг/дл соответственно ( $p < 0,001$ ). При построении кривых операционных характеристик концентрация Лп(а)  $\geq 26$  мг/дл была связана с наличием стенозирующего атеросклероза артерий нижних конечностей с чувствительностью 61% и специфичностью 70%. Уровень Лп(а)  $\geq 26$  мг/дл и низкомолекулярный фенотип апо(а) в основной группе выявлялись чаще, чем в контрольной: 61% против 30% и 48% против 26% соответственно ( $p < 0,001$  в обоих случаях). Концентрация Лп(а)  $\geq 26$  мг/дл ассоциировалась с наличием стенозирующего атеросклероза артерий нижних конечностей с отношением шансов (ОШ) 3,7 (при 95% доверительном интервале – ДИ от 2,6 до 5,1;  $p < 0,001$ ), а низкомолекулярный фенотип апо(а) – с ОШ 2,6 (95% ДИ от 1,7 до 4,0;  $p < 0,001$ ). По результатам логистического регрессионного анализа, Лп(а) или низкомолекулярный фенотип апо(а) наряду с возрастом, полом, наличием артериальной гипертензии, курения, СД являлись независимыми предикторами стенозирующего атеросклероза артерий нижних конечностей. Уровень аутоАТ против Лп(а) класса М у пациентов контрольной группы был значительно выше, чем у пациентов со стенозирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей ( $p = 0,01$ ). Содержание в плазме аутоАТ класса G против Лп(а) и ЛНП существенно не различались в основной и контрольной группах. Заключение. Уровень Лп(а)  $\geq 26$  мг/дл и низкомолекулярный фенотип апо(а) являются независимыми предикторами стенозирующего атеросклероза артерий нижних конечностей, тогда как вклад аутоАТ против Лп(а) в патогенез атеросклероза артерий нижних конечностей сомнителен.

Tmoyan N. A., Afanasieva O. I., Klesareva E. A.,  
Afanasieva M. I., Razova O. A., Ezhov M. V., Pokrovsky S. N.

National Medical Research Center of Cardiology of MoH of Russian Federation, Moscow, Russia

## THE ASSOCIATION OF LIPOPROTEIN(A), APOLIPOPROTEIN(A) PHENOTYPES AND AUTOANTIBODIES TO LIPOPROTEIN(A) WITH LOWER EXTREMITY ARTERY DISEASE

Keywords: lipoprotein(a); apolipoprotein(a); lower extremity artery disease; peripheral artery disease.

For citation: Tmoyan N. A., Afanasieva O. I., Klesareva E. A., Afanasieva M. I., Razova O. A., Ezhov M. V., Pokrovsky S. N. The Association of Lipoprotein(a), Apolipoprotein(a) Phenotypes and Autoantibodies to Lipoprotein(a) With Lower Extremity Artery Disease. Kardiologiia. 2018;58(12):45–51.

## RESUME

**Aim.** Lipoprotein(a) [Lp(a)] and low molecular weight (LMW) apolipoprotein(a) [apo(a)] phenotype are risk factors of coronary heart disease and stroke. Data about the role of Lp(a) and phenotypes apo(a) in the development of lower extremity artery disease (LEAD) is scarce. The aim of our study was to assess the association of Lp(a), apo(a) phenotypes and autoantibodies to apolipoprotein B100 (apoB100) lipoproteins with LEAD. **Materials and methods.** The study included 622 patients (386 male and 236 female, average age  $61 \pm 12$  years), examined in the Department of Atherosclerosis of National Medical Research Center of Cardiology. Patients were divided into 2 groups: the main group included 284 patients with LEAD, 338 patients without significant atherosclerosis of coronary, carotid and lower limbs arteries formed the control group. LEAD was diagnosed as atherosclerotic lesions with at least one stenosis of low limb artery  $\geq 50\%$  and ankle-brachial index  $\leq 0.9$ . The concentration of Lp(a), lipids was measured in blood serum of all the patients, level of autoantibodies to apoB100 lipoproteins was measured in 247 patients, and apo(a) phenotypes were determined in 389 patients. **Results.** Patients with LEAD were older, were more frequently male, and had a greater prevalence of risk factors including hypertension, type 2 diabetes, smoking than the control group patients ( $p < 0.001$  in all the cases). The level of Lp(a) was significantly higher in the main group compared to control group:  $35 [14; 67]$  mg/dl vs.  $14 [5; 32]$  mg/dl,  $p < 0.001$ . ROC analysis demonstrated that the level of Lp(a)  $\geq 26$  mg/dl was associated with LEAD (sensitivity 61%, specificity 70%). The prevalence of Lp(a)  $\geq 26$  mg/dl and LMW apo(a) phenotype were higher in the main group in comparison with the control group: 61% vs. 30% and 48% vs. 26% respectively ( $p < 0.001$  in the both cases). The odds ratio of LEAD in the presence of Lp(a)  $\geq 26$  mg/dl was 3.7 (95% confidence interval (CI), 2.6–5.1,  $p < 0.001$ ) and in the presence of LMW apo(a) phenotype was 2.6 (95% CI, 1.7–4.0,  $p < 0.001$ ). In logistic regression analysis adjusted for age, sex, hypertension, smoking, diabetes, both Lp(a) and LMW apo(a) phenotype were independent predictors of LEAD when included separately. The level of IgM autoantibodies to Lp(a) was significantly higher in the control group compared to the patients with LEAD ( $p = 0.01$ ). Concentration of IgG autoantibodies to Lp(a) and LDL in the plasma did not differ essentially in the both groups. **Conclusion.** The level of Lp(a)  $\geq 26$  mg/dl and LMW apo(a) phenotype are independent predictors of LEAD, whereas the contribution of autoantibodies to Lp(a) in LEAD development is controversial.

Атеросклероз артерий нижних конечностей является распространенным заболеванием: более 200 млн человек в мире и 40 млн в Европе страдают им [1]. У пациентов с периферическим атеросклерозом имеется высокий риск развития не только острой ишемии, ампутации и реваскуляризации артерий нижних конечностей [2, 3], но и других сердечно-сосудистых осложнений (ССО), в том числе инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и сердечно-сосудистой смерти [4]. В 2001 г. программа PARTNERS показала, что периферический атеросклероз недооценивается врачами на всей территории США [5], и рекомендации Европейского общества кардиологов 2017 г. по диагностике и лечению периферического атеросклероза подчеркивают необходимость более ранней профилактики, диагностики и лечения периферического атеросклероза [6]. Лечение атеросклероза артерий нижних конечностей, в первую очередь, направлено на контроль факторов риска (ФР) для предотвращения ИМ, инсульта, сердечно-сосудистой смерти и сохранения конечности. Однако некоторые ФР периферического атеросклероза, одним из которых является липопротеид(а) [Лп(а)], до настоящего времени недооценивались.

Лп(а) состоит из частицы, подобной липопротеиду низкой плотности (ЛНП), в которой молекула апобелка В100 (apoB100) ковалентно связана одной дисульфидной связью с чрезвычайно полиморфной молекулой апобелка(а) [apo(a)], имеющей высокую степень гомологии с молекулой плазминогена [7]. Повышенная концентрация Лп(а) и наличие apo(a) с меньшей молекулярной массой [низкомолекулярного фенотипа apo(a)] являются ФР развития ишемической болезни сердца (ИБС)

и инсульта [8, 9]. Данные о роли Лп(а) и фенотипов apo(a) в возникновении периферического атеросклероза ограничены. По результатам проспективного исследования Dallas Heart Study, исходный уровень IgG аутоантител (аутоАТ) против окисленных ЛНП у 3 509 лиц был связан с развитием ССО в течение 10 лет [10]. Взаимосвязь уровня аутоАТ против Лп(а) с периферическим атеросклерозом не изучалась. Целью нашего исследования явилось изучение связи Лп(а), фенотипов apo(a) и аутоАТ против apoB100-содержащих липопротеидов со стенозирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей.

## Материалы и методы

В исследование были включены 622 пациента, проходивших плановое обследование в отделе проблем атеросклероза ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра кардиологии» МЗ РФ. Пациенты были разделены на 2 группы: основную группу составили 284 пациента со стенозирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, контрольную группу – 338 пациентов без гемодинамически значимого атеросклероза коронарных, сонных артерий, артерий нижних конечностей. У 214 (75%) пациентов со стенозирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей имелись клинические проявления перемежающейся хромоты, у остальных 70 (25%) – бессимптомный атеросклероз артерий нижних конечностей. У 73% пациентов основной группы диагностирована ИБС, среди которых 29% с клиническими признаками стенокардии напряжения I–II, а 33% – III–IV функционального класса. Стенозирующий ( $\geq 50\%$ ) атеросклероз сонных артерий

выявлен у 60% пациентов, ишемический инсульт в анамнезе имелся у 35 (12%).

Стенозирующий атеросклероз артерий нижних конечностей диагностировался на основании дуплексного сканирования и ультразвуковой доплерографии артерий нижних конечностей с определением лодыжечно-плечевого индекса и характеризовался наличием атеросклеротической бляшки, суживающей просвет хотя бы одной магистральной артерии нижних конечностей более 50%.

У всех пациентов в сыворотке крови определили уровень общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛВП). Уровень ХС ЛНП рассчитывали по формуле Фридвальда:

$$\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ}/2,2 \text{ (ммоль/л)}.$$

Кроме того, рассчитывали уровень скорректированного ХС ЛНП, учитывающего холестерин, входящий в Лп(а):  $\text{ХС ЛНП}_{\text{корр}} = \text{ХС ЛНП} - 0,3 \times \text{Лп(а)}/38,7$  [11]. Концентрацию Лп(а) измеряли при помощи иммуноферментного анализа с использованием моноспецифических поликлональных антител против Лп(а) [12]. Метод был валидирован относительно коммерческих наборов (Immunozyum Lp(a) и TintElize™ Lp(a)) и контрольного препарата Лп(а) (Technoclone), одобренного Международной Федерацией клинической химии.

Фенотипирование апо(а) проводили методом электрофореза образцов сыворотки крови пациентов в полиакриламидном геле в денатурирующих условиях с последующим иммуноблоттингом с использованием моноспецифических поликлональных антител барана против Лп(а) человека [13]. Согласно принятой классификации, низкомолекулярным фенотипом апо(а) считали образцы, имеющие хотя бы одну полосу апо(а) с подвижностью S2 и более (молекулярная масса 580 кДа и менее), высокомолекулярным – только с подвижностью менее S2 (молекулярная масса свыше 580 кДа) [9, 14].

Концентрацию иммуноглобулинов (Ig) классов G и M определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) при помощи коммерческих наборов «Вектор Бест». Уровень специфических аутоАТ против Лп(а) определяли методом твердофазного ИФА согласно методике, использованной для определения аутоАТ к  $\beta_1$ -адренорецептору [15], модифицированной для выявления аутоАТ к липопротеидам.

Описательная статистика непрерывных количественных переменных после анализа нормальности распределения представлена в виде среднего значения и стандартного отклонения при нормальном распределении данных или в виде медианы и значений 25-го и 75-го процентилей при распределении, отличном от нормального. Для определения нормальности распределения применяли тест Колмогорова–Смирнова. Аналитическую статистику выполняли с использованием критерия t Стьюдента для количественных данных с нормальным распределением

или теста Манна–Уитни для количественных данных с распределением, отличным от нормального. Для сравнения частотных показателей между группами использовали точный критерий Фишера. Для оценки статистической значимости связи изучаемых параметров с наличием стенозирующего атеросклероза артерий нижних конечностей в исследованных группах рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). При многофакторном анализе использовали метод логистической регрессии, в модель вводили ФР, продемонстрировавшие связь с развитием атеросклероза артерий нижних конечностей в однофакторном корреляционном анализе. При создании модели также учитывалось отсутствие внутренних корреляций между оцениваемыми параметрами. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Пороговые значения концентрации маркеров, определение их чувствительности и специфичности получены при построении кривых операционных характеристик (ROC-анализ).

## Результаты

Исследуемая группа состояла из 386 мужчин и 236 женщин, средний возраст  $61 \pm 12$  лет. Пациенты со стенозирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей были старше пациентов контрольной группы. В основной группе было больше мужчин, выше частота артериальной гипертензии, СД и курения. Частота ожирения в контрольной группе была выше, чем в основной (табл. 1).

В основной группе средний уровень ОХС, ТГ, ХС ЛВП, ХС ЛНП, ХС ЛНП<sub>корр.</sub> был статистически значимо ниже, чем в контрольной группе (табл. 2), что объясняется более частым применением статинов у пациентов группы со стенозирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей по сравнению с пациентами без него: 90% против 23%,  $p < 0,001$ .

Концентрация Лп(а) у пациентов со стенозирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей была статистически значимо выше, чем в контрольной группе: 35 [14; 67] мг/дл против 14 [5; 32] мг/дл ( $p < 0,001$ ).

Таблица 1. Общая характеристика обследованных пациентов

| Показатель                | Основная группа (n=284) | Контрольная группа (n=338) | p      |
|---------------------------|-------------------------|----------------------------|--------|
| Возраст, годы             | 66±9                    | 56±12                      | <0,001 |
| Мужчины                   | 236 (83)                | 150 (44)                   | <0,001 |
| Артериальная гипертензия  | 241 (85)                | 196 (58)                   | <0,001 |
| Ожирение                  | 65 (23)                 | 128 (38)                   | <0,001 |
| Сахарный диабет 2-го типа | 81 (29)                 | 49 (14)                    | <0,001 |
| Курение                   | 175 (62)                | 94 (28)                    | <0,001 |

Данные представлены как среднее арифметическое ± стандартное отклонение или абсолютное число больных (%).



Таблица 2. Липидный состав крови обследованных больных

| Показатель           | Основная группа | Контрольная группа | P      |
|----------------------|-----------------|--------------------|--------|
| ОХС, ммоль/л         | 4,9±1,2         | 6,1±1,5            | <0,001 |
| ТГ, ммоль/л          | 1,8±1,2         | 2,0±1,0            | 0,003  |
| ХС ЛВП, ммоль/л      | 1,2±0,4         | 1,3±0,4            | 0,003  |
| ХС ЛНП, ммоль/л      | 2,9±1,2         | 3,9±1,3            | <0,001 |
| ХС ЛНПкорр., ммоль/л | 2,5±1,2         | 3,7±1,3            | <0,001 |

Данные представлены как среднее арифметическое ± стандартное отклонение. ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛНПкорр. – холестерин липопротеидов низкой плотности, скорректированный по уровню холестерина липопротеида(а).

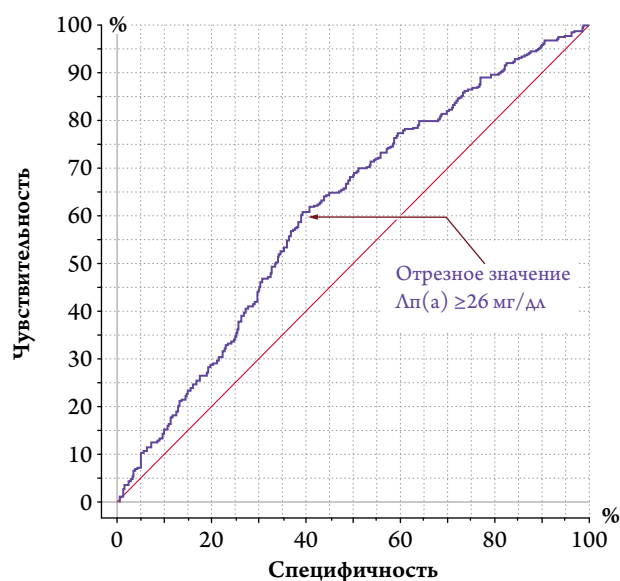


Рис. 1. Кривая операционных характеристик поиска концентрации Лп(а), предсказывающего наличие стенозирующего атеросклероза артерий нижних конечностей.

Площадь под кривой 0,69 при 95% ДИ от 0,65 до 0,72;  $p<0,001$ . Лп(а) – липопротеид(а).

При построении кривых операционных характеристик концентрация Лп(а)  $\geq 26$  мг/дл была связана с наличием стенозирующего поражения артерий нижних конечностей с чувствительностью 61% и специфичностью 70% (рис. 1).

Уровень Лп(а)  $\geq 26$  мг/дл в основной группе выявлен чаще, чем в контрольной: 61% против 30%;  $p<0,001$  (рис. 2) и ассоциировался с наличием стенозирующего атеросклероза артерий нижних конечностей с ОШ 3,7 при 95% ДИ от 2,6 до 5,1;  $p<0,001$ .

По результатам логистического регрессионного анализа повышенный уровень Лп(а) наряду с возрастом, полом, частотой артериальной гипертензии, курения, СД являлся независимым предиктором стенозирующего атеросклероза артерий нижних конечностей (табл. 3).

Таблица 3. Данные логистического регрессионного анализа риска развития стенозирующего атеросклероза артерий нижних конечностей

| Показатель                | ОШ  | 95% ДИ           | p      |
|---------------------------|-----|------------------|--------|
| Возраст                   | 1,1 | От 1,08 до 1,13  | <0,001 |
| Мужской пол               | 8,0 | От 4,68 до 13,78 | <0,001 |
| Артериальная гипертензия  | 3,0 | От 1,76 до 5,05  | <0,001 |
| Сахарный диабет 2-го типа | 1,6 | От 1,19 до 2,07  | 0,001  |
| Курение                   | 2,2 | От 1,66 до 2,90  | <0,001 |
| Лп(а) $\geq 26$ мг/дл     | 3,7 | От 2,33 до 5,72  | <0,001 |

ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; Лп(а) – липопротеид(а).

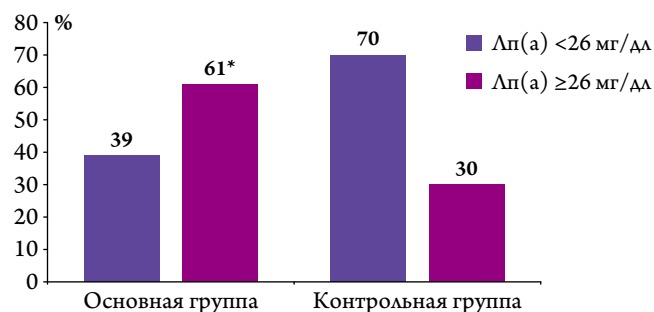


Рис. 2. Частота повышенного уровня Лп(а) в исследуемых группах.

Лп(а) – липопротеид(а).

\* –  $p<0,001$  при сравнении с контрольной группой.

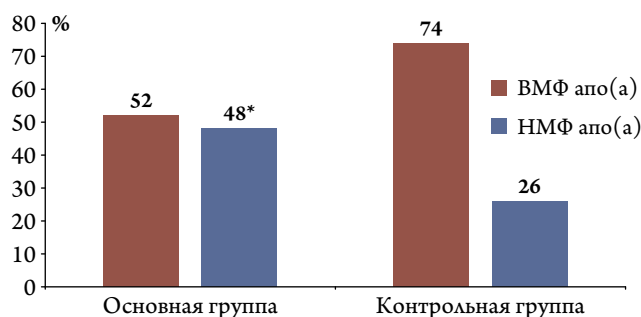


Рис. 3. Распределение фенотипов апо(а) в исследуемых группах.

ВМФ апо(а) – высокомолекулярный фенотип апобелка(а), НМФ апо(а) – низкомолекулярный фенотип апобелка(а).

\* –  $p<0,001$  при сравнении с контрольной группой.

Фенотипирование апо(а) было выполнено у 389 пациентов. Низкомолекулярный фенотип апо(а) у пациентов со стенозирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей выявлен чаще, чем без него: 48 и 26% соответственно;  $p<0,001$  (рис. 3). Наличие низкомолекулярного фенотипа апо(а) ассоциировалось со стенозирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей с ОШ 2,6 (при 95% ДИ от 1,7 до 4,0;  $p<0,001$ ). При проведении логистического регрессионного анализа с включением в модель возраста, пола, артериальной гипертензии, СД,

**Таблица 4.** Уровень аутоАТ против апоВ100-содержащих липопротеидов у обследованных пациентов

| Класс и специфичность аутоАТ | Уровень аутоАТ, опт. ед. |                    | Р    |
|------------------------------|--------------------------|--------------------|------|
|                              | основная группа          | контрольная группа |      |
| IgG против Лп (а)            | 0,256±0,153              | 0,261±0,106        | 0,06 |
| IgM против Лп (а)            | 0,098±0,049              | 0,109±0,040        | 0,01 |
| IgG против ЛНП               | 0,449±0,223              | 0,476±0,182        | 0,09 |
| IgM против ЛНП               | 0,142±0,055              | 0,140±0,040        | 0,7  |

Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение. АутоАТ – аутоантитела; Лп (а) – липопротеид (а); IgG – иммуноглобулины класса G; IgM – иммуноглобулины класса M; опт. ед. – оптические единицы при длине волны 492 нм; ЛНП – липопротеиды низкой плотности.

курения и низкомолекулярного фенотипа апо(а), последний также наряду с этими показателями являлся независимым предиктором стенозирующего атеросклероза артерий нижних конечностей с ОШ 4,8 при 95% ДИ от 2,4 до 9,4 ( $p<0,001$ ). Учитывая связь между концентрацией Лп(а) и фенотипами апо(а), данные параметры не вводили одновременно.

Уровень аутоАТ против Лп(а), но не ЛНП, относящихся к IgM, в плазме крови был статистически значимо выше у пациентов контрольной группы по сравнению с больными со стенозирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (табл. 4). При этом группы достоверно не различались по содержанию в плазме аутоАТ, относящихся к IgG и специфичных как к Лп(а), так и к ЛНП. При сочетанном повышении концентрации Лп(а) более 26 мг/дл и сниженном уровне аутоАТ против Лп(а) IgM ниже медианы (0,092 опт. ед.) частота стенозирующего атеросклероза артерий нижних конечностей существенно возрастала (ОШ 6,0 при 95% ДИ от 2,6 до 14,1;  $p<0,001$ ).

Корреляционный анализ показал достоверную связь между концентрацией аутоАТ против Лп(а), относящихся к IgM, и уровнем ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛНПкорр. ( $r=0,22$ ,  $p=0,0005$ ;  $r=0,28$ ,  $p<0,0001$  и  $r=0,27$ ,  $p<0,0001$  соответственно), в то время как уровень аутоАТ против ЛНП, относящихся к классу IgM, был связан только с уровнем ХС ЛНП ( $r=0,13$ ;  $p=0,04$ ). Корреляционный анализ не показал связи между содержанием в крови аутоАТ против Лп(а) и ЛНП, принадлежащих к IgG и IgM, с ТГ, ХС ЛВП и Лп(а).

## Обсуждение

Атеросклероз артерий нижних конечностей служит проявлением системного атеросклероза и связан с повышенным риском смерти от всех причин, смерти от ССО и нефатальных ишемических осложнений [6, 16]. В 1992 г. М. Н. Criqui и соавт. при обследовании 565 мужчин и женщин показали трехкратное увеличение общей смертно-

сти и шестикратное увеличение сердечно-сосудистой смертности в течение 10 лет у пациентов с периферическим атеросклерозом [17]. Прежде считалось, что ИБС и инсульт являются главными причинами ССО, однако в исследовании FOURIER получены иные данные [18]. У пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей с клиническими проявлениями (3642, или 13%, из 27564 участников исследования) частота развития ССО (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт, нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации, коронарная реваскуляризация) в течение 2,5 года была статистически значимо выше, чем у пациентов с ИБС и цереброваскулярной болезнью, но без периферического атеросклероза: 17% против 12% ( $p<0,001$ ), несмотря на прием статинов высокой и умеренной интенсивности [18]. Поиск нового биомаркера, позволяющего прогнозировать риск развития атеросклероза артерий нижних конечностей, имеет большое клиническое значение.

В течение последних 30 лет проведены и опубликованы многочисленные исследования, доказавшие связь Лп(а) с ССЗ. По данным одного из крупнейших исследований Copenhagen City Heart Study ( $n=8637$ ; 599 случаев ИМ), риск развития ИМ у пациентов с концентрацией Лп(а) от 30 до 76 мг/дл был в 1,6 раза выше, чем у пациентов с уровнем Лп(а) менее 5 мг/дл. При уровне Лп(а) от 77 до 117 мг/дл риск развития ИМ увеличился до 1,9, а при уровне Лп(а) более 117 мг/дл – до 2,6 [19]. В настоящее время доказана связь Лп(а), низкомолекулярного фенотипа апо(а) с ИБС [8, 9, 20].

В нашем исследовании показано, что уровень Лп(а)  $\geq 26$  мг/дл и низкомолекулярный фенотип апо(а) являются независимыми предикторами стенозирующего атеросклероза артерий нижних конечностей. Результаты нашего исследования сопоставимы с результатами исследования van F. Vlieten и соавт., показавшими, что у пациентов с концентрацией Лп(а) от 23 до 29 мг/дл периферический атеросклероз встречается в 3 раза чаще, чем у пациентов с уровнем Лп(а) в сыворотке менее 2 мг/дл. При более высоких концентрациях Лп(а) частота развития периферического атеросклероза возрастала [21]. В исследовании KORA F3 с участием 3157 лиц из общей популяции г. Аугсбург у 128 из них имелся атеросклероз артерий нижних конечностей со снижением лодыжечно-плечевого индекса  $<0,9$ , уровень Лп(а) и частота низкомолекулярного фенотипа апо(а) у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей были выше, чем у лиц без такового, однако различия не достигли статистической значимости ( $26,1\pm 29,6$  мг/дл против  $21,7\pm 25,8$  мг/дл,  $p=0,07$ ; 27,6% против 2%,  $p=0,14$ ), что, вероятнее всего, связано с небольшим числом больных с периферическим атеросклерозом, включенных в данное исследование [22]. По результатам исследования CAVASIC, концентрация

Лп(а) была статистически значимо выше в группе больных с перемежающейся хромотой ( $n=241$ ), чем у пациентов ( $n=246$ ), сопоставимых по возрасту и частоте развития СД, но без периферического атеросклероза ( $28,7 \pm 31,9$  мг/дл против  $19,5 \pm 23,1$  мг/дл;  $p=0,006$ ) [22]. Во Франции при обследовании 64 больных с периферическим атеросклерозом и 241 – контрольной группы, сопоставимых по возрасту и полу, показано, что уровень Лп(а) более 30 мг/дл ассоциируется с периферическим атеросклерозом с ОШ 2,3 [23]. По данным популяционного проспективного британского исследования EPIC, уровень Лп(а) ассоциировался с увеличением частоты возникновения периферического атеросклероза (относительный риск 1,37 при 95% ДИ от 1,25 до 1,50) [24]. По данным австрийского исследования, у 213 пациентов с периферическим атеросклерозом уровень Лп(а) и частота низкомолекулярного фенотипа апо(а) были выше, чем у 213 лиц контрольной группы (76 мг/дл против 47 мг/дл,  $p=0,003$  и 41% против 26%,  $p=0,002$  соответственно) [25]. Таким образом, в ряде исследований, как и в нашем, выявлена ассоциация между уровнем Лп(а), низкомолекулярным фенотипом апо(а) и тяжелым атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей, но в целом таких работ мало.

Атеросклероз считается хроническим воспалительным заболеванием с участием клеточного и гуморального иммунного ответа. В настоящее время активно изучаются лекарственные средства, оказывающие противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, для лечения атеросклероза. Мы изучили связь циркулирующих в крови аутоАТ классов М и G, специфичных к апоВ100-содержащим липопропротеидам. В нашем исследовании показано, что уровень IgM против Лп(а) у пациентов контрольной группы статистически значимо выше, чем у больных со стенозирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. Это согласуется с результатами недавних исследований, по данным которых, аутоАТ к окисленным ЛНП класса IgM дают кардиопротективный эффект,

а IgG – проатерогенный [26, 27]. Подобные результаты получены также в исследовании, проведенном нами ранее, когда уровень IgM к Лп(а) у мужчин без поражения коронарных артерий был несколько выше, чем у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий [28]. Мы не нашли взаимосвязи между уровнем IgG против Лп(а) и IgG и IgM против ЛНП со стенозирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. В ранее проведенном исследовании с участием 97 мужчин выявлена связь между IgG к Лп(а) и атеросклерозом коронарных артерий, относительно пациентов с непораженными коронарными артериями [29]. По результатам последнего крупного проспективного исследования, уровень аутоАТ к окисленным липопротеидам статистически значимо различается в зависимости от пола, возраста и этнической принадлежности обследованных пациентов [10]. В нашем исследовании в контрольной группе было достоверно больше женщин, возможно, поэтому мы не наблюдали разницы в содержании в крови аутоАТ против Лп(а), относящихся к классу IgG.

## Заключение

Концентрация липопропротеида(а) более 26 мг/дл и низкомолекулярный фенотип апобелка(а) являются независимыми предикторами стенозирующего атеросклероза артерий нижних конечностей, тогда как вклад аутоантител против липопропротеида(а) в патогенез атеросклероза артерий нижних конечностей сомнителен. Уровень липопропротеида(а) устойчив к существующим лекарственным средствам, и вплоть до настоящего времени в клинической практике отсутствуют лекарственные препараты, позволяющие эффективно воздействовать на уровень липопропротеида(а). Необходимы дальнейшие исследования для разработки новых фармакологических препаратов, снижающих уровень липопропротеида(а), или клинические испытания специфического афереза липопропротеида(а), позволяющих оценить влияние коррекции повышенной концентрации липопропротеида(а) на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

## Information about the author:

National Medical Research Center of Cardiology of MoH of Russian Federation, Moscow, Russia

Tmoyan Narek A. – PhD.

E-mail: ntmoyan@gmail.com

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fowkes F.G., Rudan D., Rudan I. et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013;382 (9901):1329–1340. doi.org/10.1016/s0140-6736(13) 61249-0
2. Kumbhani D.J., Steg P.G., Cannon C.P. et al.; REACH Registry Investigators. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J* 2014;35 (41):2864–2872. doi.org/10.1093/eurheartj/ehu080
3. Jones W.S., Baumgartner I., Hiatt W.R. et al.; International Steering Committee and Investigators of the EUCLID Trial. Ticagrelor Compared With Clopidogrel in Patients With Prior Lower Extremity Revascularization for Peripheral Artery Disease. *Circulation* 2017;135 (3):241–250. doi.org/10.1161/circulationaha.116.025880
4. Gerhard-Herman M.D., Gornik H.L., Barrett C. et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American



- College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2017;135 (12):e726–e779. doi.org/10.1161/cir.0000000000000471
5. Hirsch A. T., Criqui M. H., Treat-Jacobson D. et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001;286 (11):1317–1324. doi.org/10.1001/jama.286.11.1317
6. Aboyans V., Ricco J. B., Bartelink M. E. L. et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018;39 (9):763–816. doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095
7. Kronenberg F., Utermann G. Lipoprotein(a): Resurrected by genetics. *J Intern Med* 2013;273 (1):6–30. doi.org/10.1111/j.1365–2796.2012.02592.x
8. Erqou S., Kaptoge S., Perry P. L. et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009;302 (4):412–423. doi.org/10.1001/jama.2009.1063
9. Erqou S., Thompson A., Di Angelantonio E. et al. Apolipoprotein(a) isoforms and the risk of vascular disease: systematic review of 40 studies involving 58,000 participants. *J Am Coll Cardiol* 2010;55 (19):2160–2167. doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.080
10. Prasad A., Clopton P., Ayers C. et al. Relationship of Autoantibodies to MDA-LDL and ApoB-Immune Complexes to Sex, Ethnicity, Subclinical Atherosclerosis, and Cardiovascular Events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017;37 (6):1213–1221. doi.org/10.1161/atvbaha.117.309101
11. Dahlen G. H. Incidence of Lp(a) among populations. In: Scanu A. M., editor. *Lipoprotein(a)*. New York: Academic Press 1990;151–173.
12. Afanasieva O. I., Adamova I. Yu., Benevolenskaya G. F., Pokrovsky S. N. An immunoenzyme method for determining lipoprotein(a). *Bull Exp Biol Med* 1995;120 (10):398–401. Russian (Афанасьева О.И., Адамова И.Ю., Беневоленская Г.Ф., Покровский С.Н. Иммуноферментный метод определения липопротеида(a). Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 1995;120 (10):398–401). doi.org/10.1007/bf02444976
13. Afanasieva O. I., Ezhov M. V., Afanasieva M. I. et al. Correlations of low molecular weight phenotype of apoprotein(a) and serum level of lipoprotein(a) with multifocal atherosclerosis in patients with coronary heart disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2010;6 (4):474–480. Russian (Афанасьева О.И., Ежов М.В., Афанасьева М.И. и др. Связь низкомолекулярного фенотипа апобелка(a) и концентрации липопротеида(a) с мультифокальным атеросклерозом у больных ишемической болезнью сердца. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2010;6 (4):474–480). doi.org/10.20996/1819-6446-2010-6-4-474-480
14. Kraft H. G., Lingenhel A., Köchl S. et al. Apolipoprotein(a) kringle IV repeat number predicts risk for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16 (6):713–719. doi.org/10.1161/01.atv.16.6.713
15. Afanasieva O. I., Klesareva Ye. A., Yefremov Ye. Ye. et al. The immune-enzyme analysis based on chimeric molecule and oligopeptide fragmentations to detect autoantibodies to  $\beta_1$ -adrenergic receptor in patients with dilation cardiomyopathy. *Clin Lab Diagn J* 2013;4:24–27. Russian (Афанасьева О.И., Клесарева Е.А., Ефремов Е.Е. и др. Иммуноферментный метод на основе химерной молекулы и олигопептидных фрагментов для определения аутоантител к  $\beta_1$ -адренорецептору у больных дилатационной кардиомиопатией. Журн. клин. лаб. диагн. 2013;4:24–27).
16. Piepoli M. F., Hoes A. W., Agewall S. et al.; Authors/Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37 (29):2315–2381. doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106
17. Criqui M. H., Langer R. D., Fronek A. et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992;326 (6):381–386. doi.org/10.1056/nejm199202063260605
18. Bonaca M. P., Nault P., Giugliano R. P. et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation* 2018;137 (4):338–350. doi.org/10.1161/circulationaha.117.032235
19. Kamstrup P. R., Tybjaerg-Hansen A., Steffensen R., Nordestgaard B. G. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA* 2009;301 (22):2331–2339. doi.org/10.1001/jama.2009.801
20. Ezhov M. V., Afanas'eva O. I., Benevolenskaia G. F. et al. Association of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotypes with coronary and carotid atherosclerosis in CHD men. *Ter Arkh* 2000;72 (1):28–32. Russian (Ежов М.В., Афанасьева О.И., Беневоленская Г.Ф. и др. Связь липопротеида(a) и фенотипа апобелка(a) с атеросклерозом у мужчин с ишемической болезнью сердца. Терапевтический архив 2000;72 (1):28–32).
21. van Buuren F., Sommer J. A., Kottmann T. et al. Extracardiac manifestation of elevated lipoprotein(a) levels-cumulative incidence of peripheral arterial disease and stenosis of the carotid artery. *Clin Res Cardiol Suppl* 2015;10:39–45. doi.org/10.1007/s11789-015-0069-x
22. Laschkolnig A., Kollerits B., Lamina C. et al. Lipoprotein(a) concentrations, apolipoprotein(a) phenotypes, and peripheral arterial disease in three independent cohorts. *Cardiovasc Res* 2014;103 (1):28–36. doi.org/10.1093/cvr/cvu107
23. Bérard A. M., Bedel A., Le Trequesser R. et al. Novel risk factors for premature peripheral arterial occlusive disease in non-diabetic patients: a case-control study. *PLoS One* 2013;8 (3):e37882. doi.org/10.1371/journal.pone.0037882
24. Gurdasani D., Sjouke B., Tsimikas S. et al. Lipoprotein(a) and risk of coronary, cerebrovascular, and peripheral artery disease: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32 (12):3058–3065. doi.org/10.1161/atvbaha.112.255521
25. Dieplinger B., Lingenhel A., Baumgartner N. et al. Increased serum lipoprotein(a) concentrations and low molecular weight phenotypes of apolipoprotein(a) are associated with symptomatic peripheral arterial disease. *Clin Chem* 2007;53 (7):1298–1305. doi.org/10.1373/clinchem.2007.088013
26. Kyaw T., Tipping P., Bobik A., Toh B. H. Protective role of natural IgM-producing B1a cells in atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med* 2012;22 (2):48–53. doi.org/10.1016/j.tcm.2012.06.011
27. Kyaw T., Tay C., Khan A. et al. Conventional B2 B cell depletion ameliorates whereas its adoptive transfer aggravates atherosclerosis. *J Immunol* 2010;185 (7):4410–4419. doi.org/10.4049/jimmunol.1000033
28. Afanasieva O. I., Pylaeva E. A., Klesareva E. A. et al. Lipoprotein(a), its autoantibodies, and circulating T lymphocyte subpopulations as independent risk factors for coronary artery atherosclerosis. *Ter Arkh* 2016;88 (9):31–38. Russian (Афанасьева О.И., Пылаева Е.А., Клесарева Е.А. и др. Липопротеид(a), аутоантитела к нему и циркулирующие субпопуляции Т-лимфоцитов как независимые факторы риска атеросклероза коронарных артерий. Терапевтический архив 2016;88 (9):31–38). doi.org/10.17116/terarkh201688931–38
29. Afanas'eva O. I., Klesareva E. A., Levashev P. A. et al. Autoantibodies against lipoprotein(a) in patients with coronary heart disease. *Kardiologiia* 2014;54 (6):4–8. Russian (Афанасьева О.И., Клесарева Е.А., Левашев П.А. и др. Аутоантитела против липопротеида(a) у больных с ишемической болезнью сердца. Кардиология 2014;54 (6):4–8). doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.479

Поступила 23.03.18 (Received 23.03.28)

Ильдарова Р. А., Школьников М. А., Термосесов С. А.

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю. Е. Вельтищева»  
ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

## ИМПЛАНТАЦИЯ КАРДИОВЕРТЕРОВ-ДЕФИБРИЛЛЯТОРОВ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT: ОЦЕНКА ПОКАЗАНИЙ, ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ НА ОСНОВЕ 10-ЛЕТНЕГО ОПЫТА

Ключевые слова: удлинение интервала QT, кардиовертер-дефибриллятор, внезапная сердечная смерть, желудочковая тахикардия.

Ссылка для цитирования: Ильдарова Р. А., Школьников М. А., Термосесов С. А. Имплантация кардиовертеров-дефибрилляторов у детей с синдромом удлиненного интервала QT: оценка показаний, эффективности и безопасности на основе 10-летнего опыта. Кардиология. 2018;58(12):52–58.

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Оценка особенностей течения синдрома удлиненного интервала QT в детском возрасте до и после имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) и оптимизация показаний к ИКД-терапии. **Материалы и методы.** В исследование были включены 48 детей с синдромом удлиненного интервала QT из 44 неродственных семей, которым был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор (28 мальчиков и 20 девочек); средний возраст имплантации составил  $11,8 \pm 3,8$  года. Длительность катамнеза после имплантации ИКД составила в среднем  $5,2 \pm 2,8$  года. В группу сравнения вошли 59 детей с синдромом удлиненного интервала QT из 46 неродственных семей, сопоставимые по возрасту и полу с пациентами основной группы, получающие антиаритмическую терапию  $\beta$ -адреноблокаторами. Оценивали клинические и электрокардиографические характеристики заболевания при первичном визите и в динамике. **Результаты.** Больные с синдромом удлиненного интервала QT и ИКД в детском возрасте – это преимущественно пробанды, имеющие интервал QTc более 500 мс, рецидивирующие синкопальные состояния и нередко внезапную остановку кровообращения в анамнезе, нуждающиеся в высоких дозах  $\beta$ -адреноблокаторов для контроля желудочковых тахикардий. **Вывод.** Имплантация кардиовертера-дефибриллятора является эффективным и безопасным методом как первичной, так вторичной профилактики внезапной сердечной смерти у детей с синдромом удлиненного интервала QT.

Ildarova R. A., Shkolnikova M. A., Termosesov S. A.

Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Y. E. Veltishev RNIMU after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

## IMPLANTATION OF CARDIOVERTER-DEFIBRILLATOR IN CHILDREN WITH LONG-QT SYNDROME: ASSESSMENT OF INDICATIONS, EFFICACY, AND SAFETY BASED ON 10-YEAR EXPERIENCE

Keywords: long QT; cardioverter-defibrillator; sudden cardiac death; ventricular tachycardia.

For citation: Ildarova R. A., Shkolnikova M. A., Termosesov S. A. Implantation of Cardioverter-Defibrillator in Children With Long-QT Syndrome: Assessment of Indications, Efficacy, and Safety Based on 10-Year Experience. Kardiologiia. 2018;58(12):52–58.

### SUMMARY

**Purpose:** to assess specificities of course of the long-QT syndrome in children before and after implantation of cardioverter-defibrillator (ICD), and optimization of indications to ICD-therapy. **Materials and methods.** We included in this study 48 children with long-QT syndrome from 44 unrelated families (28 boys and 20 girls), who underwent ICD implantation at the mean age  $11.8 \pm 3.8$  years. Mean duration of follow-up after implantation was  $5.2 \pm 2.8$  years. Data from these children were compared with those from 59 children of comparable age and gender with long-QT syndrome from 46 unrelated families receiving antiarrhythmic therapy ( $\beta$ -adrenoblockers). We assessed clinical and electrocardiographic characteristics of the disease obtained at initial visit and their dynamics thereafter. **Results.** Children with long-QT syndrome and ICD were mainly probands with interval QT longer than 500 ms, recurrent syncope and often history of sudden cardiac arrest requiring high doses of  $\beta$ -adrenoblockers for control of ventricular tachyarrhythmias. **Conclusion.** ICD implantation is an effective and safe method both of primary and secondary prevention of sudden cardiac death in children with long-QT syndrome.

Угрожающие жизни нарушения ритма сердца у детей в большинстве случаев обусловлены первичными электрическими заболеваниями сердца, или наследствен-

ными каналопатиями, объединившими ряд синдромов, манифестные формы которых имеют высокий риск внезапной сердечной смерти [1, 2]. К ним относятся син-

дром удлиненного интервала QT (СУИQT), синдром короткого интервала QT (СКИQT), синдром Бругада (СБ), катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия (КАПЖТ), идиопатическая фибрилляция желудочков, синдром ранней реполяризации и ряд других синдромов с меньшей распространенностью [3]. Все эти синдромы имеют в своей основе наследственные механизмы и, за редким исключением, наследуются аутосомно-доминантно. Гены, ответственные за развитие критических нарушений функций ионных каналов кардиомиоцитов, кроме сердца, экспрессированы также в других органах, что обуславливает многообразие фенотипических проявлений. Спорадические случаи *de novo* имеются у 5–10% больных [4]. Все это затрудняет раннюю клиническую диагностику, приводит к многочисленным ошибкам, ухудшая прогноз у поздно выявляемых пациентов.

Эпидемиологические исследования, выполненные в последние годы, позволили получить неожиданные данные о распространенности отдельных синдромов, длительное время считавшихся крайне редкими в популяции. Так, была установлена частота выявления манифестных форм СУИQT: 1 из 2500 новорожденных, что позволяет считать его достаточно распространенным, генетически детерминированным заболеванием с высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС) [5]. Таким образом, риски, присущие данному синдрому, охватывают большую субпопуляцию, сопоставимую по численности с больными сахарным диабетом 2-го типа и даже больше, принимая во внимание, что стертые формы составляют от 10 до 36% в зависимости от генетического варианта [1]. Эти риски могут реализоваться как в детстве, так и в более старшем возрасте.

Клиническая картина СУИQT варьирует от бессимптомного носительства мутации до выраженной симптоматики в виде рецидивирующих синкопальных состояний и внезапной остановки кровообращения (ВОК). Патогномоничной для СУИQT является желудочковая тахикардия типа пируэт. ВСС может быть первым проявлением заболеваний, в связи с чем не прекращаются поиски наиболее чувствительных факторов и маркеров, позволяющих прогнозировать риск развития угрожающих жизни осложнений и своевременно обеспечить первичную профилактику ВСС. Современная стратификация риска основана на анализе анамнестических, клинических, электрокардиографических и генетических факторов [6–8].

Терапия СУИQT предполагает комплексный подход, включающий медикаментозное лечение, направленное на профилактику угрожающих жизни желудочковых аритмий, и немедикаментозное, направленное на профилактику ВСС. Антиаритмическая терапия (ААТ)

β-адреноблокаторами является эффективной в плане снижения смертности пациентов с СУИQT в целом с 70 до 5% [9, 10]. Однако эффективность β-адреноблокаторов различна в зависимости от молекулярно-генетического варианта синдрома. При I молекулярно-генетическом варианте синдрома β-адреноблокаторы являются геноспецифической терапией и предотвращают рецидивы синкопе в 81% случаев, в то время как при вариантах LQT2 и LQT3 их способность предупреждать развитие желудочковой тахикардии значительно ниже [11–13].

Существует группа больных с СУИQT, характеризующаяся наиболее тяжелым течением заболевания. Она формируется из пациентов с недостаточной эффективностью β-адреноблокаторов, что связано с особенностями молекулярно-генетических механизмов, с более агрессивными или множественными мутациями [14, 15]. Кроме того, к этой группе относятся дети с нарушением режима приема β-адреноблокаторов. У всех этих больных имеется наиболее высокий риск внезапной смерти, и они нуждаются в имплантации кардиовертера-дефибриллятора.

Первые описания терапии, основанной на применении имплантированного кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), у молодых пациентов с СУИQT были опубликованы W.J. Groh и соавт. в 1996 г. [16]. В дальнейшем ИКД были широко внедрены в стандарты лечения пациентов из группы высокого риска с СУИQT, а устройства стали имплантировать не только больным, перенесшим опасные для жизни осложнения, но и пациентам без симптомов с доказанным риском, например, случаи ВСС в семье или синдрома LQT3 [5, 17, 18]. В настоящее время согласно общепринятым рекомендациям имплантация ИКД в обязательном порядке показана всем больным с этим синдромом (I класс), перенесшим ВОК, либо с документированной желудочковой тахикардией [19], а рецидивирующие на фоне ААТ синкопе относятся ко II классу показаний. Мотивированные срабатывания ИКД имеют от 28 до 68% больных, согласно разным данным [16, 17, 20, 21], что свидетельствует, с одной стороны, об эффективности профилактики ВСС, а с другой – о неэффективности ААТ, несмотря на увеличение доз препаратов на фоне ИКД. Средний возраст больных с СУИQT и ИКД составляет около 30 лет, при этом описание возможностей ИКД-терапии у детей с СУИQT ограничивается очень небольшими группами и коротким катамнезом, максимально до 5 лет [16, 20, 22].

В настоящем исследовании особое внимание уделено анализу клинических и электрокардиографических особенностей течения СУИQT в детском возрасте до и после имплантации ИКД, анализу предикторов мотивированных срабатываний и оптимизации показаний к ИКД-терапии. Это первая отечественная публикация, посвященная особенностям ИКД-терапии у детей.



## Клинические наблюдения и методы

За период с 01.01.2004 г. по 01.01.2015 г. в Федеральный детский научно-практический центр нарушений ритма сердца НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева были госпитализированы 626 детей с диагнозом наследственный СУИQT. Кардиовертеры-дефибрилляторы были имплантированы 48 (8%) детям из 44 неродственных семей, 28 мальчикам и 20 девочкам в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст имплантации  $11,8 \pm 3,8$  года). Длительность катмнеза после имплантации ИКД составила от 1 года до 11 лет (в среднем  $5,2 \pm 2,8$  года). Эти больные составили основную группу настоящего исследования.

В группу сравнения были отобраны 59 детей с наследственным СУИQT без ИКД из 46 неродственных семей, сопоставимые по возрасту и полу с пациентами основной группы, получающие ААТ  $\beta$ -адреноблокаторами (34 мальчика и 25 девочек, средний возраст на момент первого визита в клинику  $8,9 \pm 4,0$  года). Период наблюдения в группе сравнения составил  $8,4 \pm 5,5$  года.

В исследование не включали больных с периодом наблюдения менее 1 года. Молекулярно-генетический анализ был проведен у 98% детей основной группы и 72% больных группы сравнения.

У всех больных оценивали данные анамнеза (наличие и частота синкопальных эпизодов до начала ААТ, наличие эпизодов ВОК, особенности течения заболевания на фоне ААТ); семейный анамнез (наличие СУИQT и случаев ВСС в семье у родственников I–II степени родства в возрасте до 40 лет). Регистрировали продолжительность скорректированного интервала QT (QTc) на стандартной ЭКГ при первом и последующих визитах в клинику, накануне имплантации ИКД, после имплантации и в различных функциональных состояниях, вклю-

чая физическую нагрузку. Отмечали наличие осложнений в раннем и позднем послеоперационном периодах. Мониторинг факторов риска и контроль системы ИКД проводили больным не реже 1 раза в 6 мес.

Математическую обработку данных проводили с применением программы Statistica («StatSoft Inc», США). Сравнение клинических и электрокардиографических параметров в группах выполняли с использованием тестов Стьюдента и Манна–Уитни. Данные представлены в виде среднего  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Основные характеристики детей с ИКД и больных из группы сравнения приведены в табл. 1. В основной группе незначительно преобладали мальчики (58%). Пробанды составили 92% больных с ИКД и 78% больных в группе сравнения; соответственно в основной группе было больше пробандов ( $p = 0,05$ ). Случаи ВСС в молодом возрасте среди членов семьи в обеих группах достоверно не различались.

Достоверно чаще у больных с ИКД определялась синкопальная форма синдрома (92%), а эпизоды ВОК в анамнезе имели 19 (40%) больных. Следует отметить, что у 4 (8%) больных ВОК являлась первым и единственным симптомом заболевания. В 4 случаях во время одного из синкопальных состояний была документирована асистолия. Ожидаемо эпизоды аритмии чаще отмечались у больных основной группы, при этом возраст манифестации клинических проявлений по группам не различался. ИКД в основной группе был имплантирован для вторичной профилактики угрожающих жизни аритмий 44 больным и с целью первичной профилактики – 4.

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных с СУИQT в зависимости от терапии

| Параметр                        | Группа основная (n=48) | Группа сравнения (n=59) | p      |
|---------------------------------|------------------------|-------------------------|--------|
| Мальчики                        | 28 (58)                | 34 (58)                 | NS     |
| ВСС в семье                     | 15 (31)                | 25 (42)                 | NS     |
| Синкопе<br>в том числе ВОК      | 44 (92)<br>19 (40)     | 42 (61)<br>0            | 0,0001 |
| Возраст первого синкопе, годы   | $7,0 \pm 4$            | $6,7 \pm 3$             | NS     |
| QTc, мс                         | $508 \pm 45$           | $460 \pm 45$            | 0,0000 |
| QTc > 500 мс                    | 32 (67)                | 13 (19)                 | 0,0000 |
| Генотипировано:                 | 47 (98)                | 42 (72)                 |        |
| • LQT1                          | 16 (34)                | 31 (74)                 | 0,0005 |
| • LQT2                          | 13 (27)                | 10 (24)                 | NS     |
| • LQT3                          | 8 (17)                 | 0                       | 0,01   |
| • JLN*                          | 5 (11)                 | 0                       | 0,05   |
| • CM**                          | 5 (11)                 | 1 (2)                   | 0,04   |
| $\beta$ -Адреноблокаторы, мг/кг | $1,4 \pm 0,5$          | $0,8 \pm 0,3$           | 0,000  |
| Комбинированная ААТ             | 13 (27)                | 0                       | –      |

Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%), если не указано другое. ВСС – внезапная сердечная смерть; \* – синдром Джервелла–Ланге–Нильсена; \*\* – гетерозиготные компаунд-мутации; ААТ – антиаритмическая терапия. Здесь и в табл. 2, 3: СУИQT – синдром удлиненного интервала QT; ВОК – внезапная остановка кровообращения; QTc – продолжительность скорректированного интервала QT; NS – различие не достоверно.

QTc был достоверно больше у пациентов основной группы ( $508 \pm 45$  мс против  $460 \pm 45$  мс;  $p < 0,001$ ). Больных с интервалом QTc  $> 500$  мс было достоверно больше в основной группе. При этом у 3 детей основной группы QTc на ЭКГ покоя не превышал 440 мс.

Среди детей с ИКД преобладали больные с синдромом LQT3 и имевшие компаунд гетеро- или гомозиготные мутации, в том числе с синдромом Джервелла–Ланге–Нильсена, тогда как в группе сравнения в большинстве случаев имел место синдром LQT1 (см. табл. 1).

Большинство детей обеих групп получали монотерапию  $\beta$ -адреноблокаторами. В основной группе 13 (27%) детей дополнительно получали блокатор натриевых каналов в качестве геноспецифической терапии при синдроме LQT3 (54%), либо для дополнительного контроля желудочковых аритмий при синдроме LQT2 (46%).

Средний возраст имплантации ИКД составил  $11,8 \pm 4$  года (от 3 до 17 лет), при этом в 48% случаев ИКД был имплантирован детям в пубертатном возрасте от 11 до 15 лет (см. рис. 1). Показаниями к имплантации ИКД послужили [22]:

1. Перенесенная ВОК (класс показаний I);
2. Брадисистолические нарушения ритма (атриовентрикулярные блокады, эпизоды асистолии), не позволяющие назначить необходимую дозу  $\beta$ -адреноблокатора;
3. Неэффективность ААТ  $\beta$ -адреноблокаторами (констатирована в случае рецидива синкопального состояния на фоне терапии, класс показаний IIa);
4. Отрицательная динамика маркеров электрической нестабильности миокарда (продолжительность интервала QTc на ЭКГ покоя  $> 500$  мс, появление альтернации зубца Т, желудочковой экстрасистолии).

Наиболее частым показанием к имплантации служила неэффективность  $\beta$ -адреноблокаторов. В 19% случаев основанием для имплантации послужил высокий риск развития угрожающих жизни аритмий.

Желудочковые тахикардии были зарегистрированы у 20 (42%) пациентов основной группы и были пред-

ставлены эпизодами устойчивой фибрилляции желудочков (ФЖ), которые купировались разрядами ИКД, и эпизодами неустойчивой ФЖ, купировавшимися самопроизвольно.

Среди 19 детей, переживших ВОК, мотивированные срабатывания были у 8 (42%). С той же частотой мотивированные срабатывания отмечались у больных без ВОК (41%). При этом 4 больных, которым ИКД был имплантирован одновременно с назначением ААТ после первого эпизода ВОК, в дальнейшем рецидивов желудочковой тахикардии не имели.

В 12 случаях (25%) сопутствующие нарушения проводимости не позволяли назначить эффективную дозу  $\beta$ -адреноблокатора, в связи с чем этим больным был имплантирован ИКД: в 3 случаях документирована асистолия; синусовая брадикардия зарегистрирована у 4 больных и у 5 – атриовентрикулярная блокада I–III степени. Мотивированных срабатываний у этих детей за период наблюдения не было.

Неэффективность  $\beta$ -адреноблокаторов была наиболее частой причиной имплантации ИКД (56% случаев). У 17 из этих больных после имплантации имелись рецидивы желудочковой тахикардии (63%), а в 12 (60%) случаях документированы бессимптомные эпизоды неустойчивой ЖТ. Достоверно чаще мотивированные срабатывания ИКД зарегистрированы у больных с частыми и повторными (более 5) синкопе в анамнезе ( $p = 0,0001$ ).

Высокий риск рецидивов желудочковой тахикардии на фоне регулярной ААТ послужил основанием для имплантации ИКД у 9 (19%) детей. Мотивированные шоки зарегистрированы в последующем у 3 из этих больных: у больного с синдромом Джервелла–Ланге–Нильсена и у 2 больных с большим числом случаев ВСС в семье. Больному с синдромом Джервелла–Ланге–Нильсена ААТ и имплантация ИКД были назначены одновременно по причине злокачественного течения заболевания.

Осложнения в послеоперационном периоде отмечены у 10 (21%) детей (табл. 2). Подизоляционный перелом предсердного электрода констатирован у 3 детей и у 1 ребенка – перелом обоих электродов. Переломы электродов выявлялись в ходе планового контроля системы ИКД на основании нарушения чувствительности либо повышения импеданса по соответствующему каналу. У 1 ребенка перелом электрода сопровождался немотивированными срабатываниями. Еще у 3 детей развились пролежни ложа ИКД, при этом в одном случае асептическое воспаление было обусловлено аллергией к титану. У 1 ребенка развился лигатурный свищ. Послеоперационный период осложнился дислокацией предсердного электрода в 2 случаях. У 1 ребенка развился гемоперикард вследствие пенетрации предсердного электрода.

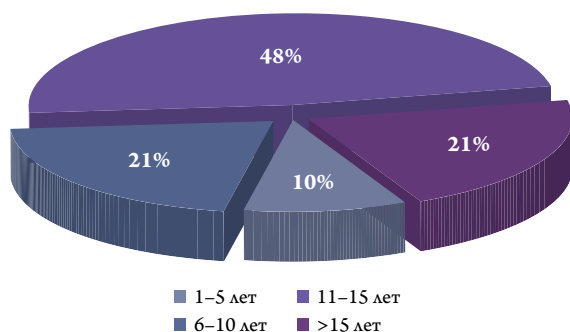


Рис. 1. Распределение больных в зависимости от возраста на период имплантации кардиовертера-дефибриллятора.

**Таблица 2.** Характеристика послеоперационного течения у больных с СУИQT, которым был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор

| Параметр                                  | Значение                |
|-------------------------------------------|-------------------------|
| Катамнез, годы                            | 5,2±2,8<br>(от 1 до 11) |
| Реимплантация                             | 17 (35)                 |
| <b>Осложнения:</b>                        | <b>10 (21)</b>          |
| • перелом электродов, %                   | 4                       |
| • дислокация электрода, %                 | 2                       |
| • пролежень ложа и/или лигатурный свищ, % | 4                       |
| • пенетрация, %                           | 1                       |
| • пневмоторакс, %                         | 1                       |
| Немотивированные срабатывания             | 5 (10)                  |
| ФП                                        | 5 (10)                  |

ФП – фибрилляция предсердий.

Всем детям с подизоляционным переломом электродов, дислокацией и пенетрацией предсердных электродов проведена замена электродов. Ребенку с пролежнем ИКД был имплантирован аппарат с золотым покрытием, аллергическая реакция на который отсутствовала.

Немотивированные срабатывания были зарегистрированы у 5 (10%) больных. Причинами стали подизоляционный перелом электрода и наджелудочковая тахикардия с гипервосприятием волны Т.

В 5 случаях у больных были зарегистрированы один и более эпизодов фибрилляции предсердий либо наджелудочковой тахикардии. Наджелудочковые тахикардии в 2 случаях были причиной немотивированного срабатывания вследствие гипервосприятия волны Т во время приступа, в остальных случаях являлись случайной находкой. Дополнительно к β-адреноблокатору одному ребенку был назначен пропафенон, в остальных случаях была снижена чувствительность по предсердному каналу.

## Обсуждение

Исследование продемонстрировало, что у детей с СУИQT имплантация ИКД проводится по тем же показаниям, что и у взрослых больных с этой патологией, однако имеются существенные отличия.

Основным показанием к имплантации ИКД в любом возрасте, согласно зарубежным исследованиям, является ВОК, что подтверждено международными клиническими рекомендациями (табл. 3). Это грозный симптом, свидетельствующий о высоком риске рецидива ФЖ у больных с СУИQT [10]. Однако следует отметить, что в нашем исследовании дети с СУИQT с единственным эпизодом ВОК в анамнезе не имели в дальнейшем мотивированных срабатываний; тогда как у детей с ВОК в сочетании с рецидивирующими синкопе

**Таблица 3.** Сравнительный анализ показаний к имплантации кардиовертера-дефибрилятора у больных с СУИQT согласно международным рекомендациям

| Класс и уровень рекомендаций | HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes (2013)             | The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (2015)                                                                                                                                                                                               | ACC/ANA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients With Syncope (2017)                                                                                  |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Класс I<br>Уровень А         | Имплантация ИКД в сочетании с β-адреноблокаторами показана пациентам с СУИQT, перенесшим ВОК                                                         | Имплантация ИКД рекомендована пациентам с документированной ФЖ или гемодинамически значимой ЖТ в отсутствие корректируемых причин, получающих адекватную терапию и имеющих благоприятный прогноз для жизни в течение > 1 года                                                                                                                                    | —                                                                                                                                                                        |
| Класс I<br>Уровень В         | —                                                                                                                                                    | Имплантация ИКД в сочетании с β-адреноблокаторами показана пациентам с СУИQT, перенесшим ВОК                                                                                                                                                                                                                                                                     | —                                                                                                                                                                        |
| Класс IIa<br>Уровень В       | Имплантация ИКД дополнительно к β-адреноблокаторам может быть рекомендована пациентам с СУИQT с синкопе и/или ЖТ на фоне терапии β-адреноблокаторами | Имплантация ИКД дополнительно к β-адреноблокаторам может быть рекомендована пациентам с СУИQT с синкопе и/или ЖТ на фоне адекватной дозы β-адреноблокатора                                                                                                                                                                                                       | Имплантация ИКД показана пациентам с СУИQT, получающим β-адреноблокаторы, и предположительно с аритмическими синкопе или при неэффективности терапии β-адреноблокаторами |
| Класс IIb<br>Уровень С       | —                                                                                                                                                    | 1. Подкожный ИКД может быть альтернативой ИКД, имплантируемому трансвенозно, в случаях, когда затруднен венозный доступ, после деимплантации ИКД по причине инфекции или у молодых пациентов.<br>2. Имплантация ИКД возможна дополнительно к β-адреноблокаторам у пациентов с бессимптомным СУИQT с патогенными мутациями в генах KCNH2 или SCN5A и QTc > 500 мс | —                                                                                                                                                                        |

ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЖТ – желудочковая тахикардия, ФЖ – фибрилляция желудочков.



до имплантации ИКД мотивированные срабатывания случались достоверно чаще. В этом вопросе наиболее взвешенной выглядит точка зрения П. Шварца, который в своем исследовании, посвященном имплантации ИКД таким пациентам, предлагает учитывать период времени, прошедший с момента ВОК или синкопе. Если на фоне терапии этот период превышает 10 лет, то данный критерий следует считать малозначимым для прогноза риска ФЖ [17].

Неэффективность терапии  $\beta$ -адреноблокаторами, по мнению экспертного сообщества, отнесена к классу IIa показаний [19]. Согласно результатам настоящего исследования, неэффективность ААТ у детей вышла на первое место среди показаний к имплантации ИКД, что объясняется как более тяжелым течением СУИQT с манифестацией в детском возрасте, так и более высоким уровнем физической активности и эмоциональной лабильностью больных детского возраста. Соответственно у детей с СУИQT труднее подобрать адекватную дозу  $\beta$ -адреноблокатора. Мы наблюдали наибольшее количество мотивированных шоков именно среди пациентов, которым ИКД был имплантирован по причине рецидива синкопе на фоне терапии, что косвенно свидетельствует в пользу значимости этого показателя в детском возрасте.

Еще одной серьезной проблемой является низкая приверженность к терапии среди подростков с СУИQT, на долю которых приходится до 50% имплантаций ИКД в детском возрасте. У 67% больных синкопе рецидивировали вследствие пропуска приема  $\beta$ -адреноблокаторов.

Демографические и клинические характеристики группы несколько различались. Достоверного преобладания лиц мужского или женского пола среди больных с ИКД в нашем исследовании не было, тогда как, по данным литературы, ИКД чаще имплантируют женщинам с СУИQT [23]. Вероятно, это различие связано с возрастом пациентов, так как известно, что в возрасте до 15 лет мальчики с данным синдромом (особенно LQT1) имеют более высокий риск ВСС, тогда как после периода полового созревания риск ВСС выше у женщин [24, 25]. Возрастной пик имплантаций приходится у детей на возраст от 11 до 15 лет, что согласуется с данными исследования С. Berul [8]. В нашем исследовании среди больных с ИКД детского возраста в основном были пробанды, за единственным

исключением. Их представленность была несколько выше, чем в исследовании W. Zareba и соавт. (92% против 84%) [23].

В большинстве случаев больные имели синкопе до имплантации и около 50% больных пережили ВОК, что также согласуется с данными других авторов [17, 23]. При этом к больным без симптомов как до, так и после имплантации относились преимущественно больные с LQT3, который ассоциируется с высоким риском ВСС во время первого приступа желудочковой тахикардии и с недостаточной эффективностью  $\beta$ -адреноблокаторов, что и вынуждает имплантировать ИКД больным с LQT3 с целью первичной профилактики угрожающих жизни осложнений. В то же время в группе сравнения ожидаемо преобладали дети с LQT1, у которых эффективность медикаментозной терапии  $\beta$ -адреноблокаторами значительно выше и потребность в ИКД-терапии возникает в исключительных случаях.

У 42% больных детей с ИКД были зарегистрированы мотивированные срабатывания. Это значительно чаще, чем описано у взрослых пациентов с СУИQT. Так, по данным Европейского регистра, только у 28% больных с СУИQT и ИКД имелись срабатывания [17]. Это можно объяснить более жестким и, возможно, более взвешенным отбором кандидатов на имплантацию ИКД в детском возрасте.

## Заключение

Таким образом, данное исследование позволило определить основные характеристики, отличающие больных, нуждающихся в имплантации кардиовертера-дефибриллятора в детском возрасте. Дана сравнительная характеристика детей из группы высокого риска с синдромом укороченного интервала QT и детей, у которых для эффективной профилактики внезапной сердечной смерти было достаточно антиаритмической терапии. Больные с синдромом укороченного интервала QT и имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором в детском возрасте – это преимущественно пробанды, у которых интервал QTc более 500 мс, имеются рецидивирующие синкопальные состояния и нередко внезапная остановка кровообращения в анамнезе, и нуждающиеся в высоких дозах  $\beta$ -адреноблокаторов для контроля желудочковых тахикардий.

### Information about the author:

Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Y. E. Veltishev, Moscow, Russia

Ildarova Rukizhat A. – PhD, MD.

E-mail: ildarova@pedklin.ru

# ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Schwartz P.J., Crotti L., Insolia R. Long-QT syndrome: from genetics to management. *Circulation* 2012;5 (4):868–877. DOI: 10.1161/CIRCEP.111.962019
2. Fuster V., Walsh R.A., Harrington R.A. et al. Genetics of channelopathies and clinical implications. In: Fuster V., Walsh R.A., Harrington R.A. eds. *Hurst's The Heart*. 13th ed. New York, NY: McGraw Hill 2011:897–910.
3. Napolitano C., Bloise R., Monteforte N., Priori S.G. Sudden cardiac death and genetic ion channelopathies long QT, Brugada, short QT, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, and idiopathic ventricular fibrillation. *Circulation* 2012;125:2027–2034. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055947
4. Tester D.J., Ackerman M.J. Genetics of long QT syndrome. *Methodist Debaque Cardiovasc J* 2014;10 (1):29–33.
5. Schwartz P.J., Stramba-Badiale M., Crotti L. et al. Prevalence of the Congenital Long QT Syndrome. *Circulation* 2009; 120 (18):1761–1767.
6. Priori S.G., Schwartz P.J., Napolitano C. et al. Risk stratification in the long QT syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1866–1874. DOI: 10.1056/NEJMoa022147
7. Hobbs J.B., Peterson D.R., Moss A.J. et al. Risk of aborted cardiac arrest or sudden cardiac death during adolescence in the long-QT syndrome. *JAMA* 2006;296:1249–1254. DOI: 10.1001/jama.296.10.1249
8. Berul C.I. Congenital long QT syndromes: who's at the risk for sudden cardiac death? *Circulation* 2008;117:2178–2180. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.772053
9. Moss A.J., Schwartz P.J. Sudden death and idiopathic long QT syndrome. *Am J Med* 1979;66:6–7.
10. Moss A.J., Zareba W., Hall W.J. et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long QT syndrome. *Circulation* 2000;101:616–623.
11. Barshesht A., Goldenberg I., O-Uchi J. et al. Mutations in cytoplasmic loops of the KCNQ1 channel and the risk of life-threatening events: implications for mutation-specific response to beta-blocker therapy in type 1 long-QT syndrome. *Circulation* 2012;125:1988–1996. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.048041
12. Chatrath R., Bell C.M., Ackerman M.J. Beta-blocker therapy failures in symptomatic probands with genotyped long-QT syndrome. *Pediatr Cardiol* 2004;25:459–465. DOI: 10.1007/s00246-003-0567-3
13. Wu J., Naiki N., Ding W.G. et al. A molecular mechanism for adrenergic-induced long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:819–827. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.08.1648
14. Schwartz P.J., Spazzolini C., Crotti L. et al. The Jervell and Lange-Nielsen syndrome. Natural history, molecular basis, and clinical outcome. *Circulation* 2006;113:783–790. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592899
15. Mullally J., Goldenberg I., Moss A.J. et al. Risk of life-threatening cardiac events among patients with long QT syndrome and multiple mutations. *Heart Rhythm* 2013;10 (3):378–382. DOI: 10.1016/j.hrthm.2012.11.006
16. Groh W.J., Silka M.J., Oliver R.P. et al. Use of implantable cardioverter-defibrillators in the congenital long QT syndrome. *Am J Cardiol* 1996;75:703–706.
17. Schwartz P.J., Spazzolini C., Priori S.G. et al. Who Are the Long-QT Syndrome Patients Who Receive an Implantable Cardioverter-Defibrillator and What Happens to Them? Data From the European Long-QT Syndrome Implantable Cardioverter-Defibrillator (LQTS ICD) Registry. *Circulation* 2010;122:1272–1282. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.950147
18. Horner J.M., Kinoshita M., Webster T.L. et al. Implantable cardioverter defibrillator therapy for congenital long QT syndrome: a single-center experience. *Heart Rhythm* 2010;7 (11):1616–1622. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.08.023>
19. HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. *Heart Rhythm* 2013;10:1932–1963. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.05.014
20. Silka M.J., Kron J., Dunnigan A., Dick M. Sudden cardiac death and the use of implantable cardioverter-defibrillators in pediatric patients. The Pediatric Electrophysiology Society. *Circulation* 1993;87:800–807.
21. Schwartz P.J., Spazzolini C., Crotti L. All LQT3 patients need an ICD: true or false? *Heart Rhythm* 2009;6 (1):113–120.
22. Goel A.K., Berger S., Pelech A., Dhala A. Implantable cardioverter defibrillator therapy in children with long QT syndrome. *Pediatr Cardiol* 2004;25 (4):370–378. DOI: 10.1007/s00246-003-0566-4.
23. Zareba W., Moss A.J., Daubert J.P. et al. Implantable cardioverter defibrillator in high-risk long QT syndrome patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14 (4):337–341.
24. Locati E.H., Zareba W., Moss A.J. et al. Age- and Sex-related differences in clinical manifestation in patients with congenital long QT syndrome: findings from International LQTS Registry. *Circulation* 1998;97:2237–2244.
25. Vink A.S., Clur S.B., Wilde A.A. M., Blom N.A. Effect of age and gender on the QTc-interval in healthy individuals and patients with Long-QT syndrome. *Trends Cardiovasc Med* 2017; pii: S1050-1738 (17) 30116-0. DOI: 10.1016/j.tcm.2017.07.012

Поступила 15.01.18 (Received 15.01.18)



## СИТУАЦИЯ С ВАЛСАРТАНАМИ. КОММЕНТАРИЙ БОЙЦОВА С. А., ГЛАВНОГО ВНЕШТАТНОГО СПЕЦИАЛИСТА КАРДИОЛОГА МИНЗДРАВА РОССИИ ЦФО, УФО, СФО, ДФО

### Уважаемые коллеги!

В июле 2018 года Росздравнадзор официально заявил об отзыве с рынка ряда лекарственных препаратов, в состав которых входила активная фармацевтическая субстанция валсартан от производителя «Чжэцзян Хуахай Фармасьютикал Ко. Лтд», Китай. Данная мера была вызвана обнаружением в валсартане указанного производства примеси N-нитрозодиметиламина (NDMA). Данное ограничение не распространяется на валсартаны других производителей, использование которых не несет потенциального риска. Это означает, что пациенты, принимающие валсартан, могут продолжать необходимую терапию. Для того чтобы врачи и пациенты были уверены, что препарат, содержащий валсартан, который они назначают/используют, не подлежит изъятию, Росздравнадзор предоставляет возможность уточнить разрешенность препаратов валсартана в открытом доступе на сайте <http://www.roszdravnadzor.ru/services/lsearch>.

Данная ситуация была широко освещена в целом ряде СМИ, причем не всегда корректно. В свою очередь, искажение информации может привести к ухудшению качества жизни наших пациентов, нежелательным последствиям и даже стать причиной фатальных исходов. Все это заставляет срочно дать профессиональную оценку происходящему. Опираясь только на факты, коротко обобщим информацию о валсартанах:

1. Валсартан является одним из самых изученных блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА). За последние годы были проведены клинические исследования с участием более 100 тысяч пациентов, которые продемонстрировали эффективность молекулы. Особую значимость имеют исследования по доказательству влияния валсартана на выживаемость пациентов с такими распространенными заболеваниями, как АГ, ИБС, ХСН. В частности речь идет о таких крупных рандомизированных многоцентровых исследованиях, как VALUE, Val-HeFT, VALIANT, NAVIGATOR.
2. Среди всех БРА только у валсартана в перечне официальных показаний зарегистрированы не только «Артериальная гипертензия» и «Хроническая сердечная недостаточность», но и «Снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с острым инфарктом миокарда, осложненным левожелудочковой недостаточностью и/или систолической дисфункцией левого желудочка, при наличии стабильных показателей гемодинамики». В РФ эта молекула прочно вошла в рутинные рекомендации для огромного числа пациентов, определяя стабильность их состояния и прогноз выживаемости.

### ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ:

1. <http://www.roszdravnadzor.ru/news/14538>
2. [http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%d0%92%d0%b0%d0%bb%d1%81%d0%b0%d1%80%d1%82%d0%b0%d0%bd&lf=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1\\*type=&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1](http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%d0%92%d0%b0%d0%bb%d1%81%d0%b0%d1%80%d1%82%d0%b0%d0%bd&lf=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1*type=&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1)

3. В настоящий момент существует большой выбор фиксированных комбинаций на основе валсартана (с диуретиком и с амлодипином), в разных дозировках, благодаря чему клиницист имеет возможность подобрать оптимальную терапию для каждого конкретного пациента. При этом отказ от терапии фиксированной комбинацией в большей степени может негативно повлиять на прогноз пациентов и повлечь за собой критические последствия, такие как инфаркт миокарда и инсульт. Поэтому лечащим врачам так важно обратить внимание пациентов на необходимость дальнейшего приема валсартана и его комбинаций, которые были назначены ранее.
4. В свою очередь Росздравнадзор также информирует пациентов о том, «что не следует прекращать принимать лекарство с валсартаном, без консультации с врачом или фармацевтом», и обращает внимание, что «в обращении на территории РФ находится достаточное количество лекарственных препаратов, произведенных с использованием субстанции валсартан других производителей».
5. В настоящее время в аптеках доступны препараты, при производстве которых не используется активная фармацевтическая субстанция валсартан производителя «Чжэцзян Хуахай Фармасьютикал Ко.Лтд». По данным Росздравнадзора и Государственного Реестра лекарственных средств к таким препаратам относятся препараты компаний «Новартис Фарма АГ» (Диован, Ко-Диован, Эксфорж, Ко-Эксфорж), «Сандоз Фармасьютикалс» д.д. (Юперно), «КРКА, д.д., Ново Место» и ООО «КРКА РУС» (Вальсакор, Вальсакор Н, Вамлосет, Ко-Вамлосет).

Некорректная информация, распространяемая некоторыми СМИ, привела к нагнетанию тревоги среди пациентов, поскольку некоторые из них посчитали опасным использование любых препаратов, содержащих валсартан. Врачи должны хорошо понимать суть сложившейся ситуации, в том числе угрозу жизни и здоровью пациентов, прекративших медикаментозную терапию, и, используя свой авторитет, объяснять важность продолжения лечения валсартаном и его комбинациями, не вызывающими сомнения в плане безопасности.

В сложившейся ситуации профессиональным долгом врача должно стать корректное и аргументированное донесение пациентам истинного состояния проблемы, поскольку от этого зависит здоровье и жизни наших пациентов.

3. <http://roszdravnadzor.ru/i/upload/images/2018/10/17/1539794804.61052-1-17367.pdf>
4. <https://www.krka.biz/ru/media-tsentr/novosti/valsartan-ghruppy-kompanii-krka-nie-nbsp-sodierzhit-ndma-i-nbsp-ostaietsia-dostupnym-na-nbsp-rynkie-biez-kakikh-libo-oghranichenii/11325/>

Ссылка для цитирования: <https://cardioweb.ru/news/item/1355-situatsiya-s-valsartanami-komentarij-s-a-bojtsova-glavnogo-vneshtatnogo-spetsialista-kardiologa-minzdrava-rossii-tsfo-ufu-sfo-dfo>



Кузнецов М. Р.<sup>1</sup>, Решетов И. В.<sup>2</sup>, Орлов Б. Б.<sup>1</sup>, Хотинский А. А.<sup>1</sup>, Атаян А. А.<sup>2</sup>, Щедрина М. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова»  
Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет), Москва, Россия

## ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Ключевые слова: тромбоз легочных артерий, хроническая тромбэмболическая легочная гипертензия, факторы риска, предикторы развития, стрептокиназа, урокиназа, алтеплаза, варфарин, ривароксабан, МСКТ-ангиография, сцинтиграфия легких, эхокардиография.

Ссылка для цитирования: Кузнецов М. Р., Решетов И. В., Орлов Б. Б., Хотинский А. А., Атаян А. А., Щедрина М. А. Предикторы развития хронической тромбэмболической легочной гипертензии. Кардиология. 2018;58(12):60–65.

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** определить предикторы развития хронической тромбэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) после перенесенной острой тромбэмболии легочных артерий (ТЭЛА). **Материалы и методы.** В исследование были включены 210 пациентов, поступивших в клинику с диагнозом субмассивной и массивной ТЭЛА с 2013 по 2017 г. В дальнейшем эти больные были вызваны в сроки от 1 до 3 лет после первичной госпитализации для контрольного обследования. В зависимости от того, была или нет выявлена у них на тот момент ХТЭЛГ, пациенты были разделены на 2 группы: 1-я – 45 пациентов, у которых при контрольном обследовании были выявлены признаки легочной гипертензии; 2-я – 165 больных без признаков ХТЭЛГ. Для выявления венозного тромбоза в системе нижней полой вены мы использовали ультразвуковое ангиосканирование, оценку степени поражения сосудистого русла легких осуществляли посредством мультиспиральной компьютерной томоангиографии и сцинтиграфии легких, выполняли эхокардиографию, оценивали сопутствующие заболевания. **Результаты.** В процессе математического анализа были выявлены следующие факторы риска развития хронической легочной гипертензии после ТЭЛА: длительность тромботического анамнеза (1-я группа –  $13,70 \pm 2,05$  сут, 2-я группа –  $8,16 \pm 1,13$  сут;  $p=0,015$ ), локализация венозного тромбоза в нижних конечностях (наиболее благоприятная – вены голени, подколенная и общая бедренные вены, неблагоприятная – поверхностная бедренная вена). Выбор препарата для тромболитической и антикоагулянтной терапии: стрептокиназа и урокиназа были значительно эффективнее алтеплазы, ривароксабан превосходил комбинацию нефракционированного или низкомолекулярных гепаринов с варфарином. Факторами риска развития ХТЭЛГ также явились начальная степень легочной гипертензии и трикуспидальная недостаточность, а также положительная динамика этих показателей на фоне тромболитической или антикоагулянтной терапии. Из сопутствующих заболеваний значимыми факторами риска развития ХТЭЛГ служили гипертоническая болезнь 3-й степени, сахарный диабет, постинфарктный кардиосклероз. При этом возраст, пол, степень тяжести на момент поступления, наличие инфарктной пневмонии, хирургическая профилактика рецидива ТЭЛА, количество беременностей и родов в анамнезе, травматологический и онкологический анамнез, нарушения ритма сердца не оказывали достоверного влияния на возможное развитие ХТЭЛГ.

Kuznetsov M. R.<sup>1</sup>, Reshetov I. V.<sup>2</sup>, Orlov B. B.<sup>1</sup>, Khotinsky A. A.<sup>1</sup>, Atayan A. A.<sup>2</sup>, Shchedrina M. A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## PREDICTORS OF CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION

Keywords: pulmonary artery thromboembolism; chronic thromboembolic pulmonary hypertension; risk factors; predictors; streptokinase; urokinase; alteplase; warfarin; rivaroxaban; MSCT-angiography; lung scintigraphy; echocardiography.

For citation: Kuznetsov M. R., Reshetov I. V., Orlov B. B., Khotinsky A. A., Atayan A. A., Shchedrina M. A. Predictors of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Kardiologiia. 2018;58(12):60–65.

### SUMMARY

**Purpose:** to elucidate predictors of development of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) after acute pulmonary artery thromboembolism (PTE). **Material and methods.** We included in this study 210 patients hospitalized with diagnosis of submassive and massive PTE from 2013 to 2017. In 1 to 3 years after initial hospitalization these patients were invited for control examination.

According to results of this examination patients were divided into two groups: with (group 1, n=45) and without (group 2, n=165) signs of CTEPH. Severity of pulmonary artery vascular bed involvement was assessed by multislice computed tomography (MSCT) angiography and lung scintigraphy. For detection of thrombosis in the inferior vena cava system we used ultrasound angioscanning. Examination also included echocardiography. *Results.* In the process of mathematical analysis, the following risk factors for the development of CTEPH embolism were determined: duration of thrombotic history (group 1 –  $13.70 \pm 2.05$  days, group 2 –  $16.16 \pm 1.13$  days,  $p=0.015$ ), localization of venous thrombosis in the lower extremities (the most favorable – shin veins, popliteal, and common femoral veins, unfavorable – superficial femoral vein). The choice of the drug for thrombolytic and anticoagulant therapy: streptokinase and urokinase were significantly more effective than alteplase, rivaroxaban was superior to the combination of unfractionated or low molecular weight heparins with warfarin. Also, risk factors for the development of CTEPH were the initial degree of pulmonary hypertension and tricuspid insufficiency, as well as the positive dynamics of these indicators at the background of thrombolytic or anticoagulant therapy. Of concomitant diseases, significant risk factors for development of CTEPH were grade 3 hypertensive disease, diabetes mellitus, post-infarction cardiosclerosis. On the other hand, age, gender, degree of severity at the time of admission, presence of infarction pneumonia, surgical prevention of recurrent pulmonary embolism, number of pregnancies and deliveries, history of trauma and malignancies, cardiac arrhythmias produced no significant impact on the development of CTEPH.

**О**дной из основных проблем современной хирургии принято считать развитие венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭО), которые часто нивелируют эффективность выполненных хирургических операций. По данным статистических отчетов Министерства здравоохранения Российской Федерации, у нас в стране ежегодно регистрируются около 80 тыс. новых случаев данного заболевания [1]. К ним относят тромбоз глубоких вен (ТГВ) и подкожных вен, тромбозмболию легочных артерий (ТЭЛА). Актуальность проблемы ВТЭО связана с их чрезвычайно высоким влиянием на здоровье и жизнь пациентов [2].

С клинических позиций тромботическое поражение венозного русла нижних конечностей наиболее опасно в виде поражения глубоких вен. В пожилом и старческом возрасте частота ТГВ увеличивается в несколько раз и достигает 200 случаев на 100 тыс. в год. Легочную эмболию регистрируют ежегодно с частотой 35–40 на 100 тыс. человек [1]. Следует отметить, что собственно тромбоз вен нижних конечностей (глубоких и тем более подкожных) не представляет опасности для жизни пациента (синяя флегмозия или венозная гангрена встречается крайне редко). Непосредственная угроза жизни больного связана с ТЭЛА. Даже в случаях своевременного выявления ТГВ от легочной эмболии умирают 6% пациентов, в то время как частота ТЭЛА может быть и больше, поскольку не всегда диагноз ТГВ ставится своевременно в связи с нечеткой клинической картиной заболевания [3]. В таких случаях ТЭЛА может быть первым проявлением ВТЭО. Но даже благополучный исход острого периода не означает разрешения проблемы. В отдаленном периоде после ТГВ формируется посттромботическая болезнь нижних конечностей или хроническая тромбозмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ). Если в первом случае возникает глубокая дезорганизация работы венозной системы нижних конечностей с высокой вероятностью развития трофических язв и рецидива венозного тромбоза, то в случае с ХТЭЛГ формируется правожелудочковая недостаточность, напря-

мую связанная с массивностью поражения легочного русла [4]. Тяжелая ХТЭЛГ в течение 5 лет приводит к смерти 10–15% больных, перенесших массивную ТЭЛА [1].

По данным некоторых авторов, в качестве предикторов формирования хронической легочной гипертензии (ХЛГ) выступали молодой возраст пациентов и крупный дефект перфузии, по данным сцинтиграфии легких в период острой ТЭЛА [5, 6]. Кроме того, недостаточная антикоагулянтная терапия, большая масса тромботических масс, остаточные тромбы и рецидивы ТЭЛА также вносят вклад в развитие ХТЭЛГ [7].

Тем не менее в настоящее время нет четких конкретных критериев, которые могут убедительно свидетельствовать о вероятности развития ХТЭЛГ у того или иного конкретного больного после перенесенной ТЭЛА, а имеющиеся данные, встречающиеся в отечественных и зарубежных источниках, размыты и неконкретны.

Цель исследования: определить предикторы развития ХТЭЛГ после перенесенной острой ТЭЛА.

## Материалы и методы

Работа проводилась на базе ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова г.Москвы. В исследование были включены 210 пациентов, поступивших в клинику с диагнозом субмассивной и массивной ТЭЛА с 2013 по 2017 г. В дальнейшем эти больные были вызваны в сроки от 1 до 3 лет после первичной госпитализации для контрольного обследования. В зависимости от того, была или нет выявлена у них на тот момент ХТЭЛГ, пациенты были разделены на 2 группы: 1-я – 45 пациентов, у которых при контрольном обследовании были выявлены признаки легочной гипертензии (ЛГ); 2-я – 165 больных без признаков ХТЭЛГ. Пациенты с выраженной ХТЭЛГ в дальнейшем проходили обследование в целях оценки возможности хирургического лечения, однако эти результаты мы не анализировали в данной статье.

Критерии включения пациентов в исследование: клиническая картина субмассивной или массивной ТЭЛА

при поступлении; острый тромбоз в системе нижней полой вены; получение в острый период тромболитической и/или антикоагулянтной терапии и в дальнейшем вторичной антикоагулянтной тромбопрофилактики; соблюдение назначенного режима вторичной антикоагулянтной тромбопрофилактики.

В данной работе мы оценивали возраст больных, длительность заболевания, эмболоопасность и локализацию венозного тромбоза, варианты тромболитической и антикоагулянтной терапии, наличие сопутствующих заболеваний и тромбофилии, различные гемодинамические показатели эхокардиографии (ЭхоКГ), степень поражения легочного русла, определяемого посредством мультиспиральной компьютерной томоангиографии (МСКТ-ангиографии) и сцинтиграфии.

В общей сложности было проанализировано 99 параметров с учетом их возможного влияния на развитие ХТЭЛГ после перенесенной ТЭЛА.

Следует отметить, что в исследовании принимали участие только пациенты, которые поступили в клинику с подтвержденным диагнозом ТЭЛА. В связи с этим были исключены больные с другими видами ХЛГ.

Из инструментальных методов диагностики для выявления венозного тромбоза в системе нижней полой вены мы использовали ультразвуковое ангиосканирование. Техническое оснащение включало аппарат HD-11 («Philips», США) с линейными датчиками 7–10 МГц и конвексными датчиками 3,5–5 МГц.

Для выполнения рентгенконтрастной ангиографии использовали установку Axiom Artis («Siemens», Германия) с применением цифровой субтракционной техники обработки изображения.

Для неинвазивного ангиографического исследования в качестве методики, альтернативной прямой артериографии, мы выполняли МСКТ-ангиографию. Исследование проводилось на аппарате «Aquilion Prime» фирмы «Toshiba» производства Японии.

Обработку данных производили с применением программы Statistica 12.0, StatSoft, Inc. Для проверки нормальности распределения в совокупности использовали тест Шапиро–Уилка. Сравнение количественных показателей из совокупностей с нормальным распределением выполняли при помощи критерия t Стьюдента для двух зависимых и независимых выборок. Количественные данные представлены в виде средних значений и ошибки среднего ( $M \pm m$ ). В случае, отличном от нормального распределения данных, для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных для двух независимых групп применяли критерий U Манна–Уитни. Для оценки значимости различий между выявленным в результате исследования количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую

категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы, использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона. Анализ отдаленных результатов проводили с помощью метода Каплана–Мейера. Различия между группами считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты

С учетом комплексности поставленной задачи, большого числа разнородных признаков, процесс анализа данных был разделен на ряд последовательных этапов. Результат каждого предыдущего этапа создавал базу для последующего, сужая круг поиска достоверных прогностических факторов до наиболее значимых.

По окончании математического анализа были выявлены следующие факторы, достоверно влияющие на формирование ХТЭЛГ после перенесенной ТЭЛА.

Одним из таких факторов можно считать длительность заболевания, а именно сроки возникновения тромбоза. У пациентов, у которых в процессе наблюдения не развивалась ХТЭЛГ, давность развития тромботических масс в венах нижних конечностей составила  $8,16 \pm 1,13$  сут, в то время как у больных с ХТЭЛГ –  $13,70 \pm 2,05$  сут ( $p = 0,015$ ). По-видимому, это связано с процессами организации тромботических масс, наиболее полно, по мнению многих авторов, заканчивающихся к концу двухнедельного срока [8–10]. В связи с этим в случаях ТЭЛА тромболитическая или антикоагулянтная терапия не дает клинически значимого эффекта по сравнению с таковым при более свежих тромботических массах, что было подтверждено нами при дальнейшем изучении исследуемых параметров.

Вторым фактором, имеющим отношение к развитию или неразвитию ХТЭЛГ, явился уровень тромба в нижних конечностях. Более благоприятной оказалась дистальная локализация тромба: в венах голени – у пациентов без ХТЭЛГ она встречалась почти в 2 раза чаще (25,45% против 13,33% в группе с ХТЭЛГ) и подколенной вене (27,27 и 8,89% соответственно). Наиболее неблагоприятная локализация тромба была определена на уровне поверхностной вены бедра – 42,22% у пациентов с ХТЭЛГ и 27,27% – у больных без ХТЭЛГ. Кроме того, выяснилось, что локализация тромба в общей бедренной вене также является благоприятным фактором, способствующим более редкому развитию ЛГ. Так, у пациентов без ХТЭЛГ данная локализация встречалась в 27,27% случаев по сравнению с больными ХТЭЛГ (8,89% случаев). На наш взгляд, это может быть связано с более яркой клинической картиной заболевания и своевременным обращением больных за медицинской помощью, а также более прочной фиксацией тромботических масс в области основания тромба.



Значимым фактором неразвития ХТЭЛГ после ТЭЛА явилась тромболитическая терапия. В то время как факт ее проведения у пациентов, поступивших в стационар, достоверно не влиял на развитие ХЛГ (она проводилась в 46,67 и 41,82% случаев соответственно в группе пациентов с ХТЭЛГ и без ХТЭЛГ), то выбор препарата, которым она выполнялась, существенно повлиял на результаты лечения. Так, алтеплаза (актилизе) в группе с ХТЭЛГ применялась в 15,56% случаев по сравнению с 5,45% у пациентов без ХЛГ, урокиназа – соответственно в 4,4 и 16,3%, стрептокиназа – в 6,67 и 12,73% и стрептокиназа (тромбофлюкс) – в 13,33 и 3,64% случаев. Таким образом, наши данные свидетельствуют, что адекватно проводимая тромболитическая терапия благоприятно влияет на результаты лечения пациентов с ТЭЛА в виде снижения риска развития ХТЭЛГ, что не совсем совпадает с мнением некоторых авторов, которые не различают по эффективности тромболитики и гепарины [11, 12].

Следующим важным показателем, имеющим отношение к развитию ХТЭЛГ после перенесенной ТЭЛА, следует считать вид назначаемой антикоагулянтной терапии. В большинстве случаев применение короткого курса гепаринотерапии (нефракционированный гепарин или низкомолекулярные гепарины) с переходом на варфарин для вторичной профилактики ВТЭО не способствовало уменьшению ЛГ, в то время как длительный прием ривароксабана с первого дня лечения положительно влиял на ее снижение. Так, в группе пациентов с ХТЭЛГ варфарин применялся в 91,11%, а у пациентов без ХТЭЛГ – только в 5,09% случаев, ривароксабан, соответственно, в 4,44 и 89,09% случаев. Полученные нами результаты могут свидетельствовать о более благоприятной роли ривароксабана в активизации собственной тромболитической системы. Другие антикоагулянты, такие как дабигатран этаксилат, и длительный курс низкомолекулярных гепаринов использовались в нашем исследовании в единичных наблюдениях и не повлияли на полученные результаты.

Степень поражения легочного русла, определяемого посредством МСКТ-ангиографии, достоверно не различалась при первичном поступлении пациентов в стационар с ТЭЛА и составила  $12,43 \pm 2,51$  и  $13,12 \pm 2,46$  балла ( $p=0,812$ ), в то время как при контрольном (через 1–3 года) обследовании пациентов разница между двумя группами была достоверной (соответственно  $10,55 \pm 1,13$  и  $6,63 \pm 0,50$  балла;  $p=0,046$ ). При контрольной сцинтиграфии легких количество пораженных сегментов, в которых наблюдалось снижение перфузии, также было различным. Если у пациентов, у которых в итоге развилась ХТЭЛГ, этот показатель увеличился с  $6,24 \pm 0,77$  до  $9,52 \pm 1,01$ , то в группе

без ХТЭЛГ он снизился с  $6,29 \pm 0,56$  до  $3,22 \pm 0,41$ . В итоге разница между двумя группами при контрольном обследовании была достоверной ( $p=0,013$ ). Это можно объяснить с нескольких позиций. Во-первых, как было отмечено ранее, в 1-й группе чаще использовалась алтеплаза (актилизе), в отличие от 2-й группы, в которой обычно применялись урокиназа или стрептокиназа, что, по-видимому, не оказывало должного тромболитического эффекта и адекватного восстановления проходимости легочного русла и приводило к развитию ХТЭЛГ. Одним из подтверждений данного предположения может служить то, что у 6,66% пациентов с возникшей в отдаленном периоде ХТЭЛГ после тромболитизиса алтеплазой приходилось проводить дополнительный курс тромболитической терапии посредством урокиназы. В группе без ХТЭЛГ комбинированной тромболитической терапии не требовалось. Во-вторых, увеличение количества пораженных сегментов легочного русла при динамическом наблюдении в 1-й группе может быть связано с рецидивирующим характером ТЭЛА на фоне продленного приема варфарина, чего не наблюдалось при применении ривароксабана. Кроме того, неадекватная тромболитическая терапия могла привести к ремоделированию дистального сосудистого легочного русла и увеличению ХЛГ. Оба эти механизмы ее развития могли дополнять друг друга.

Важным представляется и то, что у 11,11% больных с ХТЭЛГ мы наблюдали различные варианты тромбофилии, в отличие от контрольной группы. Вероятно, это служило дополнительным фактором рецидива венозного тромбоза и ТЭЛА в отдаленном периоде, которые могли протекать без яркой клинической симптоматики, а принимаемые антикоагулянты действовали «успокоительно» на амбулаторных клиницистов и не позволяли своевременно предположить рецидив заболевания.

Как отмечалось ранее, по данным некоторых авторов, одним из факторов риска развития ХТЭЛГ является исходная высокая степень поражения легочного русла, по данным перфузионной сцинтиграфии легких [5, 6]. Наше исследование показало, что данный показатель не различался в обеих группах при первичном поступлении пациентов в стационар с острой ТЭЛА – разница наблюдалась в гемодинамических характеристиках ЭхоКГ, что и привело в дальнейшем к усугублению ЛГ у пациентов с ХТЭЛГ при контрольном обследовании.

Так, давление в легочной артерии (ЛА), с которым больные поступили в стационар с ТЭЛА, составило  $57,77 \pm 4,13$  мм рт.ст. и через 1–3 года увеличилось до  $75,66 \pm 5,12$  мм рт.ст., диаметр ЛА – увеличился с  $2,57 \pm 0,21$  до  $3,51 \pm 0,77$  см, правый желудочек – с  $3,76 \pm 0,23$  до  $4,50 \pm 0,81$  см, поперечный размер правого предсердия – с  $4,29 \pm 0,11$  до

5,01±0,20 см, продольный размер правого предсердия – с 5,34±0,10 до 6,12±0,15 см, толщина стенки правого желудочка – с 0,87±0,09 до 1,11±0,10 см.

В группе пациентов без ХТЭЛГ, напротив, отмечалась положительная динамика при повторном контрольном обследовании. Давление в ЛА снизилось с 52,47±3,33 до 31,22±2,47 мм рт. ст., анатомические размеры также уменьшились: ЛА – с 2,51±0,25 до 2,42±0,15 см, правый желудочек – с 3,36±0,17 до 3,13±0,21 см, поперечный размер правого предсердия – с 4,05±0,23 до 3,72±0,09 см, продольный размер правого предсердия – с 5,34±0,56 до 4,95±0,25 см.

Интересные данные были получены при оценке степени трикуспидальной регургитации. При первичном поступлении с ТЭЛА у пациентов 1-й группы трикуспидальная регургитация от 1-й до 3-й степени наблюдалась приблизительно в равных долях: 1-я степень – 37,78%, 2-я степень – 28,89%, 3-я степень – 33,33%. Во 2-й группе этот показатель распределился следующим образом: 1-я степень – 29,09%, 2-я степень – 54,55%, 3-я степень – 14,55%. Как видно из представленных данных, во 2-й группе преобладала 2-я степень трикуспидальной регургитации, а больных с 3-й степенью было в 2 раза меньше, чем в 1-й группе. Таким образом, более высокая степень трикуспидальной регургитации, особенно 3-я, при поступлении пациентов с ТЭЛА является одним из важных предикторов развития ХТЭЛГ.

При контрольном обследовании (через 1–3 года) в 1-й группе число пациентов с 1-й степенью трикуспидальной регургитации значительно уменьшилось и составило 6,67%. При этом значительно увеличилось число больных с более тяжелыми степенями: 2-я степень – 40%, 3-я степень – 53,33%.

Во 2-й группе динамика этого показателя была более благоприятной за счет увеличения числа больных с более легкой степенью и уменьшения – с более тяжелой: 1-я степень – 89,09%, 2-я степень – 3,64%, больных с 3-й степенью не было, зато в 7,27% случаев мы наблюдали отсутствие трикуспидальной регургитации.

Для объективизации полученных результатов и лучшего понимания гемодинамических процессов мы ввели понятие «гемодинамический индекс», отражающий динамику показателей ЭхоКГ на фоне лечения во время первичной госпитализации пациентов в стационар с ТЭЛА. Этот индекс определяли как отношение первичных данных, полученных при поступлении больных, к показателям, определяемым нами в процессе лечения перед выпиской их из стационара на амбулаторный режим. Данный индекс отражает не столько исходные цифры патологической гемодинамики при ТЭЛА, сколько эффективность лечения во время пребывания пациентов в стационаре.

Из всех гемодинамических показателей, определяемых при ЭхоКГ, достоверные данные по гемодинамическому индексу были получены при оценке динамики давления в ЛА и трикуспидальной регургитации.

Так, у пациентов 1-й группы после лечения в стационаре (тромболитическая и/или антикоагулянтная терапия) отмечалось снижение давления в ЛА с 57,77±4,13 до 47,27±3,69 мм рт. ст. Гемодинамический индекс при этом составил 1,22±0,19 отн. ед. В то же время у пациентов 2-й группы давление в ЛА снизилось с 52,47±3,33 до 33,14±2,78 мм рт. ст., а индекс составил 1,58±0,21 отн. ед., что достоверно больше соответствующего показателя в 1-й группе ( $p=0,016$ ).

Еще большая разница была получена при оценке динамики гемодинамического индекса. В 1-й группе он снизился незначительно и составил 1,06±0,12 отн. ед. Во 2-й группе изменения были более значительными, и гемодинамический индекс составил 1,45±0,11 отн. ед., что в 1,37 раза больше, чем у пациентов с ХТЭЛГ ( $p=0,041$ ). Как отмечалось ранее, подобная положительная динамика лечения в стационаре может быть связана с выбором тромболитика или антикоагулянта. По нашему мнению, это также было одним из важных предикторов развития ХТЭЛГ в отдаленном после перенесенной ТЭЛА периоде.

Кроме того, в плане возможных предикторов развития ХТЭЛГ нами были проанализированы различные сопутствующие заболевания, которые имелись у пациентов на момент их поступления в стационар с острой ТЭЛА.

Было отмечено, что перенесенные заболевания на органах брюшной полости (особенно спленэктомия), гипертоническая болезнь 3-й степени, сахарный диабет, постинфарктный кардиосклероз имеют определенный негативный компонент в плане возможного развития ХТЭЛГ. При этом такие факторы, как возраст, пол, степень тяжести на момент поступления, наличие инфарктной пневмонии, количество беременностей и родов в анамнезе, травматологический и онкологический анамнез, нарушения ритма сердца не оказывали достоверного влияния на возможное развитие ХТЭЛГ.

Прогностическая ценность исследуемых нами показателей заключается в возможности получения информации при первичном пребывании пациента в стационаре с острой ТЭЛА до выписки его на амбулаторное лечение. Полученные данные обозначают также ключевые звенья патогенеза ХТЭЛГ, на которые возможно направить необходимое терапевтическое воздействие.

Таким образом, полученные результаты нашего исследования позволяют с высокой степенью достоверности выявлять пациентов, предрасположенных к развитию ХТЭЛГ после перенесенной ТЭЛА. Это создает основу для своевременного проведения мероприятий,

направленных на снижение риска возникновения данного осложнения, что позволяет надеяться на улучшение отдаленных результатов лечения ТЭЛА у данного контингента больных.

Кроме того, с целью выяснения относительной роли каждой группы факторов нами был проведен четвертый этап анализа данных. В ходе этого этапа на основе методов кластер-анализа были оценены относительные роли различных факторов в определении отдаленного результата лечения. В ходе работы все пациенты были разделены на 7 групп в зависимости от состояния гемодинамики, сопутствующей патологии, видов тромболитической и антикоагулянтной терапии и др. В ходе сравнения групп было установлено, что антикоагулянтные факторы на отдаленных сроках после лечения играют ключевую роль в развитии ХТЭЛГ, составляющую более 72% в абсолютном исчислении, в то время как на долю гемодинамических факторов приходится

не более 25%. Другими словами, если гемодинамические условия к моменту выписки из стационара были достаточно адекватными для того, чтобы они сохранили свою функциональность в течение первых 2 мес после лечения, на смену гемодинамическим факторам в определении дальнейшей динамики заболевания приходят антикоагулянты.

Полученные нами данные позволяют под иным углом взглянуть на проблему развития ХТЭЛГ после перенесенной ТЭЛА. Мы надеемся, что своевременное определение категории пациентов, входящих в группу риска развития ХТЭЛГ, позволит проводить за ними более активное динамическое наблюдение, вовремя применять различные варианты тромболитической и антикоагулянтной терапии, способствовать длительной компенсации функции правых отделов сердца и легких, предотвращению выраженной сердечно-легочной недостаточности после перенесенной ТЭЛА.

#### Information about the author:

Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia

Kuznetsov Maxim R. – MD, professor.

E-mail: mrkuznetsov@mail.ru

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTE). Phlebology 2015;4:3–52. Russian (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозных осложнений (ВТЭО). Флебология 2015;4:3–52).
2. García Sabrido J. L., Pacheco Sánchez D. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica perioperatoria en cirugía general. Cir Esp 2001;69:49–55.
3. Duranteau J., Taccone F. S., Verhamme P., Ageno W. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Intensive care. Eur J Anaesthesiol 2018;35 (2):142–146.
4. Al Yami M. S., Silva M. A., Donovan J. L., Kanaan A. O. Venous thromboembolism prophylaxis in medically ill patients: a mixed treatment comparison meta-analysis. J Thromb Thrombolysis 2018;45 (1):36–47.
5. Kim N. H., Delcroix M., Jenkins D. P. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2013;62: D92–D99.
6. Pepke-Zaba J., Delcroix M., Lang I. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. Circulation 2011;124:1973–1981.
7. Chazova I. E., Martynyuk T. V. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (Part I). Therapeutic Archive 2016;9:90–101. Russian (Чазова И. Е., Мартынюк Т. В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (I часть). Терапевтический архив 2016;9:90–101).
8. Saveliev V. S. Massive pulmonary embolism. V. S. Saveliev, E. G. Yablokov, A. I. Kiriyeenko. M 1990;336p. Russian (Савельев В. С. Массивная эмболия легочных артерий. Под ред. В. С. Савельева, Е. Г. Яблокова, А. И. Кириенко. М 1990;336).
9. Poch D. S., Auger W. R. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: detection, medical and surgical treatment approach, and current outcomes. Heart Fail Rev 2016; May;21 (3):309–22. DOI: 10.1007/s10741-015-9518-3.
10. Yang S., Yang Y., Zhai Z. et al. Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. J Thorac Dis 2015;7 (11):1927–1938. DOI: 10.3978/j.issn. 2072–1439.2015.11.43.
11. Konstantinides C. V., Torbick A., Giancarlo Agnelli G. et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2014;35:3033–3080.
12. Pengo V., Lensing A. W., Prins M. H. et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. N Engl J Med 2004;350:2257–2264.

Поступила 05.09.18 (Received 05.09.18)



Моисеев В. С.<sup>1</sup>, Кобалава Ж. Д.<sup>1</sup>, Писарюк А. С.<sup>1,2</sup>, Мильто А. С.<sup>1,2</sup>, Котова Е. О.<sup>1</sup>, Караулова Ю. Л.<sup>1</sup>, Кахкцян П. В.<sup>3</sup>, Чукалин А. С.<sup>3</sup>, Балацкий А. В.<sup>4</sup>, Сафарова А. Ф.<sup>1,2</sup>, Рачина С. А.<sup>1</sup>, Мерай И. А.<sup>1,2</sup>, Поваляев Н. М.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ «ГКБ им. В. В. Виноградова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>4</sup> ОП «Медицинский научно-образовательный центр» ФГБОУ ВО «МГУ им. М. В. Ломоносова», Москва, Россия

## ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ: КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ИСХОДЫ (7-ЛЕТНИЙ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ И НАБЛЮДЕНИЯ В МНОГОПРОФИЛЬНОЙ ГОРОДСКОЙ БОЛЬНИЦЕ)

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, больничная летальность, отдаленный исход, моделирование риска.

Ссылка для цитирования: Моисеев В. С., Кобалава Ж. Д., Писарюк А. С., Мильто А. С., Котова Е. О., Караулова Ю. Л., Кахкцян П. В., Чукалин А. С., Балацкий А. В., Сафарова А. Ф., Рачина С. А., Мерай И. А., Поваляев Н. М. Инфекционный эндокардит: клиническая характеристика и исходы (7-летний опыт лечения и наблюдения в многопрофильной городской больнице). Кардиология. 2018;58(12):66–75.

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Изучить клинические особенности течения и исходы инфекционного эндокардита (ИЭ), установить предикторы смерти в многопрофильной больнице г. Москвы. **Материалы и методы.** В исследование включены 176 пациентов с достоверным и вероятным ИЭ (по критериям Duke), госпитализированных в течение 2010–2017 гг. Пациенты были разделены на 3 группы: 1-я – ИЭ, обусловленный оказанием медицинской помощи (43,2%), 2-я – ИЭ, связанный с внутривенной наркоманией (28,4%), 3-я – внебольничный ИЭ (28,4%). Всем пациентам проводили стандартное клиническое и лабораторное обследование, эхокардиографию, микробиологическое исследование крови в сочетании с полимеразной цепной реакцией и секвенированием, оценивали исходы в период пребывания в стационаре и через год наблюдения. **Результаты.** Среди 176 больных ИЭ отмечалось преобладание мужчин (65,3%), медиана возраста 57 (35; 72) лет. У 149 (84,7%) пациентов наблюдался ИЭ нативных клапанов/структур. Этиология ИЭ установлена у 127 (72,2%) пациентов, преимущественно представленная грамположительной флорой (54%). Оперативное вмешательство выполнено у 30 (17%) пациентов в активной фазе заболевания. Пациенты с ИЭ, обусловленным оказанием медицинской помощи (n=76; 43,9%), преимущественно были старше 60 лет, с высоким индексом Чарльсона, с преобладанием культуронегативного ИЭ и осложненным течением заболевания, нарастанием сердечной недостаточности. У пациентов с ИЭ, ассоциированным с внутривенным введением наркотических средств (n=50; 28,4%), наблюдались низкий индекс Чарльсона, ассоциация с хроническим вирусным гепатитом С, поражение трикуспидального клапана с крупными вегетациями, высокая частота эмболических осложнений и низкая больничная летальность. У пациентов с внебольничным ИЭ (n=50; 28,4%) чаще встречались редкие возбудители и был лучше отдаленный прогноз. Летальность составила 30,1% (умерли 53 пациента), основные причины представлены преимущественно сепсисом с полиорганной недостаточностью, сердечной недостаточностью. Факторами риска смерти в стационаре являлись сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, пожилой возраст, поражение почек, метициллинрезистентный золотистый стафилококк, неконтролируемая инфекция и эмболические осложнения. Факторами риска смерти в отдаленном периоде стали инфаркт головного мозга в анамнезе, осложненный сердечной недостаточностью ИЭ. Независимыми предикторами смерти в стационаре были метициллинрезистентные стафилококки (отношение шансов – ОШ 50,32 при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,66 до 213,92; p=0,002), персистирующая инфекция (ОШ 18,60 при 95% ДИ от 5,37 до 64,40; p<0,001), лихорадка более 7 дней после начала антибактериальной терапии (ОШ 13,41 при 95% ДИ от 3,51 до 51,24; p<0,001), а для смерти в отдаленном периоде – инфаркт головного мозга в анамнезе (ОШ 4,39 при 95% ДИ от 1,32 до 14,70; p=0,016) и осложненный сердечной недостаточностью ИЭ (ОШ 8,10 при 95% ДИ от 1,97 до 67,09; p=0,053). Летальных исходов у пациентов с хирургическим лечением в течение первого года после выписки из стационара не было, в то время как в группе консервативной терапии отмечен 21 (14,4%) летальный исход (p<0,009). **Заключение.** Основными клиническими особенностями течения ИЭ у пациентов, госпитализированных по экстренным показаниям в городскую клиническую больницу, стало преобладание ИЭ, обусловленного оказанием медицинской помощи, среди пациентов старше 60 лет с тяжелой сопутствующей патологией и осложненным течением заболевания, большим количеством летальных исходов. При моделировании прогноза ключевым фактором неблагоприятного исхода стала неконтролируемая инфекция, в то время как хирургическое лечение достоверно снижало летальность в отдаленном периоде.

Moiseev V. S.<sup>1</sup>, Kobalava Z. D.<sup>1</sup>, Pisaryuk A. S.<sup>1,2</sup>, Milto A. S.<sup>1,2</sup>, Kotova E. O.<sup>1</sup>, Karaulova Y. L.<sup>1</sup>, Kahktsyan P. V.<sup>3</sup>, Chukalin A. S.<sup>3</sup>, Balatskiy A. V.<sup>4</sup>, Safarova A. F.<sup>1,2</sup>, Ratchina S. A.<sup>1</sup>, Merai I. A.<sup>1,2</sup>, Povalyaev N. M.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russia

<sup>2</sup> V. V. Vinogradov City Clinical Hospital, Moscow, Russia

<sup>3</sup> A. N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Medical Research and Education Center, M. V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

## INFECTIVE ENDOCARDITIS IN MOSCOW GENERAL HOSPITAL: CLINICAL CHARACTERISTICS AND OUTCOMES (SINGLE-CENTER 7 YEARS' EXPERIENCE)

Keywords: infective endocarditis; hospital mortality; remote outcome; risk modeling; prognosis.

For citation: Moiseev V. S., Kobalava Z. D., Pisaryuk A. S., Milto A. S., Kotova E. O., Karaulova Y. L., Kahktsyan P. V., Chukalin A. S., Balatskiy A. V., Safarova A. F., Ratchina S. A., Merai I. A., Povalyaev N. M. *Infective Endocarditis in Moscow General Hospital: Clinical Characteristics and Outcomes (Single-Center 7 Years' Experience)*. *Kardiologiia*. 2018;58(12):66–75.

### SUMMARY

**Aim:** to investigate clinical properties of course and outcomes of infective endocarditis (IE) depending on source of infection, to find predictors of mortality in a Moscow general hospital. **Materials and methods.** We included in this study 176 patients with definite and possible infective endocarditis (the Duke criteria), admitted in our hospital in 2010–2017. Patients were divided in three groups according to source of infection. All patients underwent standard clinical and laboratory assessment, echocardiography, blood culture test combined with blood PCR with sequencing. In-hospital and 1-year outcome were evaluated. **Results.** Among 176 patients with IE 65.3% were men (median age 57 [35–72] years), most patients (n=149, 84.7%) had native valve IE. Etiological factor was identified in 127 (72.2%) cases. Gram-positive infective agents prevailed (54%). Surgery in active phase of the disease was performed in 30 (17%) patients. Among patients with healthcare-associated IE (n=76, 43.9%) prevailed those older than 60 years, with high Charlson comorbidity index, with culture-negative IE, and complicated clinical course (mainly progressing heart failure). Patients with intravenous drug use associated IE (n=50, 28.4%) had low Charlson index, association with hepatitis C viral infection, involvement of tricuspid valve with big vegetations, high frequency of embolic complications, and low in-hospital mortality. Group of patients with community acquired IE (n=50, 28.4%) more often had uncommon causative microorganisms, and had better long-term outcome. In-hospital mortality was 30.1% (n=53) mostly due to sepsis with multi-organ failure, and heart failure. Risk factors of in-hospital death were history of cardiovascular diseases, old age, kidney damage, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection, uncontrolled infection, and embolic events. Risk factors of 1-year mortality were history of stroke, and heart failure as IE complication. Independent predictors of in-hospital death were MRSA infection (odds ratio [OR] 50.32, 95% confidence interval [CI] 1.66–213.92; p=0.002), persistent infection (OR 18.6, 95%CI 5.37–64.40; p=0.001), duration of fever >7 days after initiation of antibacterial therapy (OR 13.41, 95%CI 3.51–51.24; p=0.001); and of death during first year – history of cerebral infarction (OR 4.39, 95%CI 1.32–14.70; p=0.016), and heart failure as IE complication (OR 8.1, 95%CI 1.97–67.09; p=0.016). Among patients subjected to surgery there were no fatal outcomes during 1 year after hospital discharge, while among conservatively treated patients were 21 (14.4%) deaths (p<0.009). **Conclusion.** Main clinical features of IE course in patients urgently admitted to a general hospital was dominance of healthcare-associated IE among patients, who were older than 60 years with severe comorbidities. These patients had more complications and worse outcome. Modeling of prognosis identified uncontrolled infection as key factor of unfavorable outcome. Surgery significantly reduced long-term mortality.

Инфекционный эндокардит (ИЭ) – тяжелое инфекционное поражение сердца, нередко приводящее к тяжелым осложнениям и смерти, несмотря на разработанные схемы терапии. Большинство осложнений, в том числе летальные исходы, происходят в активную фазу течения инфекции. Однако даже после окончания активной фазы ИЭ сохраняется высокий риск развития поздних осложнений: рецидив заболевания, формирование порока сердца, нарастание явлений сердечной недостаточности (СН), смерть. Частота повторной инфекции колеблется от 2,7 до 22,5%, необходимость позднего кардиохирургического вмешательства – от 3 до

7%, а 5-летняя выживаемость составляет 67–92% [1]. Летальность при ИЭ сохраняется на уровне 30% (большинство 15–20%, годовичная до 40%) и, несмотря на все достижения в области диагностики и лечения, не снижается на протяжении последних 25 лет, превышая такую для отдельных видов онкологических заболеваний [2–4]. Этот факт резко контрастирует с другой сердечно-сосудистой патологией, например, инфарктом миокарда, летальность от которого значительно снизилась за последние годы [3]. По данным официальной статистики, в России в 2010–2017 гг. в стационарах находилось 48 760 пациентов с диагнозом ИЭ, из которых умер-



Рис. 1. Официальные данные Росстата о пациентах с ИЭ в Российской Федерации (А) и Москве (Б).

ИЭ – инфекционный эндокардит.

ли в стационаре 10 588 (летальность 21,71%) (рис. 1, А), из них в Москве – соответственно 5 545 и 1 833 (летальность 33,06%) (рис. 1, Б) [5].

Целью нашего исследования стали изучение клинических особенностей течения современного ИЭ в зависимости от формы приобретения, исходов и выявление предикторов смерти в стационаре и смерти в отдаленном периоде (через год после окончания активного процесса).

## Материалы и методы

Обследованы 176 пациентов с достоверным и вероятным ИЭ (критерии Duke), поступивших в клинику внутренних болезней на базе городской клинической больницы №64 (ГКБ им. В.В. Виноградова) с 2010 по 2017 г. Хирургическое лечение в активном периоде было проведено 30 (17%) пациентам, оперативные вмешательства выполнялись в Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, в отделении реконструктивной хирургии клапанов сердца. Диагностические и тактические решения принимались коллегиально, консилиум включал кардиолога, врача функциональной диагностики, кардиохирурга, микробиолога, специалиста по антимикробной терапии и реаниматолога. У всех пациентов выполняли клиническое, биохимическое и микробиологическое исследования крови, эхокардиографию, оперированным больным проводили гистологическое и микробио-

логическое исследования клапана. Через 1 год оценены исходы при очном визите пациента в центр, телефонном контакте с пациентом или родственниками; данные были доступны у 115 (93,4%) пациентов.

В зависимости от формы приобретения все пациенты были разделены на 3 группы: 1-я – 76 (43,2%) больных ИЭ, обусловленным оказанием медицинской помощи [6], 2-я – 50 ИЭ (28,4%) больных ИЭ, связанным с внутривенной наркоманией, 3-я – 50 (28,4%) пациентов с внебольничным ИЭ [6]. Для оценки периоперационного риска использовали калькулятор EuroSCORE [7], для подсчета коморбидности – индекс Чарльсона [8]. Тяжесть хронической сердечной недостаточности (ХСН) оценивали по критериям Нью-Йоркской ассоциации сердца, функциональный класс (ФК) определяли при проведении теста с 6-минутной ходьбой [9], нарастанием явлений СН считали увеличение ФК, а также ухудшение клинических симптомов: увеличение массы тела, появление отеков, ренгенологических и ультразвуковых признаков застоя. Для оценки функционального состояния почек на основании уровня креатинина в сыворотке крови рассчитывали скорость клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Epidemiology Collaboration equation). Острое повреждение почек и хроническую болезнь почек (ХБП) диагностировали согласно действующим рекомендациям [10].

Математическую и статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакетов прикладного программного обеспечения Stata/MP 14.2 for Windows 64-bit и Excel 2016 («Microsoft», США). Для количественных переменных с нормальным распределением рассчитывали среднее арифметическое значение и стандартное отклонение, для количественных переменных с асимметричным распределением – медиану и интерквартильный размах. Достоверность различий между двумя группами по количественным переменным оценивали при помощи критерия U Манна-Уитни. Для сравнения трех независимых групп использовали критерий Краскела-Уоллиса. Качественные переменные описывали абсолютными (n) и относительными (%) значениями. Для сравнения частот признаков и качественных переменных пользовались критерием Пирсона ( $\chi^2$ ). Все переменные, для которых была продемонстрирована значимость межгрупповых различий, были включены в многофакторный регрессионный анализ, в котором при помощи логистической регрессии определяли отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ).

## Результаты

Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова (ГКБ №64) является единственной больницей в Юго-Западном административном округе (ЮЗАО) Москвы, ока-



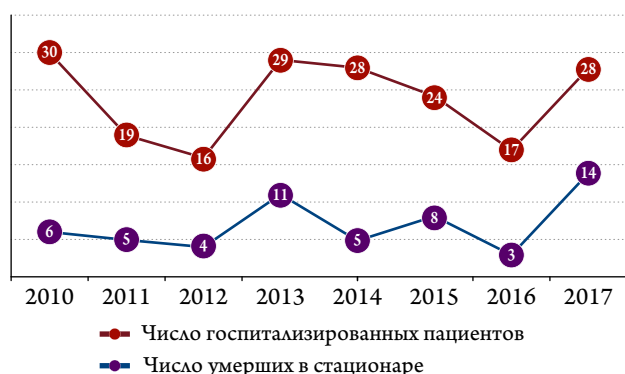


Рис. 2. Число пациентов с ИЭ, госпитализированных в ГКБ им. В.В. Виноградова (№ 64) в 2010–2017 гг.

ИЭ – инфекционный эндокардит;  
ГКБ – городская клиническая больница.

зывающей экстренную медицинскую помощь. Население ЮЗАО составляет около 1,5 млн жителей, у которых в среднем диагностируется 23,9 случая ИЭ в год (рис. 2). С 2010 по 2017 г. на стационарном лечении находились 176 пациентов с достоверным и вероятным ИЭ (критерии Duke), медиана возраста составила 57 лет (35; 72), с двумя возрастными пиками 25–40 лет и 60–80 лет. Соотношение мужчин и женщин 2:1 (65,3 и 34,7% соответственно).

Среди сопутствующей патологии наиболее часто встречались: ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 57 (32,4%) пациентов, ХБП – у 61 (34,7%), хронический вирусный гепатит С – у 59 (33,5%), сахарный диабет – у 39 (22,1%). Средний показатель индекса Чарльсона составил  $5,1 \pm 4,0$ .

У 149 (84,7%) пациентов инфекция локализовалась на нативных клапанах/структурах. Эндокардит протезированного клапана имелся у 25 (14,2%) пациентов, в 2 (1,1%) случаях локализовался на электроде постоянного электрокардиостимулятора.

Среди наблюдавшихся чаще встречался левосторонний ИЭ – у 114 (64,8%): аортального клапана – у 59 (33,5%), митрального клапана – у 49 (27,8%), сочетание аортального и митрального – у 6 (3,4%). У 49 (27,8%) пациентов был поражен трикуспидальный клапан, у 6 (3,4%) изменения были найдены на клапанах/структурах с обеих сторон, у 4 (2,3%) имелось редко встречающееся поражение клапана легочной артерии.

Наиболее частым предрасполагающим фактором стало наличие внутрисердечных устройств – у 32 (18,2%) больных: у 25 (14,2%) – протезированные клапаны [механический протез у 15 (8,5%), биологический – у 10 (5,7%)], у 10 (5,7%) – постоянный электрокардиостимулятор, у 3 (1,7%) обследованных одновременно был протезированный клапан и постоянный электрокардиостимулятор. Кроме того, среди предрасполагающих факторов нами были отмечены перенесенный ИЭ в анам-

незе у 24 (13,6%) пациентов; дегенеративные клапанные пороки у 23 (13,1%), представленные кальцинозом аортального клапана у 15 и миксоматозной дегенерацией створок митрального клапана у 8; врожденные пороки и малые аномалии развития сердца – у 14 (8%), представленные двустворчатым аортальным клапаном у 9, открытым овальным окном у 4, дефектом межжелудочковой перегородки у 1; ревматическим пороком сердца у 12 (6,8%).

У 76 (43,2%) пациентов наблюдалась связь заболевания с оказанием медицинской помощи, среди которых больничный ИЭ имелся у 38 (50%). Предполагаемыми источниками инфекции оказались стоматологические вмешательства у 17 (22,4%) пациентов, манипуляции на мочеполовой системе – у 13 (17,1%), операции в брюшной полости у 10 (13,1%), пролежни – у 10 (13,1%), кардиохирургические вмешательства – у 9 (11,8%), внутривенные катетеры – у 7 (9,2%), бронхоскопия – 3 (3,9%).

В клинической картине преобладали неспецифические проявления, такие как лихорадка – у 159 (90,3%) и СН – у 129 (73,3%), в то время как классические кожные проявления ИЭ встречались редко: геморрагическая сыпь у 39 (22,2%), симптом Лукина – у 19 (10,8%), пятна Джейнуэя – у 1 (0,6%) (табл. 1).

Этиология ИЭ (микробиологическое исследование крови/ткани клапана в сочетании с полимеразной цепной реакцией – ПЦР + секвенирование) была установлена у 127 (72,2%) пациентов, представленная грамположительной флорой у 95 (54%), грамотрицательной – у 19 (10,8%), грибами – у 2 (1,1%), полифлора – у 15 (8,5%). Редкие возбудители: *Gemella hemolysans* – у 4 (2,3%), *Corynebacterium* – у 2 (1,1%). Культуронегативный ИЭ (с отрицательным микробиологическим исследованием) отмечен у 68 (38,6%) пациентов. Число пациентов, у которых не удалось определить этиологию даже после исследования с ПЦР, составило 49 (27,8%). При исследовании ткани клапана выявленный возбудитель не всегда совпадал с гемокультурой, а также конкордантные и дискордантные результаты встречались при использовании нескольких микробиологических методов вне зависимости от биологического материала; более подробные результаты представлены в исследовании, посвященном этиологической диагностике [11].

По результатам эхокардиографии интракардиальные осложнения были зарегистрированы у 23 (13,4%) пациентов, представленные дисфункцией протеза – у 8 (4,7%), отрывом хорд – у 5 (2,9%), парааортальным абсцессом – у 5 (2,9%), перфорацией клапана – у 4 (2,3%), парапротезным абсцессом – у 2 (1,2%), парапротезной фистулой – у 2 (1,2%), абсцессами миокарда – у 1 (0,6%). У 3 (1,8%) пациентов наблюдалось сочетание патологии на одном клапане.

В зависимости от предполагаемого источника инфекции все пациенты были разделены на 3 группы. Пациенты с ИЭ, ассоциированным с медицинской помощью (n=76; 43,9%), составили самую многочисленную группу и характеризовались старшим возрастом – 67 (51; 74,5) лет против 34 (30–38) и 63,5 (50–73; p<0,001) года, высоким индексом Чарльсона – 6,8 (3,9) балла против 2,1 (1,9) и 5,6 (3,9; p<0,001) балла

и частым наличием сопутствующей патологии по сравнению с пациентами 2-й и 3-й групп соответственно (см. табл. 1). Вегетации на клапанах сердца в 1-й группе достоверно чаще локализовались на аортальном клапане – у 38 (50%) против 3 (6%) и 18 (36%; p<0,001), течение заболевания чаще осложнялось утяжелением СН – у 61 (80,3%) против 29 (58%) и 39 (78%; p=0,015), преобладал культуронегативный ИЭ – у 36 (47,4%) про-

**Таблица 1.** Эпидемиология и клиническая характеристика 176 пациентов, госпитализированных в ГКБ им. В. В. Виноградова в 2010–2017 гг.

| Параметр                                                        | Все случаи ИЭ (n=176) | ИЭ, обусловленный оказанием медицинской помощи (1-я группа; n=76) | ИЭ, ассоциированный с внутривенной наркоманией (2-я группа; n=50) | Внебольничный ИЭ (3-я группа; n=50) | p      |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------|
| Возраст, годы                                                   | 57 (35; 72)           | 67 (51; 74,5)                                                     | 34 (30; 38)                                                       | 63,5 (50; 73)                       | <0,001 |
| Мужской пол, абс (%)                                            | 115 (65,3)            | 48 (63,2)                                                         | 37 (74)                                                           | 30 (60)                             | 0,294  |
| <b>Сопутствующая патология:</b>                                 |                       |                                                                   |                                                                   |                                     |        |
| • индекс Чарльсон, баллы                                        | 5,1±4,0               | 6,8±3,9                                                           | 2,1±1,9                                                           | 5,6±3,9                             | <0,001 |
| • сахарный диабет                                               | 39 (22,1)             | 23 (30,3)                                                         | 3 (6)                                                             | 13 (26)                             | 0,004  |
| • ИБС                                                           | 57 (32,4)             | 33 (43,4)                                                         | 1 (2)                                                             | 23 (46)                             | <0,001 |
| • ФП                                                            | 43 (24,4)             | 28 (36,8)                                                         | 1 (2)                                                             | 14 (30)                             | <0,001 |
| • ХБП                                                           | 61 (34,7)             | 40 (52,6)                                                         | 1 (2)                                                             | 20 (40)                             | <0,001 |
| • гепатит С                                                     | 59 (33,5)             | 10 (13,2)                                                         | 46 (92)                                                           | 3 (6)                               | <0,001 |
| <b>Факторы риска:</b>                                           |                       |                                                                   |                                                                   |                                     |        |
| • ВПС                                                           | 14 (8,0)              | 7 (9,2)                                                           | 0                                                                 | 7 (14,0)                            | 0,100  |
| • дегенеративные клапанные пороки                               | 23 (13,1)             | 12 (17,1)                                                         | 1 (2,0)                                                           | 10 (20,0)                           | 0,010  |
| • хроническая ревматическая болезнь сердца                      | 12 (6,8)              | 9 (11,8)                                                          | 0                                                                 | 3 (6)                               | 0,029  |
| • ИЭ в анамнезе                                                 | 24 (13,6)             | 10 (13,2)                                                         | 10 (20)                                                           | 4 (8)                               | 0,229  |
| • внутрисердечные устройства                                    | 32 (18,2)             | 21 (27,6)                                                         | 1 (2)                                                             | 10 (20)                             | <0,001 |
| <b>Пораженный клапан:</b>                                       |                       |                                                                   |                                                                   |                                     |        |
| • аортальный                                                    | 59 (33,5)             | 38 (50,0)                                                         | 3 (6,0)                                                           | 18 (36,0)                           | <0,001 |
| • митральный                                                    | 49 (27,8)             | 22 (44,0)                                                         | 4 (8,0)                                                           | 23 (46,0)                           | <0,001 |
| • трикуспидальный                                               | 49 (27,8)             | 6 (7,9)                                                           | 40 (80,0)                                                         | 3 (6,0)                             | <0,001 |
| • клапан легочной артерии                                       | 4 (2,3)               | 3 (3,9)                                                           | 1 (2,0)                                                           | 0                                   | <0,001 |
| • один клапан                                                   | 156 (88,6)            | 68 (89,5)                                                         | 46 (92)                                                           | 42 (84)                             | 0,599  |
| • два клапана                                                   | 14 (8,5)              | 7 (9,2)                                                           | 4 (2)                                                             | 4 (2)                               | 0,824  |
| Электрод                                                        | 2 (1,7)               | 2 (2,6)                                                           | 0                                                                 | 0                                   | 0,268  |
| Эндокард вне клапанов                                           | 4 (2,3)               | 0                                                                 | 0                                                                 | 4 (8,0)                             | 0,005  |
| <b>Клинические проявления:</b>                                  |                       |                                                                   |                                                                   |                                     |        |
| • лихорадка, °С                                                 | 38,5±1,0              | 38,4±0,9                                                          | 39,1±1,0                                                          | 38,2±1,0                            | <0,001 |
| • геморрагическая сыпь                                          | 39 (22,2)             | 19 (25,0)                                                         | 13 (26,0)                                                         | 7 (14,0)                            | 0,258  |
| • пятна Лукина                                                  | 19 (10,8)             | 11 (14,5)                                                         | 5 (10,0)                                                          | 3 (6,0)                             | 0,317  |
| • шум в сердце                                                  | 118 (67,0)            | 49 (64,5)                                                         | 37 (74,0)                                                         | 32 (64,0)                           | 0,465  |
| • симптомы СН                                                   | 129 (73,3)            | 61 (80,3)                                                         | 29 (58,0)                                                         | 39 (78,0)                           | 0,015  |
| • спленомегалия                                                 | 82 (46,6)             | 33 (43,4)                                                         | 31 (62,0)                                                         | 18 (36,0)                           | 0,026  |
| Продолжительность пребывания в стационаре, дни                  | 24,5 (11; 39)         | 27,5 (14; 43)                                                     | 22,5 (12; 32)                                                     | 19 (9; 32)                          | 0,067  |
| Период от возникновения симптомов до установления диагноза, дни | 12,5 (6; 30)          | 14 (7; 30)                                                        | 9,5 (4; 16)                                                       | 14,5 (6; 35)                        | 0,041  |
| <b>Лабораторные данные:</b>                                     |                       |                                                                   |                                                                   |                                     |        |
| • С-реактивный белок, мг/мл                                     | 125,05 (63,55; 203,5) | 112,6 (55; 167,45)                                                | 157,2 (82,3; 214)                                                 | 115,75 (42,6; 209,6)                | 0,035  |
| • Повышение РФ                                                  | 32 (18,2)             | 16 (21,0)                                                         | 6 (12,0)                                                          | 10 (24,0)                           | 0,763  |
| • Прокальцитонин (n=29), нг/мл                                  | 2,0 (0,3; 6,7)        | 1,2 (0,1; 4,3)                                                    | 3,3 (1,3; 8,6)                                                    | 2,3 (0,6; 7,2)                      | 0,464  |
| • Пресепсин (n=51), пг/мл                                       | 502 (265; 1002)       | 507 (344; 898)                                                    | 265 (99; 870)                                                     | 607 (315; 1184)                     | 0,303  |
| • Гемоглобин, мг/л                                              | 107±24                | 108±22                                                            | 103±25                                                            | 109±26                              | 0,429  |
| • Тромбоцитопения (<100·10 <sup>9</sup> /л) абс. (%)            | 31 (17,6)             | 15 (19,7)                                                         | 9 (18,0)                                                          | 7 (14,0)                            | 0,708  |

Данные представлены в виде абс. числа (%), если не указано другое. ИБС – ишемическая болезнь сердца; РФ – ревматоидный фактор; ФП – фибрилляция предсердий; ХБП – хроническая болезнь почек; ВПС – врожденный порок сердца. Здесь и в табл. 2–4, 6, 7: ИЭ – инфекционный эндокардит; СН – сердечная недостаточность.

Таблица 2. Этиология, диагностика и исходы 176 пациентов, госпитализированных в ГКБ им. В. В. Виноградова в 2010–2017 гг.

| Параметр                            | Все случаи ИЭ (n=176) | ИЭ, обусловленный оказанием медицинской помощи (1-я группа; n=76) | ИЭ, ассоциированный с внутривенной наркоманией (2-я группа; n=50) | Внебольничный ИЭ (3-я группа; n=50) | p*     |
|-------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------|
| <b>Этиология:</b>                   |                       |                                                                   |                                                                   |                                     |        |
| • Staphylococcus spp.               | 63 (35,8)             | 15 (19,7)                                                         | 33 (66,0)                                                         | 13 (26,0)                           | <0,001 |
| • MSSA                              | 41 (23,3)             | 6 (7,9)                                                           | 28 (56,0)                                                         | 7 (14,0)                            | <0,001 |
| • MRSA                              | 7 (4,0)               | 4 (5,3)                                                           | 2 (4,0)                                                           | 1 (2,0)                             | 0,657  |
| • CoNS                              | 19 (10,8)             | 6 (7,9)                                                           | 6 (12,0)                                                          | 7 (14,0)                            | 0,529  |
| • Staphylococcus aureus + CoNS      | 4 (2,3)               | 1 (1,3)                                                           | 1 (2,0)                                                           | 2 (4,0)                             | –      |
| • Streptococcus spp.                | 6 (3,4)               | 2 (2,6)                                                           | 2 (4,0)                                                           | 2 (4,0)                             | 0,606  |
| • Enterococcus spp.                 | 27 (15,3)             | 15 (19,7)                                                         | 5 (10,0)                                                          | 7 (14,0)                            | 0,317  |
| • Гр–                               | 19 (10,8)             | 10 (13,1)                                                         | 1 (2,0)                                                           | 8 (16,0)                            | 0,053  |
| • Грибы                             | 2 (1,1)               | 1 (1,3)                                                           | 0                                                                 | 1 (2,0)                             | 0,629  |
| • Другие Гр+                        | 8 (4,5)               | 3 (3,9)                                                           | 0                                                                 | 5 (10,0)                            | –      |
| • Полифлора                         | 15 (8,5)              | 5 (6,6)                                                           | 4 (8,0)                                                           | 6 (12,0)                            | 0,560  |
| • КНИЭ                              | 68 (38,6)             | 36 (47,4)                                                         | 13 (26,0)                                                         | 19 (38,0)                           | 0,038  |
| <b>Эхокардиография:</b>             |                       |                                                                   |                                                                   |                                     |        |
| • размер вегетации, мм              | 13,2±6,8              | 11,7±5,9                                                          | 16,7±7,9                                                          | 11,8±5,4                            | <0,001 |
| <b>Осложнения:</b>                  |                       |                                                                   |                                                                   |                                     |        |
| • эмболии                           | 87 (49,4)             | 30 (39,5)                                                         | 38 (76,0)                                                         | 19 (38,0)                           | <0,001 |
| • нарастание СН                     | 129 (73,3)            | 61 (80,3)                                                         | 29 (58,0)                                                         | 39 (78,0)                           | 0,015  |
| • острое повреждение почек          | 64 (36,4)             | 30 (39,5)                                                         | 19 (38,0)                                                         | 15 (30,0)                           | 0,535  |
| • неконтролируемая инфекция         | 47 (26,7)             | 23 (30,3)                                                         | 10 (20,0)                                                         | 14 (28,0)                           | 0,015  |
| <b>Хирургическое вмешательство:</b> |                       |                                                                   |                                                                   |                                     |        |
| • показано                          | 105 (59,7)            | 44 (57,9)                                                         | 31 (62,0)                                                         | 30 (60,0)                           | 0,859  |
| • выполнено                         | 30 (17,0)             | 12 (15,8)                                                         | 7 (14,0)                                                          | 11 (22,0)                           | 0,527  |
| <b>Исход:</b>                       |                       |                                                                   |                                                                   |                                     |        |
| • смерть в стационаре               | 53 (30,1)             | 28 (36,8)                                                         | 5 (10,0)                                                          | 20 (40,0)                           | 0,001  |
| • формирование порока сердца        | 38 (21,6)             | 8 (10,5)                                                          | 25 (50,0)                                                         | 5 (10,0)                            | <0,001 |
| • дисфункция протеза                | 8 (4,5)               | 4 (5,2)                                                           | 1 (2,0)                                                           | 3 (6,0)                             | 0,583  |
| <b>Отдаленный исход:</b>            |                       |                                                                   |                                                                   |                                     |        |
| • рецидив ИЭ                        | 4 (3,3)               | 1 (2,1)                                                           | 3 (6,7)                                                           | 0 (0)                               | 0,187  |
| • СН                                | 52 (42,3)             | 24 (50,0)                                                         | 15 (33,3)                                                         | 13 (76,7)                           | 0,125  |
| • смерть в отдаленном периоде       | 21 (17,1)             | 11 (22,9)                                                         | 7 (15,6)                                                          | 3 (10,0)                            | 0,253  |

Данные представлены в виде абс. числа (%), если не указано другое. MSSA – метициллинчувствительный золотистый стафилококк; MRSA – метициллинрезистентный золотистый стафилококк; CoNS – коагулазонегативный стафилококк; Гр– – грамотрицательные бактерии; Гр+ – грамположительные бактерии; КНИЭ – культуронегативный инфекционный эндокардит; неконтролируемая инфекция – увеличение размера вегетации, формирование параклапанного абсцесса, ложной аневризмы, образование фистулы.

тив 13 (26%) и 19 (38%;  $p=0,038$ ) по сравнению с группами внутривенной наркомании и внебольничного ИЭ (см. табл. 2).

Группа пациентов с ИЭ, ассоциированным с внутривенным введением наркотических средств ( $n=50$ ; 28,4%), отличалась молодым возрастом – 34 (30; 38) года против 67 (51; 74,5) и 63,5 (50; 73;  $p<0,001$ ) года, редким наличием сопутствующей патологии – индекс Чарльсона 2,1 (1,9) балла против 6,8 (3,9) и 5,6 (3,9;  $p<0,001$ ) балла, представленной в большинстве случаев хроническим вирусным гепатитом С – у 46 (92%), частым поражением трикуспидального клапана – 40 (80%) против 6 (7,9%) и 3 (6%;  $p<0,001$ ) и наиболее крупными размерами вегетаций по данным эхокардиографии – 16,7 (7,9) мм против 11,7 (5,9) и 11,8 (5,4;  $p<0,001$ ) мм, по сравнению с таковыми в 1-й и 3-й группах соответственно (см. табл. 1). Эмболические осложнения во 2-й группе развивались чаще, чем в 1-й и 3-й группах – у 38 (76%) против 30 (39,5%) и 19 (38%;

$p<0,001$ ), в то время как больничная летальность оставалась низкой – умерли 5 (10%) против 28 (36,8%) и 20 (40%;  $p<0,001$ ) (см. табл. 2).

У пациентов с внебольничным ИЭ ( $n=50$ ; 28,4%) регистрировались редкие возбудители, например *Gemella haemolysans* – у 4 (2,3%) и был лучше отдаленный прогноз (см. табл. 2).

Из 176 пациентов умерли 53 (30,1%); при патологоанатомическом исследовании у 43 (81,1%) умерших основными причинами смерти являлись сепсис и полиорганная недостаточность – у 18 (34%), СН – у 5 (9,4%), кардиохирургическое вмешательство – у 4 (7,5%), инфаркт миокарда – у 4 (7,5%), инфаркт головного мозга – у 4 (7,5%), тромбоэмболия легочной артерии – у 3 (5,7%), фатальная аритмия – у 3 (5,7%), прогрессирование онкологического заболевания – у 1 (1,9%), некардиохирургические операции – у 1 (1,9%).

По результатам оценки исходов ИЭ основными факторами риска смерти в стационаре были опреде-



лены возраст, анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, наличие ИЭ в прошлом, поражение почек (мочевой синдром), метициллинрезистентный стафилококк, неконтролируемая инфекция и эмболические осложнения (табл. 3). Факторами риска смерти в отдаленном периоде оказались наличие инфаркта головного мозга в анамнезе, а также течение ИЭ, осложненное развитием СН (табл. 4).

Независимыми предикторами смерти в стационаре были метициллинрезистентный стафилококк как этиологический агент (ОШ 50,32 при 95% ДИ от 1,66 до

213,92;  $p=0,002$ ), персистирующая инфекция (ОШ 18,60 при 95% ДИ от 5,37 до 64,40;  $p<0,001$ ), продолжительность лихорадки более 7 дней после начала лечения (ОШ 13,41 при 95% ДИ от 3,51 до 51,24;  $p<0,001$ ) (табл. 5), а для смерти в отдаленном периоде – инфаркт головного мозга в анамнезе (ОШ 4,39 при 95% ДИ от 1,32 до 14,70;  $p=0,016$ ) и ИЭ, осложнившийся развитием СН (ОШ 8,10 при 95% ДИ от 1,97 до 67,09;  $p=0,053$ ) (табл. 6).

Анализ исходов у оперированных и неоперированных пациентов выявил достоверно более низкую частоту

Таблица 3. Факторы риска смерти в стационаре

| Показатель                               | Все случаи ИЭ (n=176) |                | P     |
|------------------------------------------|-----------------------|----------------|-------|
|                                          | выжившие (n=123)      | умершие (n=53) |       |
| Возраст, годы                            | 45 (33; 67)           | 68 (51; 76)    | 0,000 |
| Индекс Чарльсона, баллы                  | 4,10±3,48             | 7,55±4,08      | 0,000 |
| Сердечно-сосудистые заболевания          | 71 (57,7)             | 43 (81,1)      | 0,003 |
| ИБС                                      | 27 (21,9)             | 30 (56,6)      | 0,000 |
| СН                                       | 59 (48,0)             | 37 (69,8)      | 0,008 |
| Артериальная гипертония                  | 55 (44,7)             | 42 (79,2)      | 0,000 |
| Инфаркт головного мозга в анамнезе       | 15 (12,2)             | 16 (30,2)      | 0,004 |
| Наличие мочевого синдрома                | 79 (64,2)             | 45 (84,9)      | 0,006 |
| MRSA                                     | 2 (1,6)               | 5 (9,4)        | 0,015 |
| Гр–                                      | 8 (6,5)               | 11 (20,7)      | 0,005 |
| Персистирующая инфекция                  | 10 (8,1)              | 45 (84,9)      | 0,001 |
| Эмболические осложнения после начала АБТ | 24 (19,5)             | 25 (47,2)      | 0,001 |
| Септический шок                          | 0                     | 20 (37,7)      | 0,001 |
| Персистирующая лихорадка (>7 дней)       | 13 (10,6)             | 40 (75,5)      | 0,001 |

Данные представлены в виде абс. числа (%), если не указано другое. ИБС – ишемическая болезнь сердца; MRSA – метициллинрезистентный золотистый стафилококк; Гр– – грамотрицательные бактерии; персистирующая инфекция – повторное положительное микробиологическое исследование крови через 48–72 ч после начала антибактериальной терапии; АБТ – антибактериальная терапия.

Таблица 4. Факторы риска смерти в отдаленном периоде

| Показатель                         | Все случаи ИЭ (n=115) |                | P     |
|------------------------------------|-----------------------|----------------|-------|
|                                    | выжившие (n=94)       | умершие (n=21) |       |
| Инфаркт головного мозга в анамнезе | 8 (8,5)               | 7 (33,3)       | 0,002 |
| СН (осложнение ИЭ)                 | 61 (64,9)             | 20 (95,2)      | 0,006 |
| СН > III ФК по NYHA при выписке    | 5 (5,3)               | 5 (23,8)       | 0,009 |

Данные представлены в виде абс. числа (%); ФК – функциональный класс.

Таблица 5. Независимые предикторы смерти в стационаре

| Фактор                                 | ОШ    | 95% ДИ            | p     |
|----------------------------------------|-------|-------------------|-------|
| MRSA                                   | 50,32 | От 1,66 до 213,92 | 0,002 |
| Персистенция инфекции                  | 18,60 | От 5,37 до 64,40  | 0,001 |
| Лихорадка после начала лечения >7 дней | 13,41 | От 3,51 до 51,24  | 0,001 |

MRSA – метициллинрезистентный золотистый стафилококк; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 6. Независимые предикторы смерти в отдаленном периоде

| Фактор                             | ОШ   | 95% ДИ     | p     |
|------------------------------------|------|------------|-------|
| Инфаркт головного мозга в анамнезе | 4,39 | 1,32–14,70 | 0,016 |
| СН (осложнение ИЭ)                 | 8,10 | 1,97–67,09 | 0,053 |

ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 7. Различия в исходах у оперированных и неоперированных пациентов

| Исход                       | Все случаи ИЭ (n=176) |                       | P     |
|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|-------|
|                             | АБТ (n=146)           | АБТ + операция (n=30) |       |
| Смерть в стационаре         | 48 (32,9)             | 5 (16,7)              | 0,078 |
| Симптомы СН при выписке     | 81 (55,5)             | 20 (66,7)             | 0,757 |
| НУНА II ФК при выписке      | 47 (32,2)             | 9 (30,0)              | 0,196 |
| НУНА III ФК при выписке     | 6 (4,1)               | 5 (16,7)              | 0,039 |
| Смерть в отдаленном периоде | 21 (14,4)             | 0                     | 0,009 |
| Рецидив ИЭ                  | 4 (2,7)               | 0                     | 0,237 |
| Симптомы СН через год       | 39 (26,7)             | 13 (43,3)             | 0,937 |
| НУНА II ФК через год        | 21 (14,4)             | 9 (30,0)              | 0,489 |
| НУНА III ФК через год       | 3 (2,0)               | 0                     | 0,300 |

Данные представлены в виде абс. числа (%). АБТ – антибактериальная терапия; ФК – функциональный класс.

летальных исходов в течение первого года после выписки из стационара в подгруппе с хирургическим лечением (табл. 7)

## Обсуждение

По данным мировой статистики, с 2000 г. наблюдается непрерывный рост частоты развития ИЭ в мире, что связывают с постарением населения, широким использованием инвазивной инструментальной техники (ангиография, катетеры, искусственные водители ритма сердца), увеличением числа операций на сердце и сосудах, увеличением числа пациентов, получающих гемодиализную терапию, а также ВИЧ-инфицированных пациентов, внутривенных наркоманов. Большую проблему составляет больничный ИЭ, связанный с выполнением лечебных/диагностических манипуляций, частота его достигает 30% [12]. В Москве заболеваемость носит волнообразный характер, меняясь от года к году и увеличиваясь при ухудшении социально-бытовых условий жизни [13]. В нашем центре пики заболеваемости пришлись на 2010, 2013 и 2017 гг. При этом следует отметить более высокий уровень больничной летальности в Москве (33,06%), чем в целом по России (21,7%), что, вероятно, связано с концентрацией тяжелых больных в федеральных центрах, оказывающих высокотехнологичную медицинскую помощь. В нашем исследовании ИЭ, обусловленный оказанием медицинской помощи, наблюдался у 43,2% больных; в 84,7% случаев инфекция локализовалась на нативных клапанах/структурах, что также соответствует особенностям течения современного ИЭ [14, 15]. Больничная летальность составила 30,1%.

Разными авторами было показано, что в последние десятилетия ИЭ характеризуется стертой клинической картиной, на первый план выступают повышение температуры тела и симптомы СН без специфических проявлений ИЭ [13, 16, 19]. Среди обследованных нами пациентов наблюдалась та же тенденция, однако специфические симптомы ИЭ встречались несколько чаще, что было обу-

словлено не только прицельной работой опытной команды, но, вероятно, и поздними сроками обращения пациентов за медицинской помощью.

Решением проблемы поздней диагностики ИЭ (от 1 нед до нескольких месяцев, по нашим данным) является одновременное развитие двух направлений: более эффективной идентификации возбудителя и применения методов визуализации эндокарда с высокой разрешающей способностью. В нашем центре с 2012 г. для улучшения микробиологической диагностики одновременно применяются два метода: бактериологический и молекулярно-биологический (ПЦР + секвенирование), что позволило увеличить частоту выявления возбудителя с 61,4 до 72,2% [11]. Самыми распространенными микроорганизмами стали стафилококки и энтерококки, стрептококки встречались редко и не вошли в тройку частых возбудителей, что соответствует данным зарубежных исследований в экономически развитых странах [14]. Среди редких возбудителей нами выявлены *Gemella haemolysans* и *Corynebacterium amycolatum*. *Gemella haemolysans*, как правило, характеризуется агрессивным течением с относительно благоприятным исходом [16]. В нашей группе *Gemella haemolysans* встречалась только при внебольничном ИЭ у 4 пациентов.

Еще одной особенностью течения современного ИЭ является преобладание коморбидных пациентов старшего возраста, находящихся в тяжелом состоянии, что полностью соответствует мировым тенденциям.

Проблема наркомании во всем мире является одной из острейших, к 2010 г. в России число инъекционных наркоманов составило более 8 млн. За 10 лет (2000–2010 гг.) в Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева прооперированы 107 больных ИЭ, связанным с внутривенным введением наркотических веществ [17]. В нашем исследовании за 7 лет наблюдения внутривенная наркомания стала источником болезни у 50 (28,4%) пациентов, что подтверждает сохраняющуюся многочисленность таких больных в последние

годы. Учитывая трудоспособный возраст этих пациентов и большое количество рецидивов, требующих длительного лечения современными антибактериальными препаратами и неоднократных кардиохирургических вмешательств, проблема наркомании остается предельно актуальной как с экономической, так и с социальной точки зрения. Следует отметить, что у таких пациентов часто отмечается благоприятный исход заболевания, несмотря на нередко осложненное его течение, что, видимо, связано с молодым возрастом.

Неблагоприятный прогноз ИЭ определяется его осложненным течением, при этом особый интерес представляют эмболические осложнения, СН и поражение почек [18–20]. В нашем исследовании наиболее часто отмечалось прогрессирование СН (73,3%), реже встречались эмболические осложнения (49,4%) и острое повреждение почек (36,4%). Нами были определены независимые предикторы смерти в стационаре: метициллинрезистентный стафилококк, персистирующая инфекция, продолжительность лихорадки более 7 дней после начала лечения, а также предикторы отдаленного неблагоприятного прогноза (смерти в отдаленном периоде) – перенесенный инфаркт головного мозга и прогрессирование СН. Осложненное течение ИЭ – это показание к хирургическому вмешательству, которое требуется в 50% случаев [19, 21]. В нашем центре были прооперированы только 17% пациентов, основной причиной отказа в оперативном вмешательстве стал очень высокий перигерационный риск (по шкале EuroScore II) – у 13,67%

(3,56; 44,8). Среди прооперированных пациентов отмечена достоверно более низкая годовичная летальность.

## Заклучение

Инфекционный эндокардит остается заболеванием с высоким уровнем летальности и поздних осложнений, основным из которых является прогрессирующая сердечная недостаточность. Невозможность прогнозирования течения болезни требует постоянного совершенствования методов диагностики и способствует поиску предрасполагающих факторов для выявления пациентов с высоким риском смерти и развития осложнений, уменьшения сроков до оперативного вмешательства или перевода таких больных в центры, оказывающие высокотехнологическую медицинскую помощь (эндоваскулярная хирургия и кардиохирургия, экстракорпоральные методы лечения, опытная команда). Хирургическое лечение является единственным фактором, достоверно снижающим летальность в отдаленном периоде. В случае успешного разрешения активного инфекционного процесса больные инфекционным эндокардитом нуждаются в тщательном длительном наблюдении для предупреждения рецидива инфекции, решения вопроса о необходимости отсроченного кардиохирургического вмешательства, выборе метода вмешательства, а также консервативного лечения сердечной недостаточности.

*Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №14-50-00029).*

## Information about the author:

**Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russia**

*Medicine Department With the Course of Cardiology and Functional Diagnostics Named After Acad. V. S. Moiseev*

Pisaryuk Alexandra S. – graduate student of the department.

E-mail: Alex19892103@mail.ru

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Thuny F., Giorgi R., Habachi R. et al. Excess mortality and morbidity in patients surviving infective endocarditis. *Am Heart J* 2012;164 (1):94–101.
2. Ambrosioni J., Hernandez-Meneses M., Téllez A. et al.; Hospital Clinic Infective Endocarditis Investigators. *Curr Infect Dis Rep* 2017;19 (5):21. DOI: 10.1007/s11908-017-0574-9.
3. Murdoch D.R., Corey R.G., Hoen B. et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21<sup>st</sup> century The international collaboration on Endocarditis-prospective cohort study. *Arch Intern Med* 2009;169 (5):463–473.
4. Cahill T.J., Prendergast B.D. Infective endocarditis. *Lancet* 2016;387:882–893.
5. Federal State Statistics Service (Rosstat) [www.gks.ru](http://www.gks.ru) (Федеральная служба государственной статистики (Росстат))
6. Frank G.A. Formulating of a pathologo-anatomical diagnosis of certain infectious and parasitic diseases Class I “certain infectious and parasitic diseases” ICD-10. *Practical medicine*, 2016. 53 p. Russian (Франк Г.А. (российское общество патологоанатомов). Формулировка патологоанатомического диагноза при некоторых инфекционных и паразитарных болезнях Класс I «Некоторые инфекционные и паразитарные болезни» МКБ-10. Практическая медицина, 2016. 53 с.).
7. Nashef S.A. M., Roques F., Michel P. et al. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardio-thoracic Surg* 1999;16 (1):9–13.
8. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40 (5):373–383.
9. Mareyev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Arutyunov G.P. Chronic heart failure (CHF). *Clinical recommendations* (2016). Available at: <http://scardio.ru/content/Guidelines/SSHF-Guidelines-rev.4.0.1.pdf>. Checked by Apr 16, 2018. Russian (Мареєв В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Клинические рекомендации (2016). Доступно на:



- <http://scardio.ru/content/Guidelines/SSHF-Guidelines-rev.4.0.1.pdf>. Проверено 16.04.2018].
10. Eknoyan G., Lameire N., Eckardt K-U et al. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney international supplements* 2013;3 (1):1–150
  11. Kotova E. O., Domonova E. A., Karaulova Y. L. et al. Infective endocarditis: Importance of molecular biological techniques in etiological diagnosis. *Terapevticheskii Arkhiv* 2016;88 (11):62–67. Russian (Котова Е. О., Домонова Э. А., Караулова Ю. Л. и др. Инфекционный эндокардит: значение молекулярно-биологических методов в этиологической диагностике. *Терапевтический архив* 2016;88 (11):62–67).
  12. Pant S., Patel N. J., Deshmukh A. et al. Trends in infective endocarditis incidence, microbiology, and valve replacement in the United States from 2000 to 2011. *J Am Coll Cardiol* 2015;65 (19):2070–2076.
  13. Tiurin V. P. Infectious endocarditis. GEOTAR-Media, 2012. 368 p. Russian (Тюрин В. П. Инфекционные эндокардиты. ГЕОТАР-Медиа, 2012. 368 с.)
  14. Munoz P., Kestler M., De A. A. et al. Current Epidemiology and Outcome of Infective Endocarditis: A Multicenter, Prospective, Cohort Study. *Medicine* 2015;94 (43):1–8.
  15. Fernández-Hidalgo N. D., Almirante B. B., Tornos P. P. et al. Contemporary epidemiology and prognosis of health care-associated infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2008;47 (10):1287–1297.
  16. Pisaryuk A. S., Chukalin A. S., Sorokina M. A. et al. Infectious endocarditis caused by *Gemella haemolysans*: clinical issues and treatment approaches. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2017;19 (4):335–340. Russian (Писарюк А. С., Чукалин А. С., Сорокина М. А. и др. Инфекционный эндокардит, вызванный *Gemella haemolysans*: клинические аспекты и особенности течения. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2017;19 (4):335–340).
  17. Skopin I. I., Samorodskaya I. V., Umarov V. M. et al. Immediate and long-term results of surgical treatment of active infective endocarditis of native heart valves in drug-dependent patients. *Annaly Khirurgii* 2013; (3):35–42. Russian (Скопин И. И., Самородская И. В., Умаров В. М. и др. Непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения активного инфекционного эндокардита нативных клапанов сердца у наркозависимых пациентов. *Анналы хирургии* 2013; (3):35–42).
  18. Kotova E. O., Pisaryuk A. S., Getiya T. S. et al. Contemporary infective endocarditis: acute kidney injury as a manifestation of cardio-renal syndrome. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2015;24 (2):47–53. Russian (Котова Е. О., Писарюк А. С., Гетия Т. С., и др. Современный инфекционный эндокардит: острое почечное повреждение как проявление кардиоренального синдрома. *Клиническая фармакология и терапия* 2015;24 (2):47–53).
  19. Habib G., Lancellotti P., Antunes M. J. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Hear J* 2015;36:3075–3123
  20. Drobysheva V. P., Demin A. A., Fridman Ye. S. Renal injury in infective endocarditis. *Sibirskii Medicinskii Zhurnal (Irkutsk)* 2009;3 (1):79–82. Russian (Дробышева В. П., Демин А. А., Фридман Е. С. Поражение почек при инфекционном эндокардите. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)* 2009;3 (1):79–82.)
  21. Muratov R. M., Amiragov R. I., Babenko S. I. Infective endocarditis. Clinical recommendations of the ministry of health of the Russian Federation. 2016;50. Russian (Муратов Р. М., Амирагов Р. И., Бабенко С. И. Инфекционный эндокардит (ИЭ). Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2016;50).

Поступила 18.04.18 (Received 18.04.18)

Бокерия Л. А.<sup>1</sup>, Неминуший Н. М.<sup>1</sup>, Постол А. С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «Федеральный центр высоких медицинских технологий» Минздрава России, Калининград, Россия

## ИМПЛАНТИРУЕМЫЕ КАРДИОВЕРТЕРЫ-ДЕФИБРИЛЛЯТОРЫ – ОСНОВНОЕ ЗВЕНО В СОВРЕМЕННОЙ КОНЦЕПЦИИ ПРОФИЛАКТИКИ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ МЕТОДА

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы, факторы риска внезапной смерти, первичная профилактика внезапной сердечной смерти.

Ссылка для цитирования: Бокерия Л. А., Неминуший Н. М., Постол А. С. Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы – основное звено в современной концепции профилактики внезапной сердечной смерти: проблемы и перспективы развития метода. Кардиология. 2018;58(12):76–84.

### РЕЗЮМЕ

В статье рассматривается развитие проблемы профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС) с помощью имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов от момента создания данных устройств до наших дней. Современная концепция первичной профилактики ВСС, основанная на степени выраженности сердечной недостаточности и дисфункции левого желудочка, является недостаточно эффективной. Ее практическое применение затруднено, поскольку требует массового применения имплантируемых дефибрилляторов, при невысокой прогностической точности данных критериев в плане развития угрожающих жизни аритмий. Развитие методов визуализации миокарда, позволяющих оценить выраженность миокардиального фиброза, а также возможностей медицинской генетики на современном этапе позволяет уточнить показания к имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов и тем самым существенно улучшить концепцию профилактики ВСС с помощью данных приборов.

Bokeria L. A.<sup>1</sup>, Neminushchiy N. M.<sup>1</sup>, Postol A. S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Federal centers of High Medical Technologies Health Ministry, Kaliningrad, Russia

## IMPLANTABLE CARDIOVERTER-DEFIBRILLATORS ARE THE MAIN LINK IN THE MODERN CONCEPT OF SUDDEN CARDIAC DEATH PREVENTION. PROBLEMS AND PROSPECTS OF THE DEVELOPMENT OF THE METHOD

Keywords: sudden cardiac death (SCD); implantable cardioverter-defibrillators (ICD); risk factors; primary prevention.

For citation: Bokeria L. A., Neminushchiy N. M., Postol A. S. Implantable Cardioverter-Defibrillators are the Main Link in the Modern Concept of Sudden Cardiac Death Prevention. Problems and Prospects of the Development of the Method. Kardiologiia. 2018;58(12):76–84.

### SUMMARY

The article covers the development of the problem of sudden cardiac death prevention with the implantable cardioverter-defibrillators from the moment of creation of these devices to our days. The current concept of primary prevention of sudden cardiac death, based on the severity of manifestation of heart failure and left ventricular dysfunction, is not effective enough. Its practical application is difficult because it requires mass application of implantable defibrillators, with low predictive accuracy of these criteria in terms of development of life-threatening arrhythmias. The development of methods for visualizing the myocardium, allowing to assess the severity of myocardial fibrosis, as well as the possibilities of medical genetics, at the present stage, allows us to clarify indications for implantation of cardioverter-defibrillators and thereby significantly improve the concept of preventing sudden cardiac death with these instruments.

Внезапная сердечная смерть (ВСС) может быть исходом любого заболевания сердца. Данный исход достаточно распространен как во всей популяции, так и среди кардиологических пациентов, и в большинстве случаев трудно прогнозируем. ВСС встречается часто, в среднем

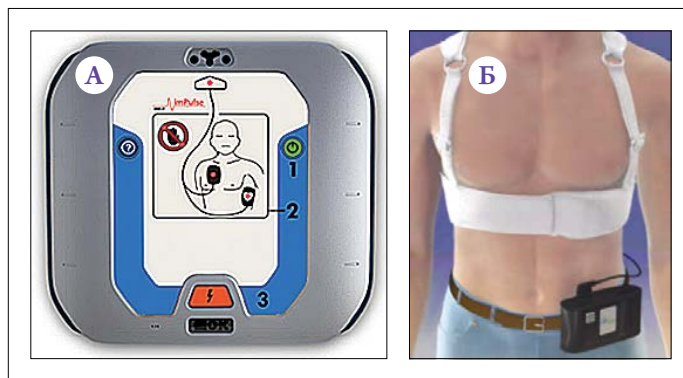
от 1–2 случаев на 100 тыс. населения среди подростков и лиц моложе 30 лет до 1–2 случаев на 1 тыс. среди людей более зрелого возраста [1–3]. Показатель существенно увеличивается с возрастом в популяции, достигая значительного уровня у пожилых [2]. Однако важнейшим явля-

ется то, что ВСС наиболее распространена среди людей относительно молодого, трудоспособного возраста. Так, максимальное число случаев ВСС относительно других смертельных исходов приходится на возрастную группу 35–50 лет, в которой ВСС может достигать 50% в структуре всех смертельных исходов [3–6]. Данный факт, безусловно, не может оставаться без внимания как современной медицины, так и всего общества.

## История проблемы

ВСС предшествует внезапная остановка сердца (ВОС), ведущим механизмом которой являются угрожающие жизни аритмии: мономорфная желудочковая тахикардия – ЖТ (более 60%), полиморфная ЖТ (10–15%), реже – первичная фибрилляция желудочков – ФЖ (8–10%) и брадикардия (10–30%) [7–9]. Следует подчеркнуть, что данные аритмии в большинстве случаев выступают именно в качестве механизма, а не первопричины. Непосредственными причинами ВОС/ВСС у взрослых чаще бывают острый коронарный синдром и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с выраженным нарушением функции левого желудочка (ЛЖ), для которых нозологическую основу составляют ишемическая болезнь сердца – ИБС (65–80%) и кардиомиопатии (15–25%). Реже (в 5–10% случаев) аритмии могут служить первопричиной, являясь следствием каналопатий, – первичных электрических заболеваний сердца, а также дополнительных предсердно-желудочковых соединений (пучков), среди которых наиболее известным является синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта (WPW) [2, 3]. Парадокс ВСС как медицинской проблемы заключается в том, что заболевания сердца, ассоциированные с высоким риском ВСС, такие как канало- и кардиомиопатии, в популяции встречаются относительно редко. Их суммарный вклад в общее количество ВОС/ВСС может составлять от 20 до 30–35%. В то же время хроническая форма ИБС, являясь менее ассоциированной с риском ВСС, обеспечивает массовость проблемы, своим вкладом – 65–80% случаев ВОС/ВСС от общего количества. Безусловно, данный факт нельзя не учитывать, развивая концепцию профилактики ВСС.

Поскольку желудочковые тахикардии (ЖТ/ФЖ) – наиболее частый механизм в развитии ВОС/ВСС, спасение пациентов в момент развития ВОС требует использования электрического разряда (электрошока): дефибрилляции или кардиоверсии. Очевидно, что дефибрилляция является ключевым звеном в спасении людей в момент остановки сердца [10, 11]. Метод был положен в основу современной концепции профилактики ВСС и спасения при ВОС, и получил свое развитие в применении:



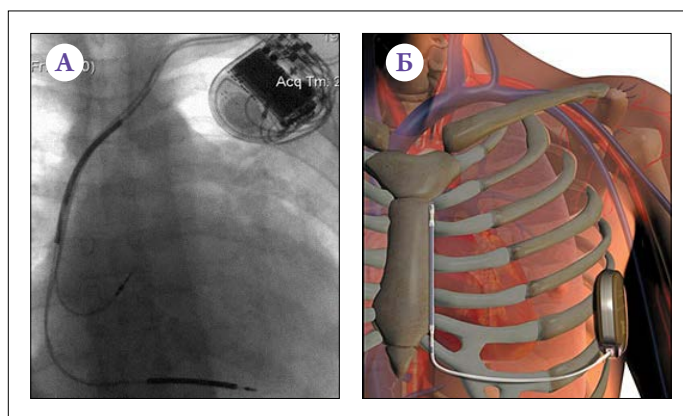
**Рис. 1. Современные автоматические наружные дефибрилляторы.**

А – автоматический наружный дефибриллятор, предназначенный для применения лицами без медицинского образования, случайными свидетелями, оказывающими первую помощь потерявшему сознание человеку, автоматически детектирует ритм пациента и «принимает решение» о нанесении электрического разряда;

Б – автоматический носимый кардиовертер-дефибриллятор у лиц с временным риском ВСС, например, у пациентов после острого инфаркта миокарда с дисфункцией левого желудочка, до 40 дней, затем решается вопрос об имплантации кардиовертера-дефибриллятора, если дисфункция левого желудочка сохраняется.

Последовательность действий спасателя обозначена цифрами на передней панели устройства: 1 – включить дефибриллятор; 2 – наложить электроды; 3 – нанести разряд, если устройство детектирует фибрилляцию. ВСС – внезапная сердечная смерть.

1. Наружных дефибрилляторов в медицинских учреждениях и в системе скорой помощи – медицинским персоналом;
2. Автоматических наружных дефибрилляторов в общественных местах – представителями немедицинских служб и случайными свидетелями (рис. 1, А);
3. Носимых кардиовертеров-дефибрилляторов – у пациентов с временным риском ВСС (рис. 1, Б);



**Рис. 2. Современные имплантируемые дефибрилляторы.**

А – двухкамерный имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор с эндокардиальными электродами в правом предсердии и правом желудочке; Б – подкожный имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор: электрод расположен вдоль грудины; данный тип устройств показан пациентам, у которых провести эндокардиальные электроды в полости сердца невозможно по тем или иным причинам.



4. Имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) – у пациентов с устойчивым риском ВСС (рис. 2, А, Б) [11–13].

Хотелось бы отметить значительный вклад и первенство отечественных ученых в развитии клинической дефибрилляции как важнейшего метода реанимации. Работами профессора Н.А. Гурвича и соавт. была создана теоретическая и техническая основа для производства первого в мире импульсного конденсаторного дефибриллятора [10, 12, 13]. Академик В.А. Неговский по сути интегрировал дефибрилляцию в комплекс разработанных им реанимационных мероприятий при ВОС и создал первые в мире рекомендации по использованию дефибрилляции в мероприятиях по оживлению организма [14].

### Современная концепция профилактики ВСС на основе ИКД

Свое клиническое применение ИКД получили в 80-е годы прошлого столетия. Устройства были разработаны М. Mirowski и соавт. [15] и поначалу рассматривались только как средство прерывания желудочковых тахикардий. Концепция профилактики ВСС с использованием ИКД стала разрабатываться в конце 90-х годов прошлого века, когда были проведены первые исследования по сравнению эффективности ИКД с антиаритмическими препаратами у пациентов с эпизодами угрожающих жизни тахикардий, преимущественно ЖТ (табл. 1).

Эти исследования продемонстрировали преимущество устройств перед препаратами в снижении не только внезапной (аритмической) смертности, но и показателя смертности от всех причин. Основная критика исследований была направлена на факт приема антиаритмических лекарственных препаратов в группах паци-

ентов с ИКД, что не соответствовало дизайну исследований. Тем не менее в результате данных исследований была разработана стратегия вторичной профилактики ВСС. В настоящее время практически во всех редакциях клинических рекомендаций по профилактике ВСС и/или применению ИКД [23–26] существует основной пункт, посвященный вторичной профилактике ВСС, который звучит так: ИКД-терапия показана пациентам с документированной ФЖ или ЖТ с выраженными изменениями гемодинамики, при условии отсутствия преобладающих причин их развития и после 48 ч от момента развития инфаркта миокарда. Пациенты должны получать оптимальную медикаментозную терапию (класс – I, уровень доказательности – А). Это означает, что если пациент перенес эпизод угрожающей жизни желудочковой аритмии, ему показана имплантация ИКД при условии, что этот эпизод аритмии не был следствием травмы, удара в грудную клетку или острого нарушения коронарного кровообращения. Всегда оговаривается, что радикальное устранение аритмии (радиочастотная абляция, хирургия), как и реваскуляризация миокарда (шунтирование, стентирование), если они показаны и возможны, являются приоритетными методами по отношению к ИКД. Здесь необходимо отметить, что в последние годы сформировался устойчивый и общепризнанный термин: «ИКД-терапия», который указывает на то, что целью метода является не имплантация устройства сама по себе, а сохранение жизни пациента посредством электрических лечебных воздействий, которые будет получать пациент для прерывания угрожающих жизни аритмий и предотвращения внезапной смерти.

Осознание того, что ВОС/ВСС довольно часто могут развиваться без предшествующих эпизодов аритмии, привело к идее использования ИКД у пациентов,

**Таблица 1.** Характеристика пациентов и результаты основных рандомизированных клинических исследований по оценке эффективности ИКД во вторичной и первичной профилактике ВСС

| Исследование               | Паци-<br>енты,<br>n | Средний<br>возраст,<br>годы | ИБС,<br>% | ФВЛЖ,<br>% | Период<br>наблюдения,<br>мес | Терапия<br>в группе<br>контроля | Смертность         |               | P     |
|----------------------------|---------------------|-----------------------------|-----------|------------|------------------------------|---------------------------------|--------------------|---------------|-------|
|                            |                     |                             |           |            |                              |                                 | группа<br>контроля | группа<br>ИКД |       |
| Вторичная профилактика ВСС |                     |                             |           |            |                              |                                 |                    |               |       |
| AVID [16]                  | 1016                | 65±11                       | 82        | 35         | 18±12                        | Амиодарон<br>или соталол        | 24,0               | 15,8          | 0,02  |
| CIDS [17]                  | 659                 | 64±9                        | 83        | 34         | 35                           | Амиодарон                       | 29,6               | 25,3          | 0,14  |
| CASH [18]                  | 288                 | 58±11                       | 73        | 45         | 57±34                        | Амиодарон<br>или метопролол     | 44,4               | 36,4          | 0,08  |
| Первичная профилактика ВСС |                     |                             |           |            |                              |                                 |                    |               |       |
| MADIT [19]                 | 196                 | 63±9                        | 100       | 26         | 27                           | Оптимальная для<br>ХСН          | 38,6               | 15,8          | 0,009 |
| MADIT II [20]              | 1232                | 64±10                       | 100       | 23         | 20                           | То же                           | 19,8               | 14,2          | 0,016 |
| MUSTT [21]                 | 704                 | 66*                         | 100       | 30*        | 39                           | «—»                             | 32                 | 25            | 0,04  |
| SCD-HeFT [22]              | 2521                | 60,1*                       | 52        | 25*        | 45,5                         | «—» и амиодарон                 | 29                 | 22            | 0,007 |

\* – значение медианы. ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; ВСС – внезапная сердечная смерть; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка. ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

которые не страдали ЖТ или даже не имели в анамнезе единственного эпизода ЖТ/ФЖ. Идея получила свое развитие в исследованиях, которые впоследствии были названы исследованиями по первичной профилактике ВСС (см. табл. 1) [19–22]. Основными критериями отбора в эти исследования явились дисфункция ЛЖ (фракция выброса – ФВ  $\leq 30$ –40%) и ХСН (II–III функциональный класс – ФК по NYHA). Если в первых исследованиях (MADIT, MUSTT [19, 20]) еще присутствовали аритмические критерии включения пациентов, такие как неустойчивая ЖТ и индуцируемая ЖТ во время электрофизиологического исследования, то в последующих исследованиях (MADIT-II, SCD-HeFT [21, 22]) остались только критерии ХСН (II–III ФК по NYHA) с показателем дисфункции ЛЖ (ФВ  $\leq 30$ –35%). Результаты всех четырех исследований показали значительную роль ИКД в снижении смертности среди данной категории пациентов. Снижение аритмической смертности в группах пациентов с ИКД против пациентов без таковых составило 64–75%, а снижение смертности от всех причин – 23–54%. В обоих случаях изменения были статистически значимыми [19–22]. Снижение смертности при первичной профилактике было более выраженным, чем при вторичной.

В 2005–2006 гг. окончательно сформировалась концепция первичной профилактики ВСС, что отразилось в клинических рекомендациях [23–26] основным пунктом: ИКД-терапия показана для уменьшения риска ВСС пациентам с дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$ ) и сердечной недостаточностью (II–III ФК по NYHA) (класс – I, уровень доказательности – A). Если дисфункция ЛЖ обусловлена инфарктом миокарда, то перед имплантацией ИКД следует выждать 40 дней, чтобы убедиться, что нарушение функции ЛЖ является устойчивым и ФВ ЛЖ не превышает 35%. Очевидно, что в соответствии с клиническими рекомендациями в первичной профилактике ВСС с применением ИКД нуждается огромное количество людей.

### Проблемы и ограничения в применении ИКД

Таким образом, существует концепция первичной и вторичной профилактики ВСС, в которой основная роль отводится ИКД. Если вторичная профилактика ВСС с помощью ИКД является общепризнанным методом, принимаемым большинством специалистов в мире, то первичная критикуется, ее необходимость подвергается сомнениям, и показания у ИКД по первичной профилактике ВСС во многих странах не соблюдаются в той или иной степени. Следует учитывать, что число пациентов, соответствующих критериям вторичной профилактики, относительно невелико, поскольку желудочковые аритмии встреча-

ются относительно редко, и многие пациенты умирают от первого эпизода ЖТ/ФЖ, а число пациентов, нуждающихся в первичной профилактике ВСС с применением ИКД, – значительно. По сути, это все больные, страдающие клинически выраженной сердечной недостаточностью с дисфункцией ЛЖ (ФВ  $\leq 35\%$ ). В соответствии с данными показаниями и показателями распространенности ХСН [27, 28], в России в ИКД-терапии по показаниям первичной профилактики ВСС могут нуждаться от 2 до 6 млн человек. Очевидно, такой подход потребует больших финансовых вложений, что можно рассматривать в качестве существенного ограничения для реализации современной концепции первичной профилактики ВСС.

Анализ статистики имплантаций ИКД в индустриально развитых странах показывает, что в США, где ежегодно имплантируется 150–160 тыс. устройств, удовлетворение ежегодной потребности составляет 80–90% [29], а в странах Западной Европы ежегодная потребность в ИКД удовлетворяется в среднем на 50–60% [30] от общего числа пациентов, соответствующих современным показаниям к ИКД-терапии. Это означает, что в странах, где бюджет здравоохранения позволяет полностью удовлетворить потребность в устройствах, существуют другие факторы, ограничивающие применение ИКД. Следует разобраться, каковы причины, сдерживающие распространение метода, кроме указанной проблемы финансирования. Как отмечалось ранее, около 90% потенциальных пациентов сосредоточены в группе первичной профилактики ВСС, когда пациенты еще не имели угрожающей жизни аритмии и/или ВОС. Данные пациенты имеют только риск ВОС/ВСС, который никак не ощутим. Имплантация ИКД не приведет к улучшению их клинического статуса, поэтому в большинстве случаев они не проявляют заинтересованности в получении ИКД. Наличие в теле электронного прибора многими пациентами (да и некоторыми врачами, к сожалению) воспринимается отрицательно и рассматривается как источник проблем и инвалидизирующий фактор. Таким образом, в большинстве случаев сами пациенты не заинтересованы в ИКД-терапии. Имплантация устройства возможна только в результате настойчивых убеждений пациента в крайней необходимости процедуры терапевтом или кардиологом, для чего требуется, чтобы врач не только знал современные клинические рекомендации, но и верил в необходимость и эффективность метода. Оставляя без комментариев все, что связано с профессиональной некомпетентностью, следует отметить, что в сообществе терапевтов и кардиологов существует недоверие к ИКД-терапии в целом, и особенно как к средству первичной профилактики

ВСС. Данное отношение сформировано под влиянием как субъективных, так и объективных причин. К объективным причинам можно отнести несовершенство существующих показаний к ИКД-терапии, проблему плохой переносимости электрических разрядов и всегда присутствующую вероятность возникновения хирургических и нехирургических осложнений.

Очевидно, что основной проблемой было и остается несовершенство показаний и критериев, используемых для первичной профилактики ВСС. Устройства, имплантированные по показаниям первичной профилактики ВСС, срабатывают у относительно небольшого числа пациентов при достаточно длительных сроках наблюдения. Так, от 30 до 65% пациентов могут не иметь ни одного срабатывания устройства в течение всего срока службы устройства (5–8 лет) [31, 32], поскольку у данных пациентов отсутствуют угрожающие жизни аритмические эпизоды. Естественно, возникает вопрос об обоснованности имплантации ИКД и затрат на лечение. Очень остро встает вопрос, надо ли производить замену устройства после истечения его срока службы, если у пациента не отмечалось ни одного срабатывания ИКД, хотя известные показания к ИКД-терапии продолжают присутствовать [33]. Сторонники метода предлагают относиться к ИКД-терапии как к страховочному методу, сравнивая ее с ремнями безопасности в автомобилях и системами пожаротушения в зданиях. Противники метода утверждают, что стоимость «страховки» слишком дорогая; кроме того, всегда имеется вероятность осложнений, связанных с операцией и с работой устройства, что нельзя не учитывать, принимая решение об имплантации устройства. Существует и другая сторона проблемы, когда в ряде случаев у пациентов с диагностированными заболеваниями сердца в отсутствие показаний к ИКД-терапии может развиться угрожающая жизни аритмия, результатом которой будет ВСС. Данная ситуация усугубляет недоверие к показаниям и подтверждает их несовершенство. Перечисленное демонстрирует, что проблема упирается в возможность точного прогнозирования ВОС/ВСС на современном этапе.

### Перспективы в развитии концепции профилактики ВСС с помощью ИКД

Очевидно, что современная концепция первичной профилактики ВСС, основанная на выраженности ХСН и дисфункции ЛЖ как прогностически значимых факторов в плане развития ВОС/ВСС, несовершенна и не соответствует современному уровню медицины и требованиям медицинского сообщества. Данная концепция используется лишь потому, что пока еще не сформирована другая, более эффек-

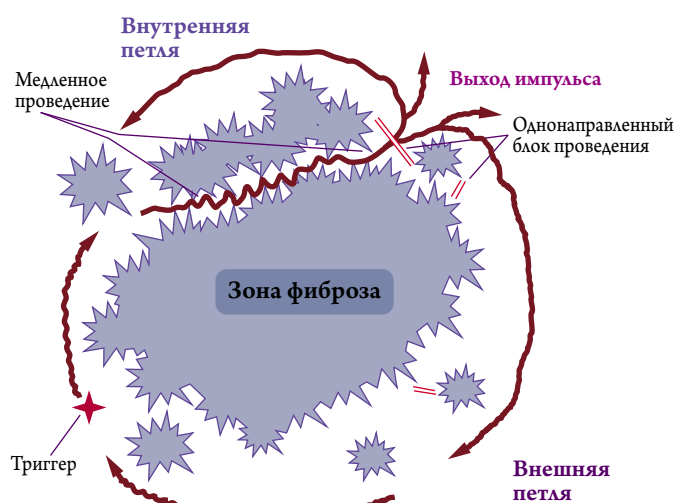


Рис. 3. Механизм аритмогенеза в зоне фиброза.

тивная. Работы последних лет [34–36] показывают, что процесс аритмогенеза в миокарде зависит не только и не столько от выраженности миокардиальной дисфункции, сколько от распространенности соединительной ткани – фиброза вследствие патологических процессов, связанных как с гибелью кардиомиоцитов (заместительный фиброз), так и с увеличением межклеточного пространства (реактивный фиброз), вследствие перегрузки объемом, ишемии и других процессов. В свою очередь, аритмогенная готовность миокарда зависит не только от выраженности фиброза, но и от его вида или формы. В современных исследованиях [37, 38] представлены 3 его типа в зависимости от степени их проаритмического эффекта. Первые 2 – компактный (рубец имеет четкие границы) и диффузный (равномерно распространенный в миокарде) варианты фиброза, безусловно, влияют на проведение импульсов в миокарде и могут обуславливать развитие аритмии, однако являются менее аритмогенными, чем третий вариант фиброза – пятнистый (щелевидный), или интерстициальный, при котором вкрапления коллагеновых волокон в миокард создают условия для вращения импульса и образования аритмических фокусов с механизмом повторного входа – *re-entry* (рис. 3). Коллагеновые волокна образуют препятствия на пути движения импульса. Поврежденные миокардиальные волокна образуют зоны замедленного проведения, что приводит к гетерогенности проведения и способствует вращению импульса вокруг зон фиброза, формируя механизм повторного входа (*re-entry*) импульса. Под триггером в данном случае следует понимать любую эктопическую активность, которая будет приводить к запуску тахикардии. О существовании подобных механизмов было известно и ранее [39]. Наиболее известным примером является постин-



**Таблица 2.** Прогностическая ценность позднего накопления гадолиния при МРТ-исследовании сердца в плане развития угрожающих жизни желудочковых тахикардий, по результатам 5 мета-анализов

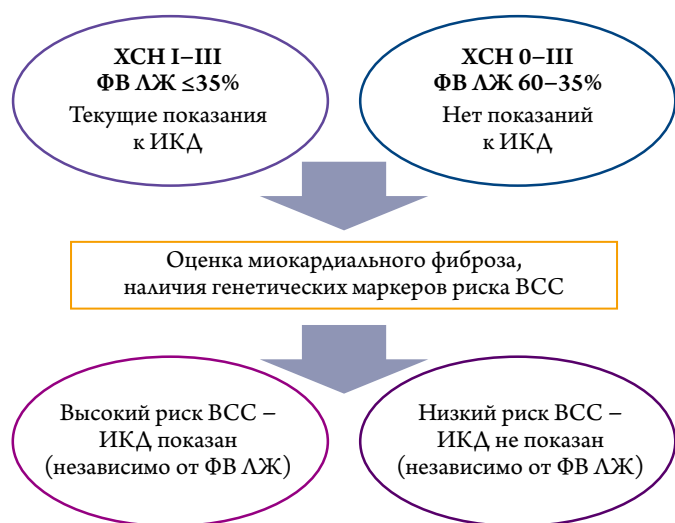
| Мета-анализ                | Число исследований в мета-анализе | Число пациентов | Патология | Польза от МРТ-Г, ОШ (95% ДИ) | Р        |
|----------------------------|-----------------------------------|-----------------|-----------|------------------------------|----------|
| Green J.J. и соавт. [40]   | 4                                 | 1063            | ГКМП      | 2,39 (0,87; 6,58)            | 0,091    |
| Kuruvilla S. и соавт. [41] | 7                                 | 1194            | НКМП      | 5,32 (3,47; 8,2)             | <0,00001 |
| Di Marco A. и соавт. [42]  | 29                                | 2948            | НКМП      | 4,3 (3,3; 5,8)               | <0,001   |
| Disertori M. и соавт. [43] | 19                                | 2850            | ИКМП/НКМП | 5,62 (4,2; 7,51)             | <0,00001 |
| Weng Z. и соавт. [44]      | 5                                 | 2993            | ГКМП      | 3,41 (1,97; 5,94)            | <0,001   |

ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия; НКМП – неишемическая кардиомиопатия; ИКМП – ишемическая кардиомиопатия; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал. МРТ-Г – магнитно-резонансная томография с контрастным усилением гадолинием, МРТ – магнитно-резонансная томография.

фарктная ЖТ, при которой условия для вращения импульса создаются в пограничной с рубцом зоне, где коллагеновые волокна вкраплены в жизнеспособный миокард. Однако важным достижением современности является возможность диагностировать подобный аритмогенный вариант фиброза еще до возникновения аритмического эпизода, который во многих случаях может оказаться фатальным. Предлагаются различные методы диагностики и визуализации миокардиального фиброза, среди которых лидирует магнитно-резонансная томография с контрастным усилением гадолинием (МРТ-Г). Ряд исследований и мета-анализов [40–44] (табл. 2) показывают высокую прогностическую ценность метода в возникновении угрожающих жизни желудочковых аритмий. Позднее накопление гадолиния при МРТ-Г при оценке выраженности и распространенности миокардиального фиброза можно рассматривать как высокоинформативный и достоверный метод прогноза развития желудочковых аритмий и ВСС для пациентов с кардиомиопатиями различной этиологии. Большая достоверность и однородность результатов использования метода МРТ-Г была получена у пациентов с ишемической и неишемической кардиомиопатиями. Несколько меньшая достоверность и однородность результатов отмечаются при применении метода у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. Соотнося результаты МРТ-Г с показателями ФВЛЖ, M. Disertori и соавт. [38] показали, что риск ВСС, по данным МРТ-Г, существует не только среди пациентов с ФВЛЖ ≤ 35%, но и среди определенной группы пациентов с ФВЛЖ = 36–50%; тогда как среди лиц с ФВЛЖ ≤ 35% существует группа пациентов с минимальным риском ВСС. Исходя из приведенных данных, можно сделать вывод, что ИКД могут быть полезны для отдельных пациентов с умеренно сниженной функцией ЛЖ и бесполезны у некоторых больных с ФВ ЛЖ ≤ 35%. Упомянутые авторы предлагают использовать данный подход для модификации современных показаний к ИКД при первичной профилактике ВСС.

Значительная часть показаний к первичной профилактике ВСС с помощью ИКД связана с кардиомиопатиями. Современный клинический опыт показывает, что понятия/диагнозы «неишемическая кардиомиопатия» (НКМП) и «дилатационная кардиомиопатия» (ДКМП) характеризуются выраженной неоднородностью патологического процесса и клинического течения заболеваний. Неслучайно предложен термин «синдром ДКМП», подразумевающий возможность существования нескольких клинических форм, объединенных данным понятием. Этот факт не может не учитываться при оценке риска ВСС. Очевидно, что существуют определенные формы ДКМП, когда риск ВСС появляется задолго до симптомов ХСН и дилатации полостей сердца, а в некоторых случаях кардиомиопатия может манифестировать аритмическим эпизодом [45]. Поэтому сейчас, когда стали выделять некоторые формы НКМП/ДКМП, предлагается применять ИКД-терапию, руководствуясь и клинико-нозологическим подходом, чтобы профилактика ВСС, в первую очередь, осуществлялась у пациентов с наиболее аритмогенными формами кардиомиопатий, даже при сохранной или умеренно сниженной функции ЛЖ [45, 46]. Использование показаний к ИКД, основанных на критериях выраженности ХСН (II–III ФК по NYHA и ФВ ЛЖ ≤ 35%), для первичной профилактики ВСС у больных с кардиомиопатиями малоэффективно и зачастую компрометирует метод, как это произошло в исследовании DANISH [47], в котором применение ИКД не привело к достоверному снижению сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин у больных НКМП.

Другим направлением, которое существенно влияет на прогнозируемость ВСС, а значит и на показания к ИКД, является генетика. Можно говорить о весомых доказательствах того, что для определенной категории пациентов риск ВСС детерминирован генетически [48]. Трудно представить, но для подобных лиц риск развития ФЖ/ЖТ в острый период инфаркта миокарда будет связан не только с особен-



**Рис. 4. Возможные изменения показаний к применению ИКД в первичной профилактике ВСС на основе внедрения методов оценки миокардиального фиброза и генетических маркеров риска ВСС.**

ХСН – хроническая сердечная недостаточность;  
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка;  
ИКД – имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы; ВСС – внезапная сердечная смерть.

ностями поражения миокарда, но и с их генетической предрасположенностью к аритмиям [49]. Пока данной информации недостаточно для практического применения, но работы в этом направлении активно ведутся. В настоящее время в перечне показаний к ИКД содержатся два пункта, в которых есть генетические критерии. В первом случае речь идет о ДКМП: «У пациентов с ДКМП и подтвержденной патогенной мутацией LMNA при наличии клинических факторов риска следует рассмотреть возможность применения ИКД-терапии» (класс IIa, уровень доказанности B). Во втором случае – о синдроме удлиненного интервала QT: «Можно рассмотреть вопрос о применении ИКД в дополнение к терапии β-адреноблокаторами при бессимптомном носительстве патологической мутации KCNH2 или SCN5A и QTc >500 мс» (класс IIb, уровень доказанности C) [23–26]. Очевидно, что данные показания – «первые ласточки» в практическом применении результатов множества современных исследований [50–53], целью которых является определение генетических маркеров высокого риска ВСС. Более широкое применение их на практике позволит существенно модернизировать существующие показания к ИКД-терапии.

Таким образом, комбинация оценки миокардиального фиброза и наличия генетических маркеров позволит более точно оценить риск развития ВСС и более адресно использовать средства профилактики ВСС, и в том числе ИКД (рис. 4).

## Заключение

Первая декада XXI века была ознаменована становлением и продвижением первичной профилактики внезапной сердечной смерти с помощью терапии, основанной на применении имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов, вследствие чего в экономически развитых странах имплантируется огромное количество кардиовертеров-дефибрилляторов, суммарно исчисляемое тремя-четырьмя сотнями тысяч устройств ежегодно. В России метод получил меньшее распространение, однако благодаря федеральным квотам в последние годы имплантируется около 2,5 тыс. подобных устройств в год. По показаниям первичной профилактики внезапной сердечной смерти в нашей стране в основном имплантируются устройства для ресинхронизирующей терапии, которые сделаны на базе имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов и обладают всеми их функциями, но кроме профилактики внезапной сердечной смерти осуществляют лечение хронической сердечной недостаточности, улучшая качество жизни пациентов и увеличивая продолжительность их жизни. Накопленный за эти годы мировой опыт применения терапии с использованием имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов в первичной профилактике внезапной сердечной смерти и основанной на критериях выраженности хронической сердечной недостаточности и дисфункции левого желудочка, показывает недостаточную фокусность применения метода, поскольку у отдельных пациентов с имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором необходимость в имплантации данных устройств сомнительна, а у отдельных пациентов, не попадающих под современные показания к имплантации кардиовертера-дефибриллятора, прослеживается очевидная потребность в данных устройствах. Проявилась осознанная необходимость более адресного применения метода, которое должно быть основано на более точной оценке риска внезапной сердечной смерти. Целесообразность применения терапии с применением имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов прежде всего обусловлена выраженностью риска внезапной сердечной смерти. На фоне риска смерти от всех причин риск внезапной сердечной смерти должен доминировать, и лишь в этом случае имплантация кардиовертера-дефибриллятора будет полезна и эффективна. Кроме того, более адресное применение метода позволит решить проблему финансирования, поскольку уточнение показаний снизит потребность в количестве имплантируемых устройств. Реализация практического применения новых критериев (маркеров, предикторов, факторов) для оценки риска внезапной сердечной смерти, на основе развития методов визуализации и медицинской генетики, позволит в ближайшее время совершить качественный прорыв в решении данной проблемы.

# Information about the author:

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Cardio-Vascular Surgery Department № 2

Neminushchiy Nikolay M. – MD, professor.

E-mail: nic.neminushiy@mail.ru

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Go A. S., Mozaffarian D., Roger V. L. et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2013 Update A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2013;127: e1 – e240. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31828124ad.
- Deo R., Albert C. M. Epidemiology and Genetics of Sudden Cardiac Death. *Circulation* 2012;125 (4):620–637. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.023838.
- Bokeria L. A., Revishvili A. Sh., Neminushchiy N. M. et al. Sudden Cardiac Death. Moscow: GEOTAR-Media 2011;272s. Russian (Бокерия Л. А., Ревিশвили А. Ш., Неминуший Н. М. и др. Внезапная сердечная смерть. Монография: ГЭОТАР-Медиа 2011;272 с.)
- Zheng Z. J., Croft J. B., Giles W. H. et al. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* 2001;104:2158–2163.
- Chugh S. S., Jui J., Gunson K. et al. Current burden of sudden cardiac death: multiple source surveillance versus retrospective death certificate-based review in a large U. S. community. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1268–1275.
- Krahn A. D., Connolly S. J., Roberts R. S. et al. Diminishing proportional risk of sudden death with advancing age: Implications for prevention of sudden death. *Am Heart J* 2004;147:837–840.
- Luu M., Stevenson W. G., Stevenson L. W. et al. Diverse mechanisms of unexpected cardiac arrest in advanced heart failure. *Circulation* 1989;80:1675–1680.
- Bayes de Luna A., Coumel P., Leclercq J. F. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J* 1989;117:151–159.
- Yang K.-C., Kyle J. W., Makielski J. C. et al. Mechanisms of Sudden Cardiac Death: Oxidants and Metabolism. *Circ Res* 2015;116:1937–1955. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304691.
- Gurvich N. L. Cardiac fibrillation and defibrillation. Moscow: Medgiz. 1957;250s. Russian (Гурвич Н. Л. Фибрилляция и дефибриляция сердца. М: Медгиз. 1957;250 с.)
- Monsieurs K. G., Nolan J. P., Bossaert L. L. et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 Section 1. Executive summary. *Resuscitation* 2015;95:1–80. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2015.07.038
- Gurvich N. L., Makarychev V. A. Defibrillation of heart by a two-phase electric pulse. *Kardiologia* 1967;7:109–112. Russian (Гурвич Н. Л., Макарычев В. А. Дефибриляция сердца двухфазным электрическим импульсом. Кардиология 1967;7:109–112).
- Gurvich N. L., Tabak V. Ja., Bogushevich M. S. et al. Defibrillation of the heart by a two-phase impulse in an experiment and clinic. *Kardiologia* 1971;8:126–130. Russian (Гурвич Н. Л., Табак В. Я., Богусевич М. С. и др. Дефибриляция сердца двухфазным импульсом в эксперименте и клинике. Кардиология 1971;8:126–130).
- Negovskij V. A. Instruction on the application of methods for restoring vital functions of patients in terminal states. Moscow: Medgiz. 1959;50 s. Russian (Неговский В. А. Инструкция по применению методов восстановления жизненных функций больных, находящихся в терминальных состояниях. М: Медгиз. 1959;50 с.)
- Mirowski M., Reid P. R., Mower M. M. et al. Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. *N Engl J Med* 1980;303:322.
- The Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators: A comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;337:1576–1584.
- Connolly S. J., Gent M., Roberts R. S. et al.: Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): A randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000;101:1297–1302.
- Kuck K. H., Cappato R., Siebels J., Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: The Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000;102:748–754.
- Moss A. J., Hall W. J., Cannom D. S. et al.: Improved survival with an implantable defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996;335:1933–1940.
- Buxton A. E., Lee K. L., Fisher J. D. et al.: A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999;341:1882–1890.
- Moss A. J., Zareba W., Hall W. J. et al. The Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators: Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877–883.
- Bardy G. H., Lee K. L., Mark D. B. et al. The Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators: Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225–237.
- Priori S. G., Blomstrom-Lundqvist C., Mazzanti A. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2015;36 (41):2793–2867.
- Revishvili A. Sh., Bojtsov S. A., Davtjan K. V. et al. Clinical Guidelines for electrophysiological studies, catheter ablation and use of implantable antiarrhythmic devices. 3rd ed. Moscow: MAKSPress, 2017. 701 s. Russian (Ревিশвили А. Ш., Бойцов С. А., Давтян К. В. и соавт. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. 3-е изд., доп. и перераб. М.: МАКС Пресс, 2017. 701 с.)
- Al-Khatib S. M., Stevenson W. G., Ackerman M. J. et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *J Am Coll Cardiol* 2017; DOI: 10.1016/j.jacc.2017.10.053. <http://www.onlinejacc.org/content/early/2017/10/19/j.jacc.2017.10.053>
- Revishvili A. Sh., Neminushchiy N. M., Golitsyn S. P. et al. All-Russian Clinical Guidelines for the control of the risk of sudden cardiac arrest and sudden cardiac death, prevention and first aid. Moscow: GEOTAR-Media. 2018;256 s. Russian (Ревিশвили А. Ш., Неминуший Н. М., Голицын С. П. и др. Всероссийские клинические рекомендации по контролю над риском внезапной остановки сердца и внезапной сердечной смерти, профилактике и оказанию первой помощи. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2018;256 с.)
- Fomin I. V. Chronic heart failure in the Russian Federation: what do we know today and what should we do? *Russian Cardiological Journal* 2016; (8):7–13. DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13. 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.
- Belenkov Ju. N., Fomin I. V., Mareev V. Ju. et al. The prevalence of chronic heart failure in the European part of the Russian



- Federation is the data of EPOCH-CHF (part 2). *Heart Fail J* 2006;7 (3):3–7. Russian (Беленков Ю.Н., Фомин И.В., Мареев В.Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации данные ЭПОХА–ХСН (часть 2). *Сердечная Недостаточность* 2006;7 (3):3–7).
29. Kaiser D., Tsai V., Heidenreich P.A. et al. Defibrillator implantations for primary prevention in the United States: Inappropriate care or inadequate documentation: Insights from the National Cardiovascular Data ICD Registry. *Heart Rhythm* 2015;12:2086–2093. doi.org/10.1016/j.hrthm. 2015.05.010
  30. Hindricks G., Camm J., Merkely B. et al. The EHRA White Book 2017. The Current Status of Cardiac Electrophysiology in ESC Member Countries. 2017; www.escardio.org/EHRA
  31. Sabbag A., Suleiman M., Laish-Farkash A. et al. Contemporary rates of appropriate shock therapy in patients who receive implantable device therapy in a real-world setting: From the Israeli ICD Registry. *Heart Rhythm* 2015;12:2426–2433. DOI: 10.1016/j.hrthm. 2015.08.020.
  32. Merchant F.M., Jones P., Wehrenberg S. et al. Incidence of Defibrillator Shocks After Elective Generator Exchange Following Uneventful First Battery Life. *J Am Heart Assoc* 2014;3: e001289. DOI: 10.1161/JAHA. 114.001289.
  33. Erkapic D., Sperzel J., Stiller S. et al. Long-term benefit of implantable cardioverter/defibrillator therapy after elective device replacement: results of the INcidence free SURvival after ICD REplacement (INSURE) trial – a prospective multicentre study. *Eur Heart J* 2013;34 (2):130–137. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs177.
  34. Jellis C., Martin J., Narula J., Marwick T.H. Assessment of nonischemic myocardial fibrosis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56 (2):89–97. DOI: 10.1016/j.jacc. 2010.02.047.
  35. Nguyen T.P., Qu. Z., Weiss J.N. Cardiac fibrosis and arrhythmogenesis: the road to repair is paved with perils. *J Mol Cell Cardiol* 2014;70:83–91. DOI: 10.1016/j.yjmcc. 2013.10.018.
  36. Morita N., Mandel W.J., Kobayashi Y., Karagueuzian H.S. Cardiac fibrosis as a determinant of ventricular tachyarrhythmias. *J Arrhythm* 2014; 30 (6):389–394. DOI:10.1016/j.joa. 2013.12.008.
  37. de Jong S., van Veen T.A., van Rijen H. V., de Bakker J. M. Fibrosis and cardiac arrhythmias. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011;57:630–638. DOI: 10.1097/FJC. 0b013e318207a35f.
  38. Disertori M., Masè M., Ravelli F. Myocardial fibrosis predicts ventricular tachyarrhythmias. *Trends in Cardiovasc Med* 2017;27 (5):363–372. doi.org/10.1016/j.tcm. 2017.01.011.
  39. de Bakker J.M., van Capelle F.J., Janse M.J. et al. Slow conduction in the infarcted human heart. Zigzag course of activation. *Circulation* 1993;88 (3):915–926.
  40. Green J.J., Berger J.S., Kramer C.M., Salerno M. Prognostic value of late gadolinium enhancement in clinical outcomes for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol Img* 2012;5:370–377.
  41. Kuruvilla S., Adenaw N., Katwal A.B. et al. Late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance predicts adverse cardiovascular outcomes in nonischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:250–258. DOI:10.1161/CIRCIMAGING. 113.001144.
  42. Di Marco A., Anguerra I., Schmitt M. et al. Late gadolinium enhancement and the risk of ventricular arrhythmias or sudden death in dilated cardiomyopathy: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol HF* 2017;5:28–38. doi.org/10.1016/j.jchf. 2016.09.017
  43. Disertori M., Rigoni M., Pace N. et al. Myocardial fibrosis assessment by LGE is a powerful predictor of ventricular tachyarrhythmias in ischemic and nonischemic LV dysfunction. *J Am Coll Cardiol Img* 2016;9:1046–1055. doi.org/10.1016/j.jcmg. 2016.01.033.
  44. Weng Z., Yao J., Chan R.H. et al. Prognostic value of LGE-CMR in HCM. A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol Img* 2016;9:1392–1402. doi.org/10.1016/j.jcmg. 2016.02.031.
  45. Pinto Y., Elliott P.M., Arbustini E. et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 2016;3:1850–1858. DOI:10.1093/eurheartj/ehv727.
  46. Arbustini E., Disertori M., Narula J. Primary Prevention of Sudden Arrhythmic Death in Dilated Cardiomyopathy. Current Guidelines and Risk Stratification. *J Am Coll Cardiol Heart Failure* 2017;5 (1):39–42. doi.org/10.1016/j.jchf. 2016.11.009.
  47. Kober L., Thune J.J., Nielsen J.C. et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. Danish Study to Assess the Efficacy of ICDs in Patients with Non-ischemic Systolic Heart Failure on Mortality (DANISH). *N Engl J Med* 2016;375:1221–1230.
  48. Bezzina C.R., Lahrouchi N., Priori S.G. et al. Genetics of Sudden Cardiac Death. *Circ Res* 2015;116:1919–1936. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA. 116.304030.
  49. Dekker L.R. C., Bezzina C.R., Henriques J.P. S. et al. Familial Sudden Death Is an Important Risk Factor for Primary Ventricular Fibrillation. A Case-Control Study in Acute Myocardial Infarction Patients. *Circulation* 2006;114:1140–1145.
  50. Bezzina C. R., Pazoki R., Bardai A. et al. Genome – wide association study identifies a susceptibility locus at 21q21 for ventricular fibrillation in acute myocardial infarction. *Nat Genet* 2010;42:688–691.
  51. Arking D.E., Junttila M.J., Goyette P. et al. Identification of a sudden cardiac death susceptibility locus at 2q24.2 through genome – wide association in European ancestry individuals. *PLoS Genet*. 2011;7 (6):e1002158. DOI: 10.1371/journal.pgen. 1002158.
  52. Marsman R. F., Tan H. L., Bezzina C. R. Genetics of sudden cardiac death caused by ventricular arrhythmias. *Nat Rev Cardiol* 2014;11 (2):96–111. DOI: 10.1038/nrcardio. 2013.186.
  53. Mellor G., Laksman Z.W. M., Tadros R. et al. Genetic Testing in the Evaluation of Unexplained Cardiac Arrest From the CASPER (Cardiac Arrest Survivors With Preserved Ejection Fraction Registry). *Circ Cardiovasc Genet* 2017;10: e001686. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS. 116.001686.

Поступила 05.04.18 (Received 05.04.18)

Гогниева Д. Г.<sup>1</sup>, Сыркин А. А.<sup>1</sup>, Василевский Ю. В.<sup>1,2,3</sup>, Симаков С. С.<sup>1,2,3</sup>, Мелерзанов А. В.<sup>3,4</sup>, Fuyou Liang<sup>4</sup>, Ломоносова А. А.<sup>1</sup>, Быкова А. А.<sup>1</sup>, Ел Манаа Х. Э.<sup>1</sup>, Копылов Ф. Ю.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБУН «Институт вычислительной математики» РАН, Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт» (государственный университет), Долгопрудный, Московская область, Россия

<sup>4</sup> Шанхайский университет транспорта, Шанхай, Китай

## НЕИНВАЗИВНАЯ ОЦЕНКА ФРАКЦИОННОГО РЕЗЕРВА КРОНАРНОГО КРОВОТОКА С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДИКИ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Ключевые слова: неинвазивная оценка, фракционный резерв кровотока, математическое моделирование коронарного кровотока.

Ссылка для цитирования: Гогниева Д. Г., Сыркин А. А., Василевский Ю. В., Симаков С. С., Мелерзанов А. В., Fuyou Liang, Ломоносова А. А., Быкова А. А., Ел Манаа Х. Э., Копылов Ф. Ю. Неинвазивная оценка фракционного резерва коронарного кровотока с применением методики математического моделирования у пациентов с ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2018;58(12):85–92.

### РЕЗЮМЕ

В настоящее время инвазивное измерение фракционного резерва кровотока (ФРК) является одной из основных методик, применяемых для выявления индуцированной ишемии миокарда. Специфичность инвазивного ФРК  $<0,75$  составляет 100%, а чувствительность ФРК  $>0,80$  – более 90%. Современные достижения в вычислительной гидродинамике и компьютерном моделировании позволяют рассчитать ФРК неинвазивно на основании данных компьютерной томографии – ангиографии коронарных артерий, выполненной по стандартному протоколу, в покое, без увеличения лучевой нагрузки, изменения протокола исследования и применения сосудорасширяющих препаратов. В обзоре рассматриваются результаты рандомизированных многоцентровых исследований DISCOVER, NXT, DEFACITO и PLATFORM, а также перспективная методика неинвазивной оценки ФРК, разработанная специалистами ФГБУН «Института вычислительной математики» Российской академии наук совместно со специалистами ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России.

Gognieva D. G.<sup>1</sup>, Syrkin A. L.<sup>1</sup>, Vassilevski Yu. V.<sup>1,2,3</sup>, Simakov S. S.<sup>1,2,3</sup>, Melerzanov A. V.<sup>3,4</sup>, Fuyou Liang<sup>4</sup>, Lomonosova A. A.<sup>1</sup>, Bykova A. A.<sup>1</sup>, El Manaa H. E.<sup>1</sup>, Kopylov Ph. Yu.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Institute of Numerical Mathematics, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Russia

<sup>4</sup> Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, China

## NONINVASIVE ASSESSMENT OF FRACTIONAL FLOW RESERVE USING MATHEMATICAL MODELING OF CORONARY FLOW

Keywords: fractional flow reserve; coronary flow mathematical modeling.

For citation: Gognieva D. G., Syrkin A. L., Vassilevski Yu. V., Simakov S. S., Melerzanov A. V., Fuyou Liang, Lomonosova A. A., Bykova A. A., El Manaa H. E., Kopylov Ph. Yu. Noninvasive Assessment of Fractional Flow Reserve Using Mathematical Modeling of Coronary Flow. Kardiologiia. 2018;58(12):85–92.

### SUMMARY

Nowadays an invasive evaluation of fractional flow reserve (FFR) is one of the main methods used for detecting lesions that cause ischemia. Invasively obtained FFR  $<0.75$  has the specificity of 100%, and FFR  $>0.80$  has the sensitivity  $>90\%$ . Recent achievements in computational fluid dynamics and computer simulations allow noninvasive assessment of FFR using data obtained by CT angiography performed according to standard protocol at rest without additional radiation, modification of image acquisition protocols, or added medications for vasodilatation. The present review covers the results of the DISCOVER, the NXT, the DEFACITO

and the PLATFORM randomized multicenter studies as well as the prospects of using a noninvasive method for measuring FFR developed by specialists of the Institute of Numerical Mathematics in collaboration with specialists of the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University.

**В** настоящее время инвазивная коронарография (КГ) продолжает оставаться «золотым стандартом» в диагностике ишемической болезни сердца (ИБС). Однако данная методика позволяет оценивать гемодинамическую значимость атеросклеротического поражения лишь с анатомической точки зрения, нередко «на глаз», а результат исследования зачастую зависит от квалификации и опыта специалиста ангиографической лаборатории.

Недавно проведенные крупные исследования с применением методики функциональной оценки коронарного кровотока посредством измерения фракционного резерва кровотока (ФРК) FAME I, FAME II, DEFER показали невысокую корреляцию между ангиографической и физиологической тяжестью стенозов коронарных артерий (КА). В связи с этим применение только анатомического подхода может приводить к принятию неправильных клинических решений, увеличению частоты чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) у пациентов с ангиографически значимыми стенозами, не вызывающими ишемию миокарда, что отрицательно влияет на клинический исход и увеличивает материальные затраты [1–5].

Согласно действующим рекомендациям по реваскуляризации миокарда, именно наличие индуцируемой ишемии должно быть определяющим при принятии решения о необходимости реваскуляризации.

Европейское общество кардиологов рекомендует выполнять измерение ФРК для определения значимости пограничных стенозов КА от 50 до 90%, в случае если неинвазивные функциональные пробы не проводились, или полученной при них информации недостаточно (класс I, уровень доказательности A) [6].

Американская ассоциация сердца рекомендует определение ФРК у всех пациентов с хронической формой ИБС (класс II, уровень доказательности A) [7].

В целом для верификации ишемии более широко применяются неинвазивные стресс-тесты – электрокардиографические пробы с физической нагрузкой, стресс-эхокардиография (стресс-ЭхоКГ), скintiграфия миокарда [6].

Ниже приведены данные, отражающие чувствительность и специфичность описанных методик: электрокардиографическая проба с физической нагрузкой: чувствительность 68%, специфичность 70% (трудно интерпретировать у пациентов с исходными изменениями электрокардиограммы; у пациентов, не способных достичь максимальной нагрузки, – малоинформативна; не позволяет точно оценить объем ишемии миокарда и точную локализацию стеноза, определяющего клиническую симптоматику;

прогностическая ценность пробы зависит от априорной вероятности заболевания) [8]; стресс-ЭхоКГ: чувствительность 75–87%, специфичность 74–80% (оценка изображений носит субъективный характер и в значительной степени зависит от квалификации и опыта специалиста; не позволяет оценить точную локализацию стеноза, определяющего клиническую симптоматику; при многососудистом поражении чувствительность методики возрастает) [8]; скintiграфия миокарда: чувствительность 90%, специфичность 74% (при многососудистом и многоуровневом поражении могут возникать трудности в интерпретации результатов, так как ишемия, вызванная стенозом более крупной артерии, может маскировать ишемию, вызванную поражением других КА, а при многоуровневом поражении невозможно судить о гемодинамической значимости каждого из стенозов в отдельности) [8].

Выбор конкретного метода на практике в большей степени зависит от материально-технической базы лечебно-профилактического учреждения и предпочтений лечащего врача [6].

### **Фракционный резерв коронарного кровотока**

«Золотым стандартом» оценки физиологической значимости стеноза КА является определение ФРК.

ФРК – это отношение максимально достижимого кровотока в участке миокарда при наличии стеноза в его питающей КА к нормальному максимально достижимому кровотоку в том же участке в гипотетической ситуации нормального тока крови по этой же артерии [1].

Данный показатель в норме равен 1, не зависит от кровотока в покое или изменения гемодинамических показателей, учитывает степень перфузии и наличие коллатералей, имеет четкий порог определения гемодинамической значимости стеноза – 0,75–0,80.

Специфичность для выявления индуцированной ишемии ФРК <0,75 составляет 100%, а чувствительность ФРК >0,80 – более 90%.

Исследование является инвазивным, выполняется в рентгеноперационной одномоментно с диагностической КГ с помощью проводника с датчиком давления на конце на высоте максимальной гиперемии. Эпикардальная гиперемия достигается введением изосорбида динитрата болюсно, для достижения микрососудистой гиперемии применяется аденозин, аденозин 5'-трифосфат (АТФ), папаверин [1]. Показатель рассчитывается по формуле:  $ФРК = P_d / P_a$  (рис. 1).

Данная методика имеет достаточно высокий уровень доказательности и широко применяется за рубежом.



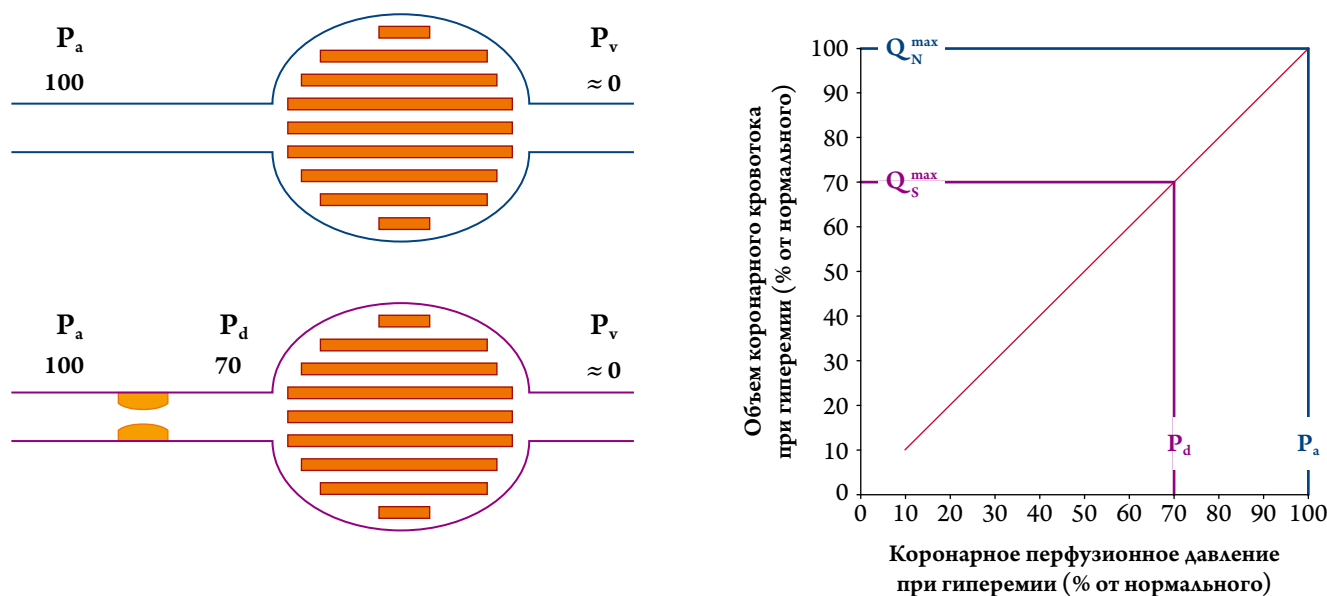


Рис. 1. Концепция инвазивного измерения фракционного резерва кровотока.

$P_a$  – аортальное давление;  $P_d$  – давление дистальнее стеноза;  $P_v$  – венозное давление;  
 $Q_N^{\max}$  – максимальный кровоток в норме;  $Q_s^{\max}$  – максимальный кровоток при наличии стеноза.

В России ее применение ограничено крупными клинико-диагностическими центрами, что, по всей видимости, связано с высокой стоимостью исследования.

### Неинвазивная оценка фракционного резерва коронарного кровотока

Современные достижения в вычислительной гидродинамике и компьютерном моделировании позволяют рассчитать ФРК неинвазивно (ФРКкт) на основании данных компьютерной томографии-ангиографии (КТ-АГ), выполненной по стандартному протоколу, в покое, без увеличения лучевой нагрузки, модификации протокола исследования и применения различных вазодилатирующих препаратов.

Кроме того, в отличие от большинства неинвазивных методик, направленных на выявление индуцированной ишемии, ФРКкт имеет достаточно хорошую воспроизводимость [9].

Математическая модель, с помощью которой выполняется компьютерное моделирование, основана на усредненных по поперечному сечению уравнениях Навье–Стокса, описывающих движение вязкой несжимаемой жидкости по сети трубок. При этом учитывается движение стенок трубок из-за их эластичности. При использовании модели кровообращения для коронарного русла дополнительно учитывается воздействие миокарда на стенки сосудов. На входе в сеть (корень аорты) ставятся граничные условия в виде зависимости объемного кровотока от времени, соответствующей сердечному выбросу [10–12]. Поскольку данные о сердечном выбросе не всегда точны или доступны, предложено проведение серии вычислительных экспериментов при одина-

ковой форме временной зависимости объемного кровотока, но при различной частоте сердечных сокращений (масштабирование по оси времени) и различных пиковых значениях временной зависимости (масштабирование по оси объемного кровотока) [13]. Это позволяет проводить расширенный вычислительный анализ ФРК в условиях физической нагрузки или стресса, что недоступно в клинических условиях. На выходе из венозной части сети устанавливаются условия постоянного давления. В областях артериовенозных соединений задается гидродинамическое сопротивление, обеспечивающее физиологически корректный артериовенозный градиент давления. Эластичность сосудов задается на основе данных пациента (возраст, употребление табака и алкоголя, тренированность и т. п.). Структура сосудистого русла воспроизводится с помощью оригинального алгоритма обработки данных КТ.

Более подробно с техническими особенностями построения модели можно ознакомиться в литературе [10–12].

### Анализ данных литературы

Несмотря на то что ФРКкт является относительно новой методикой, уже есть достаточная доказательная база ее высокой диагностической эффективности.

DISCOVER–FLOW (Diagnosis of Ischemia – Causing Coronary Stenoses by Noninvasive Fractional Flow Reserve Computed from Coronary Computed Tomographic Angiograms) стало первым многоцентровым проспективным рандомизированным исследованием, направленным на определение диагностической значимости методики ФРКкт в сравнении с инвазив-

ным измерением ФРК у пациентов с предполагаемой либо подтвержденной ИБС [14].

С октября 2009 г. по январь 2011 г. в исследование были включены 103 пациента с клиникой стабильной стенокардии, с возможной либо подтвержденной ИБС. Всем пациентам были выполнены КТ-АГ, инвазивная КГ и инвазивное определение ФРК.

В исследование включали пациентов старше 18 лет, имеющих стеноз крупных КА (диаметром более 2 мм) более 50%, по данным КТ-АГ. Исключали пациентов со следующими признаками: индивидуальная неспособность подписать информированное согласие, экстракардиальная патология с предполагаемой продолжительностью жизни менее 2 лет, беременность, аллергия на йод-содержащие контрастные вещества, уровень креатинина в сыворотке крови  $\geq 1,7$  мг/дл (150 мкмоль/л), клинически значимая аритмия, ЧСС  $\geq 100$  уд/мин, систолическое артериальное давление  $\leq 90$  мм рт. ст., противопоказания к применению  $\beta$ -адреноблокаторов, нитроглицерина или аденозина, перенесенная операция аортокоронарного шунтирования (АКШ), стенокардия IV функционального класса, данные КТ-АГ, не поддающиеся анализу.

После получения данных КТ-АГ независимая лаборатория проводила слепой анализ, в результате которого по диаметру просвета пораженных КА были выделены следующие группы: без поражения 0, с незначимым 1–49%, умеренным 50–69% и выраженным поражением  $>70\%$ . Анатомически значимыми считались стенозы диаметром  $\geq 50\%$ .

Диагностическую КГ с инвазивным измерением ФРК выполняли по стандартному протоколу. Максимальная гиперемия при измерении ФРК достигалась при внутривенном ( $n=90$ ) или интракоронарном ( $n=13$ ) введении аденозина. Выполняли запись положения дистального датчика давления, чтобы в дальнейшем измерять ФРК из той же локализации. Физиологически значимыми принимали стенозы с индексом ФРК  $\leq 0,80$ .

Окончательный анализ и построение трехмерной компьютерной модели коронарного кровотока с вычислением ФРК производили специалисты независимой лаборатории, не участвовавшие в выполнении КТ-АГ, КГ и определении ФРК.

В 6 случаях измерение ФРК не было выполнено в связи с окклюзией исследуемого сосуда (стеноз 99%); из 159 сосудов, на которых исследование было выполнено, 7 не имели поражений (0), 20 имели поражения от 1 до 25%, 18 – от 26 до 50%, 47 – от 50 до 69% и 67 – от 70 до 98%.

При анализе данных по пациентам диагностическая значимость ФРК<sub>кт</sub> с точки зрения диагностики стенозов КА, способных вызывать ишемию, превышала показатели КТ-АГ: точность – 87% против 61%; чувствительность – 93% против 94%; специфичность – 82% против 25%; прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) – 85% против 58%, прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) – 91% против 80% соответственно (табл. 1).

При анализе данных по сосудам диагностическая значимость ФРК<sub>кт</sub> тоже превышала показатели КТ-АГ: точность – 84% против 59%; чувствительность – 88% против 91%; специфичность – 82% против 40%; ПЦПР – 74% против 47%, ПЦОР – 92% против 89% соответственно (см. табл. 1).

Кроме того, была выявлена статистически значимая корреляция между значениями ФРК<sub>кт</sub> и инвазивным ФРК в анализе как по пациентам, так и по сосудам ( $r=0,0717$ ;  $p<0,0001$  и  $r=0,678$ ;  $p>0,0001$ ).

Следует отметить, что в группе пациентов с пограничными стенозами 50–69% (всего 47 сосудов), верифицированными посредством КТ-АГ, лишь в 25,5% случаев подтвердилось наличие ишемии по данным инвазивного ФРК. В этой группе ФРК<sub>кт</sub> показал существенное увеличение точности, чувствительности, специфичности, ПЦПР и ПЦОР: 83%, 66,7%, 88,6%, 66,7% и 88,6% соответственно [9, 15].

Результаты анализа данных исследования DISCOVER в подгруппе из 60 пациентов (58% от общего числа) со стенозами от 40 до 69%, выявленными при КГ, были сопоставимы с результатами основного исследования в сравнении с КТ-АГ ФРК<sub>кт</sub> и показали преимущественный рост специфичности и ПЦПР. Кроме того, была выявлена статистически значимая корреляция значений ФРК<sub>кт</sub> и инвазивного ФРК ( $r=0,60$ ;  $p<0,001$ ). Следует отметить, что и ФРК<sub>кт</sub>, и инвазивный ФРК показали низкую корреляцию с данными о тяжести стенозов, полу-

**Таблица 1. Результаты исследования DISCOVER**

| Показатель                    | Точность, % | Чувствительность, % | Специфичность, % | ПЦПР, %    | ПЦОР, %    |
|-------------------------------|-------------|---------------------|------------------|------------|------------|
| <b>По сосудам (n=159)</b>     |             |                     |                  |            |            |
| ФРК <sub>кт</sub> $\leq 0,80$ | 84 (78–90)  | 88 (77–95)          | 82 (73–89)       | 74 (62–84) | 92 (85–97) |
| Стеноз по КТ-АГ $>50\%$       | 59 (50–66)  | 91 (81–97)          | 40 (30–50)       | 47 (37–56) | 89 (76–96) |
| <b>По пациентам (n=103)</b>   |             |                     |                  |            |            |
| ФРК <sub>кт</sub> $\leq 0,80$ | 87 (79–93)  | 93 (82–98)          | 82 (68–91)       | 85 (73–93) | 91 (78–98) |
| Стеноз по КТ-АГ $>50\%$       | 61 (51–71)  | 94 (85–99)          | 25 (13–39)       | 58 (47–68) | 80 (52–96) |

Здесь и в табл. 2, 3: ФРК<sub>кт</sub> – неинвазивное определение фракционного резерва кровотока по данным компьютерной томографии-ангиографии коронарных артерий; КТ-АГ – компьютерная томография-ангиография; ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата; ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата.

ченными посредством КГ ( $r = -0,38$ ;  $p < 0,0003$  и  $r = -0,43$ ;  $p < 0,0003$  соответственно) [16].

Основным выводом исследования стало то, что определение ФРКкт может применяться для выявления пациентов без гемодинамически значимых стенозов по данным общепринятых визуализирующих методик, но имеющих ишемию миокарда.

Нельзя не упомянуть также исследование J. K. Min и соавт.: Effect of image quality on diagnostic accuracy of noninvasive fractional flow reserve: results from the DISCOVER – FLOW study. Оно показало, что независимо от качества изображений, полученных при КТ-АГ, диагностическая значимость ФРКкт превосходила таковую при КТ-АГ [17]. Так, для изображений отличного и хорошего качества (по шкале Лайкерта 3–4 балла) чувствительность, специфичность, точность, отношение правдоподобия для положительного и отрицательного результатов диагностического исследования составили 85,2; 85,7 и 85,5%, 5,96 и 0,17 для ФРКкт и 92,6; 28,6 и 60%, 1,30 и 0,26 соответственно для стенозов  $\geq 50\%$  по данным КТ-АГ. Для удовлетворительных и плохих изображений (по шкале Лайкерта 0–2 балла) для ФРКкт те же показатели составили 92,6; 81 и 87,5%, 4,87 и 0,09, для КТ-АГ – 96,3; 23,8 и 64,4%, 1,26 и 0,16 соответственно.

Площадь под ROC-кривой для ФРКкт была значительно больше, чем для КТ-АГ. Так, для подгруппы с оценкой по шкале Лайкерта 3–4 балла она составила 0,912 против 0,707 ( $p = 0,0005$ ), менее 4 – 0,935 против 0,698 ( $p < 0,0001$ ) и от 0 до 2 баллов – 0,930 против 0,734 ( $p = 0,0364$ ). Более того, для изображений с артефактами, связанными с движением, кальцификацией, шумами и слабостью сигнала, площадь под ROC-кривой для ФРКкт значительно превышала таковую для КТ-АГ – 0,986 против 0,792 ( $p = 0,0087$ ) для артефактов движения, 0,900 против 0,700 ( $p = 0,0156$ ) для артефактов, связанных с кальцием, и 0,900 против 0,725 ( $p = 0,0076$ ) для артефактов, связанных со слабостью сигнала и шумами [17].

В многоцентровое исследование DEFACTO (DEtermination of Fractional flow reserve from Anatomic Computed TOMographic angiography) с октября 2010 г. по октябрь 2011 г. были включены 252 пациента с клиникой стабильной стенокардии и возможной либо подтвержденной ИБС [18]. Всем пациентам были выполнены КТ-АГ, инвазивная КГ и инвазивное определение ФРК. В качестве референсного стандарта, как и в исследовании DISCOVER, использовались значения ФРК, измерен-

ные инвазивно. Ишемия считалась доказанной при ФРК и ФРКкт 0,80 и менее, с анатомической точки зрения значимыми было принято считать стенозы 50% и более, диагностированные по КТ-АГ или КГ.

В исследование не включали пациентов, перенесших АКШ, имеющих стентированные КА с предполагаемым рестенозом внутри стента, с непереносимостью аденозина, предполагаемым или доказанным острым коронарным синдромом (ОКС), врожденными заболеваниями сердца, предшествующей имплантацией электрокардиостимулятора или кардиовертера-дефибриллятора, перенесших протезирование клапанов сердца, имеющих клинически значимые аритмии, с уровнем креатинина в плазме крови более 1,5 мг/дл (130 мкмоль/л), имеющих аллергию на йодсодержащие контрастные вещества, а также беременных, пациентов с индексом массы тела более 35 кг/м<sup>2</sup>.

Как и в исследовании DISCOVER, при анализе данных по подгруппам пациентов выявлена высокая диагностическая значимость ФРКкт с точки зрения диагностики стенозов КА, способных вызывать ишемию, в сравнении с КТ-АГ: точность – 73% против 64%; чувствительность – 90% против 84%; специфичность – 54% против 42%; ПЦПР – 67% против 61%, ПЦОР – 84% против 72% соответственно (табл. 2).

За первичную конечную точку исследования была принята диагностическая точность ФРКкт в сочетании с КТ-АГ (как метод выявления ишемии) в сравнении с инвазивно измеренным ФРК в качестве референсного стандарта.

Как указывалось выше, диагностическая точность для ФРКкт составила 73% (при 95% доверительном интервале – ДИ от 67 до 78%), что не достигает предварительно определенной конечной точки. Несмотря на то что конечная точка достигнута не была, исследование все же демонстрирует преимущество ФРКкт в выявлении поражений, вызывающих ишемию (для КТ-АГ в отдельности диагностическая точность составила 64% при 95% ДИ 58–70). При сравнении ФРКкт и КТ-АГ (стенозы 50% и более) первый демонстрирует большую разрешающую способность – площадь под ROC-кривой 0,81 (95% ДИ 0,75–0,86) против 0,68 (95% ДИ 0,62–0,74), разница 0,13 (95% ДИ 0,06–0,20;  $p < 0,001$ ).

Следует отметить, что при анализе данных пациентов с пограничными стенозами от 30 до 70% диагностическая точность, чувствительность, ПЦОР и ПЦПР были выше

**Таблица 2. Результаты исследования DEFACTO**

| Показатель                    | Точность, % | Чувствительность, % | Специфичность, % | ПЦПР, %    | ПЦОР, %    |
|-------------------------------|-------------|---------------------|------------------|------------|------------|
| <b>По пациентам (n=252)</b>   |             |                     |                  |            |            |
| ФРК <sub>кт</sub> $\leq 0,80$ | 73 (67–78)  | 90 (84–95)          | 54 (46–83)       | 67 (60–74) | 84 (74–90) |
| Стеноз по КТ-АГ $> 50\%$      | 64 (58–70)  | 84 (77–90)          | 42 (34–51)       | 61 (53–67) | 72 (61–81) |



для ФРК<sub>кт</sub> в сравнении с КТ-АГ: 71% против 57%, 82% против 37%, 54% против 34%, 88% против 68% соответственно, специфичность была схожей – 66% для обоих исследований [15, 17, 18].

В проспективном многоцентровом исследовании NXT (The Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps) оценивали диагностическую значимость ФРК<sub>кт</sub> в сравнении с инвазивным ФРК в качестве референсного стандарта [19]. В этом исследовании впервые было использовано обновленное программное обеспечение для построения 3D-модели коронарного кровотока и впервые производилось сравнение точности ФРК<sub>кт</sub> как с КТ-АГ, так и с инвазивной КГ. С сентября 2012 г. по август 2013 г. в исследование были включены 254 пациента. Первые 100 пациентов были отобраны без учета тяжести стеноза КА, начиная с 101-го включались пациенты, имеющие как минимум 1 стеноз сосуда диаметром  $\geq 2$  мм, с сужением просвета от 30 до 90%. Критерии исключения: перенесенные в прошлом ЧКВ, АКШ, непереносимость  $\beta$ -адреноблокаторов, нитроглицерина или аденозина, предполагаемый ОКС, перенесенный инфаркт миокарда – ИМ (менее 30 дней до КТ-АГ или между КТ-АГ и КГ), индекс массы тела более 35 кг/м<sup>2</sup>.

Первичной конечной точкой исследования была диагностическая значимость ФРК<sub>кт</sub> (ФРК  $\leq 0,80$ ) в сравнении с КТ-АГ (стенозы более 50%) для выявления гемодинамически значимых стенозов (ФРК  $< 0,80$ ) у пациентов со стенозами КА от 30 до 90% по данным КТ-АГ, которая оценивалась по площади под ROC-кривой.

Вторичная конечная точка включала оценку диагностической точности, чувствительности, специфичности, ПЦПР и ПЦОР ФРК<sub>кт</sub> и КТ-АГ для всех пациентов, для пациентов с пограничными стенозами (от 30 до 70%), пососудистый анализ, сравнение диагностической точности ФРК<sub>кт</sub>, КТ-АГ и КГ с инвазивным ФРК как референсным стандартом.

Сравнение ФРК<sub>кт</sub> и ФРК было проведено на 484 сосудах, из них в 16 (3%) выявлена окклюзия и по умолчанию присвоен индекс ФРК 0,50.

При анализе данных пациентов площадь под ROC-кривой для ФРК<sub>кт</sub> составила 0,90 (95% ДИ 0,87–0,94). Для ФРК<sub>кт</sub> диагностическая точность, чувствительность, специфичность, ПЦПР, ПЦОР составили 81, 86, 79, 65% и 93% соответственно, для КТ АГ – 53, 94, 34, 40 и 92%, для КГ – 77, 64, 83, 63 и 83% соответственно.

При анализе данных по сосудам площадь под ROC-кривой для ФРК<sub>кт</sub> составила 0,93 (95% ДИ 0,91–0,95). Диагностическая точность, чувствительность, специфичность, ПЦПР и ПЦОР для ФРК<sub>кт</sub> составили 86, 84, 86, 61 и 95% соответственно, для КТ АГ – 65, 83, 60, 33 и 92%, для КГ – 82, 55, 90, 58 и 88% соответственно (табл. 3).

Для группы пациентов (235 человек) с пограничными стенозами (30–70%) данные показатели составили 80, 85, 79, 63 и 92% соответственно. Наблюдалась отчетливая корреляция ФРК<sub>кт</sub> с инвазивным ФРК –  $r = -0,82$ ;  $p < 0,001$  и  $r = -0,43$ ;  $p < 0,0003$  соответственно.

При повышении порога гемодинамической значимости стеноза, по данным КТ-АГ, до 70% происходило снижение чувствительности до 70% (95% ДИ 60–79) и повышение специфичности до 84% (95% ДИ 79–90), для КГ соответствующие значения были равны 35% (95% ДИ 25–46) и 100%.

У пациентов с индексом Агатстона более 400 точность, чувствительность и специфичность ФРК<sub>кт</sub> составили 75% (95% ДИ 62–84), 88% (95% ДИ 64–97), 69% (95% ДИ 54–81) против 44% (95% ДИ 31–56), 94% (95% ДИ 79–100), 23% (95% ДИ 11–37) для КТ-АГ соответственно [14, 19].

Многоцентровое проспективное исследование PLATFORM (Prospective Longitudinal Trial of FFR<sub>ct</sub>: Outcome and Resource Impacts) продолжается в настоящее время, доступны лишь предварительные результаты [20].

Основной задачей исследования является оценка клинической и экономической эффективности, а также качества жизни (КЖ) пациентов при применении клинического подхода, основанного на ФРК<sub>кт</sub>, в сравнении со стандартной диагностической тактикой (группа инвазивной диагностики и группа неинвазивной диагностики).

**Таблица 3. Результаты исследования NXT**

| Показатель                    | Точность, % | Чувствительность, % | Специфичность, % | ПЦПР, %    | ПЦОР, %    |
|-------------------------------|-------------|---------------------|------------------|------------|------------|
| <b>По сосудам (n=484)</b>     |             |                     |                  |            |            |
| ФРК <sub>кт</sub> $< 0,80$    | 86 (83–89)  | 84 (75–89)          | 86 (82–89)       | 61 (53–69) | 95 (93–97) |
| Стеноз по КТ-АГ $> 50\%$      | 65 (61–69)  | 83 (74–89)          | 60 (56–65)       | 33 (27–39) | 92 (88–95) |
| КГ $\leq 50\%$                | 82 (79–86)  | 55 (45–65)          | 90 (86–93)       | 58 (48–68) | 88 (85–92) |
| <b>По пациентам (n=251)</b>   |             |                     |                  |            |            |
| ФРК <sub>кт</sub> $\leq 0,80$ | 81 (76–85)  | 86 (77–92)          | 79 (72–84)       | 65 (56–74) | 93 (87–96) |
| Стеноз по КТ-АГ $> 50\%$      | 53 (47–57)  | 94 (86–97)          | 34 (27–41)       | 40 (33–47) | 92 (83–97) |
| КГ $> 50\%$                   | 77 (71–82)  | 64 (53–74)          | 83 (77–88)       | 63 (52–73) | 83 (77–89) |

КГ – коронарография.

В исследование были включены 584 пациента, предварительная оценка производилась через 12 мес. Была выделена группа неинвазивной диагностики ( $n=204$ ), из них 100 пациентам проводилось стресс-тестирование и 104 – КТ-АГ с последующим определением ФРКкт, и группа инвазивной диагностики ( $n=380$ ), из них 187 выполнялась диагностическая КГ, а 193 – КТ-АГ с последующим определением ФРКкт.

Средний возраст пациентов был 60,9 года, 40% составляли женщины. Средняя предтестовая вероятность значимой ИБС составляла  $49 \pm 17\%$ .

Были выделены следующие конечные точки: частота клинически значимых сердечно-сосудистых событий (смерть от всех причин, ИМ, внеплановая госпитализация по поводу боли в грудной клетке с последующей экстренной реваскуляризацией).

За год наблюдения 2 клинически значимых осложнения развились в группе инвазивной диагностики с применением ФРКкт, оба в пределах 90 дней (1 ИМ во время процедуры, 1 экстренная реваскуляризация во время ожидания операции АКШ). Важно отметить, что среди 117 пациентов, которым КГ была отменена на основании данных ФРКкт, клинически значимых ССО не наблюдалось. Из них только 4 пациентам в дальнейшем все же была выполнена КГ, у 3 – гемодинамически значимых стенозов КА выявлено не было, у 1 пациента выполнено ЧКВ по поводу поражения огибающей ветви (в начале исследования стеноз 50–70% по данным КТ-АГ, ФРКкт=0,88), которое за 9 мес наблюдения прогрессировало в окклюзию.

В группе инвазивной диагностики с применением только КГ отмечено 2 клинически значимых осложнения (первое – смерть от неясной причины, второе – нефатальный ИМ во время операции на сердце). Шестерым из тех, кому КГ выполнялась первично, в течение последующих 9 мес потребовалось выполнение повторной КГ, включая 2 повторных ЧКВ.

В группе стандартной неинвазивной диагностики с применением ФРКкт КТ-АГ была выполнена всем пациентам, для 67 (64%) из них был получен ФРКкт, а проанализирован у 60 (58%) пациентов. Из них КГ в дальнейшем была выполнена у 19 пациентов, а реваскуляризация – у 10, в группе неинвазивной диагностики без ФРКкт данные показатели составили 12 и 5 соответственно. При последующем анализе данных было выявлено, что в группе неинвазивной диагностики с применением ФРКкт в 12,5% случаев КГ выполнялась без гемодинамически значимых стенозов, в группе без применения ФРКкт данный показатель составил 6%.

В группе стандартной неинвазивной диагностики за период наблюдения выявлено одно клинически значимое осложнение (нефатальный ИМ), в группе ФРКкт контроля клинически значимых ССО не наблюдалось.

Кроме того, в группе стандартной неинвазивной диагностики было выполнено 10 повторных КГ и 3 новые реваскуляризации (2 ЧКВ и 1 АКШ).

С экономической точки зрения, средние затраты в группе инвазивного контроля с применением ФРКкт были ниже на 33%, чем в группе КГ (без ФРКкт контроля), однако были сопоставимы с расходами в группе неинвазивной диагностики.

Для оценки КЖ применялись шкалы SAQ, EQ-5D и VAS. В группе инвазивной диагностики отмечалось улучшение КЖ в сравнении с исходным, однако преимущество в группе с применением ФРКкт отсутствовало. В группе неинвазивной диагностики отмечалось улучшение КЖ в сравнении с исходным; лучшие результаты наблюдались в группе с применением ФРКкт (по данным EQ-5D), однако по данным SAQ и VAS различий не выявлено [19, 20].

В связи с относительной новизной и малой изученностью, отсутствием соответствующей материальной базы в виде необходимого программного обеспечения и обученных, квалифицированных кадров, неинвазивная методика определения ФРКкт в России практически не применяется.

В настоящее время специалистами ФГБУН «Институт вычислительной математики» РАН совместно со специалистами ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России разработана программа, позволяющая неинвазивно оценивать ФРК, используя данные КТ-АГ сосудов сердца, путем построения одномерной математической модели. Технические особенности описаны в разделе «Неинвазивная оценка фракционного резерва коронарного кровотока». Более подробно с особенностями построения модели можно ознакомиться в перечисленных источниках [10–13, 21–23].

Методика была клинически апробирована и показала хорошие результаты, однако для внедрения в широкую клиническую практику необходимы дальнейшие исследования, направленные на оценку диагностической точности, чувствительности и специфичности описанного подхода на большей когорте пациентов [10].

В целом на основании приведенных исследований можно сделать вывод, что применение КТ-АГ с последующим определением ФРКкт в качестве альтернативной диагностической стратегии у пациентов, которым планируется инвазивная КГ, ассоциировано со значительным уменьшением числа необоснованных инвазивных диагностических вмешательств (КГ), снижением частоты неблагоприятных клинических исходов, улучшением КЖ пациентов и значительным снижением материальных затрат на здравоохранение, особенно у пациентов, имеющих пограничные стенозы КА.

*Работа частично поддержана грантом РФФИ 17-51-53160.*

# Information about the author:

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Gognieva Daria G. – post-graduate student.

E-mail: dashkagov@mail.ru

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mironov V.M., Merkulov E.V., Samko A.N. Assessment of fractional coronary blood flow reserve. *Kardiologiya* 2012; 8; 66–71. Russian (Миронов В.М., Меркулов Е.В., Самко А.Н. Оценка фракционного резерва коронарного кровотока. *Кардиология* 2012;52 (8):66–71).
2. Kopylov F.Yu., Bykova A.A., Vasilevsky Yu.V., Simakov S.S. Role of measurement of fractional flow reserve in coronary artery atherosclerosis. *Therapeutic archive* 2015;87(9):106–113. Russian (Копылов Ф.Ю., Быкова А.А., Василевский Ю.В., Симаков С.С. Роль измерения фракционированного резерва кровотока при атеросклерозе коронарных артерий. *Терапевтический архив* 2015;87 (9):106–113).
3. Pijls N.H., van Schaardenburgh P., Manoharan G. et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49: 105–2111. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2007.01.087>.
4. Pijls N.H., Fearon W.F., Tonino P.A. et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:177–184. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.04.012>.
5. Tonino P.A., Fearon W.F., De Bruyne B. et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2816–2821.
6. Wijns W., Kolh P., Danchin N. et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010;31:2501–2555. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2011.11.010>.
7. Patel M.R., Dehmer G.J., Hirshfeld J.W. et al. ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009 Appropriateness Criteria for Coronary Revascularization: A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, and the American Society of Nuclear Cardiology: Endorsed by the American Society of Echocardiography, the Heart Failure Society of America, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *Circulation* 2009;119:1330–1352.
8. Griffin B.P., Topol E.J. *Cardiology*. Moscow: Praktika Publishing House 2004;809–852p. Russian (Гриффин Б., Тополь Э. *Кардиология*. Москва: Издательство «Практика» 2004;809–852с).
9. Gaur S., Bezerra H.G., Christiansen E.H. et al. Reproducibility of Invasively Measured and Non-Invasively Computed Fractional Flow Reserve. *J Am Coll Cardiol* 2014;63 (12):1016–1097. Russian (Гамилов Т.М., Копылов Ф.Ю., Прямоносоев Р.А., Симаков С.С. Оценка виртуального дробного потока в специфичных для пациента коронарных артерий по 1-й гемодинамической модели. *Российский J Численный анализ и математическое моделирование* 2015;30 (5):269–276.
10. Gamilov T.M., Kopylov Ph. Yu., Pryamonosov R.A., Simakov S.S. Virtual fractional flow reserve assessment in patient-specific coronary networks by 1D hemodynamic model. *Russian J Numerical Analysis and Mathematical Modelling* 2015;30 (5):269–276.
11. Vassilevski Yu., Gamilov T., Kopylov Ph. Personalized computation of fractional flow reserve in case of two consecutive stenoses. In: *Proceedings of VII European Congress on Computational Methods in Applied Sciences and Engineering* (M. Papadrakakis, V. Papadopoulos, G. Stefanou, V. Plevris ets.) Crete Island, Greece, 5–10 June 2016.
12. Simakov S.S., Gamilov T.M., Kopylov F.Yu., Vasilevsky Yu.V. Evaluation of hemodynamic significance of stenosis in multiple involvement of the coronary vessels by mathematical simulation. *Bulletin of experimental biology and medicine* 2016;162(7):128–132. Russian (Симаков С.С., Гамилов Т.М., Копылов Ф.Ю., Василевский Ю.В. Оценка гемодинамической значимости стеноза при множественном поражении коронарных сосудов с помощью математического моделирования. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2016;162 (7):128–132).
13. Gamilov T., Kopylov Ph., Simakov S. In: *Numerical Mathematics and Advanced Applications – ENUMATH 2015* (Bülent Karasözen, Murat Manguoglu, Münevver Tezer-Sezgin, Serdar Göktepe, Ömür Ugur eds.). *Lecture Notes in Computational Science and Engineering*, Springer, 2016.
14. Bon-Kwon Koo, Andrejs Erglis, Joon-Hyung Doh et al. Diagnosis of Ischemia-Causing Coronary Stenoses by Noninvasive Fractional Flow Reserve Computed From Coronary Computed Tomographic Angiograms. Results From the Prospective Multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) Study. *J Am Coll Cardiol* 2011;19:1889–1997.
15. Hultena E., Ahmadi A., Blankstein R. CT Assessment of Myocardial Perfusion and Fractional Flow Reserve. Elsevier Inc. *Progress in cardiovascular diseases*. 2015 (<http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2015.03.003>).
16. James K. Min, Bon-Kwon Koo, Andrejs Erglis et al. Usefulness of Noninvasive Fractional Flow Reserve Computed from Coronary Computed Tomographic Angiograms for Intermediate Stenoses Confirmed by Quantitative Coronary Angiography. Elsevier Inc 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.05.033> (971–976).
17. Grunau G.L., Min J.K., Leipsic J. Modeling of Fractional Flow Reserve Based on Coronary CT Angiography. *Cur Cardiol Reports* 2013. <http://link.springer.com/article/10.1007%2F11886-012-0336-0>.
18. Min J.K., Leipsic J., Pencina M.J. et al. Diagnostic Accuracy of Fractional Flow Reserve from Anatomic CT Angiography. *JAMA* 2012;12:1237–1245.
19. Nørgaard B.L., Leipsic J., Gaur S. et al. the NXT Trial Study Group. Diagnostic Performance of Noninvasive Fractional Flow Reserve Derived From Coronary Computed Tomography Angiography in Suspected Coronary Artery Disease. The NXT Trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps. *J Am Coll Cardiol* 2014;12:1145–1155.
20. Douglas P.S., De Bruyne B., Pontone G. et al. 1-Year Outcomes of FFRCT-Guided Care in Patients with Suspected Coronary Disease. The PLATFORM Study. *J Am Coll Cardiol* 2016;5:435–445.
21. Boileau E., Nithiarasu P. One-Dimensional Modelling of the Coronary Circulation. Application to Noninvasive Quantification of Fractional Flow Reserve (FFR). *Computational and Experimental Biomedical Sciences: Methods and Applications* 2015; 137–155.
22. Morris P.D., van de Vosse F.N., Lawford P.V. et al. “Virtual” (computed) fractional flow reserve. Current challenges and limitations. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2015;8:1009–1017.
23. Kim H.J., Vignon-Clementel I.E., Coogan J.S. et al. Patient-Specific Modeling of Blood Flow and Pressure in Human Coronary Arteries. *Ann Biomed Engineering* 2010;10:3195–3209.

Поступила 10.07.18 (Received 10.07.18)



Царева Н. А.<sup>1,2</sup>, Авдеев С. Н.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия

## НОВАЯ ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: ПЕРЕКЛЮЧЕНИЕ НА БОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНУЮ ТЕРАПИЮ

Ключевые слова: идиопатическая легочная артериальная гипертензия, комбинированная терапия, бозентан, мацитентан, риоцигуат, силденафил, тадалафил, внутривенный эпопростенол, трепростинил.

Ссылка для цитирования: Царева Н. А., Авдеев С. Н. Новая тактика лечения легочной гипертензии: переключение на более эффективную терапию. *Кардиология*. 2018;58(12):93–100.

### РЕЗЮМЕ

В статье рассматривается современная тактика терапии легочной гипертензии, применяемая в случае неудовлетворительного клинического ответа на предшествующее лечение. Представлены все классы препаратов для лечения легочной гипертензии, а также современные взгляды на стратификацию риска смерти пациентов в течение года. Обсуждается переключение на более эффективный препарат как в рамках одной группы патогенетической (специфической для легочной артериальной гипертензии) терапии, так и на препараты других классов. Представлена последняя классификация легочной гипертензии (Ницца, 2018).

Tsareva N. A.<sup>1,2</sup>, Avdeev S. N.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>2</sup> Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russia

## NEW TACTICS FOR THE TREATMENT OF PULMONARY HYPERTENSION: SWITCHING TO A MORE EFFECTIVE THERAPY

Keywords: idiopathic pulmonary arterial hypertension, combination therapy, bosentan, macitentan, riociguat, sildenafil, tadalafil, intravenous epoprostenol, treprostinil.

For citation: Tsareva N. A., Avdeev S. N. New Tactics for the Treatment of Pulmonary Hypertension: Switching to a More Effective Therapy. *Kardiologiia*. 2018;58(12):93–100.

### SUMMARY

The article deals with the modern tactics of pulmonary hypertension therapy, used in case of unsatisfactory clinical response to previous therapy. All classes of pathogenetic therapy of pulmonary hypertension are presented, as well as modern views on the risk stratification of annual mortality of patients. Switching to a more effective drug both within one group of pathogenetic PAH-therapy, and to drugs of other classes is discussed. The latest classification of pulmonary hypertension (Nice, 2018) is presented.

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – хроническое прогрессирующее заболевание, характеризующееся стойким повышением легочного сосудистого сопротивления, приводящим к развитию тяжелой правожелудочковой недостаточности и смерти пациентов [1, 2]. Гемодинамическое определение легочной гипертензии (ЛГ) в настоящее время складывается не только из показателя среднего давления в легочной артерии, но и таких важнейших составляющих центральной гемодинамики, как легочное сосудистое сопротивление, давление заклинивания легочной артерии и сердечный выброс [3].

Клиническая классификация ЛГ на современном этапе включает 5 групп ЛГ в зависимости от причин ее возникновения и патофизиологических звеньев развития [4]. В большинстве случаев наблюдается ЛАГ, которая может

быть идиопатической или ассоциироваться с другими патологическими процессами. Ассоциированными с ЛГ заболеваниями могут быть болезни соединительной ткани (системная склеродермия, системная красная волчанка) [5–7], врожденные пороки сердца, портальная гипертензия, ЛГ, инициированная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и приемом некоторых лекарственных препаратов. К этому типу относят также персистирующую ЛГ новорожденных и редко встречающиеся виды ЛГ, такие как веноокклюзионная болезнь легких и легочный капиллярный гемангиоматоз [8].

К другим типам относят ЛГ, ассоциированную с патологией левых отделов сердца, заболеваниями легких, а также ЛГ вследствие тромбозов сосудов малого круга кровообращения [3, 5]. Последний пересмотр клинической

Таблица 1. Классификация ЛГ, Ницца, 2018 г.

VI Международный симпозиум по ЛГ: классификация

|                                                                        |  |                                                                                |  |
|------------------------------------------------------------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>1. Легочная артериальная гипертензия</b>                            |  | <b>3. ЛГ, связанная с заболеваниями легких и/или гипоксией</b>                 |  |
| 1.1 Идиопатическая ЛАГ                                                 |  | 3.1 ХОБЛ                                                                       |  |
| 1.2 ЛАГ (+вазореактивность)                                            |  | 3.2 Интерстициальные болезни легких                                            |  |
| 1.3 Наследственная ЛАГ                                                 |  | 3.3 Другие болезни легких со смешанным рестриктивным и обструктивным паттерном |  |
| 1.4 ЛАГ, индуцированная лекарствами/токсинами                          |  | 3.4 Гипоксические состояния без заболеваний легких                             |  |
| 1.5 ЛАГ, ассоциированная с:                                            |  | 3.5 Нарушения развития легочной системы                                        |  |
| 1.5.1 Заболевания соединительной ткани                                 |  |                                                                                |  |
| 1.5.2 ВИЧ-инфекция                                                     |  |                                                                                |  |
| 1.5.3 Портальная гипертензия                                           |  |                                                                                |  |
| 1.5.4 Врожденные заболевания сердца                                    |  |                                                                                |  |
| 1.5.5 Шистосомоз                                                       |  |                                                                                |  |
| 1.6 Веноокклюзионная болезнь легких/легочный капиллярный гемангиоматоз |  |                                                                                |  |
| 1.7 Персистирующая ЛГ новорожденных                                    |  |                                                                                |  |
| <b>2. ЛГ, связанная с патологией левых отделов сердца</b>              |  | <b>4. ЛГ, связанная с обструкцией легочной артерии</b>                         |  |
| 2.1 ЛГ вследствие СН с сохраненной ФВ                                  |  | 4.1 ХТЭЛГ                                                                      |  |
| 2.2 ЛГ вследствие СН со сниженной ФВ                                   |  | 4.2 Другие обструкции ЛА                                                       |  |
| 2.3 Патология клапанного аппарата                                      |  |                                                                                |  |
| 2.4 Врожденная/приобретенная обструкция выносящего тракта ЛЖ           |  |                                                                                |  |
| <b>5. ЛГ, связанная с различными механизмами</b>                       |  | <b>5.1 Гематологические заболевания</b>                                        |  |
|                                                                        |  | 5.2 Системные заболевания                                                      |  |
|                                                                        |  | 5.3 Другие                                                                     |  |
|                                                                        |  | 5.4 Комплекс врожденных заболеваний сердца                                     |  |

ЛГ – легочная гипертензия; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; СН – сердечная недостаточность; ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; ЛА – легочная артерия.

классификации ЛГ состоялась на последнем Всемирном симпозиуме по ЛГ в Ницце, в начале 2018 г. (табл. 1).

ЛАГ считается редким заболеванием, распространенность которого, по данным разных авторов, варьирует от 15–20 до 52 случаев на 1 млн населения [6]. ЛАГ характеризуется одышкой при физической нагрузке, ограничением физической работоспособности, развитием отеков, обмороками, сопровождается развитием прогрессирующей правожелудочковой сердечной недостаточности (СН) и риском преждевременной смерти [1, 2, 4].

Несмотря на ряд международных и отечественных рекомендаций, а также определенных успехов в лекарственной терапии, долгосрочный прогноз у пациентов с ЛАГ остается неблагоприятным. Согласно данным, полученным на основе крупных национальных регистров ЛАГ, летальность больных с идиопатической ЛАГ и семейной/наследственной ЛАГ составляет около 15% [7, 8], а у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани, достигает 30% [6–8].

В последние годы выбор тактики медикаментозной терапии основывается на определении риска годичной летальности, и ключевыми факторами при этом являются функциональный класс (ФК), расстояние, пройденное больным в тесте с 6-минутной ходьбой (Т6МХ), показатели центральной гемодинамики и биомаркеры (табл. 2).

Таким образом, годичная летальность составляет <5%, если у пациента выявляются 3 критерия низкого уровня риска смерти и ни одного – высокого. Средний риск годичной летальности рассчитывают в случае, если определить

критерии низкого или высокого уровня риска не представляется возможным. Высокий риск годичной летальности – ситуация, при которой имеются 2 критерия высокого риска, включающие показатели сердечного индекса и насыщения кислородом смешанной венозной крови.

Тактика ведения пациентов с ЛАГ в последние 3 десятилетия значительно усовершенствовалась в связи с разработкой лекарственных средств направленного действия на 3 патогенетические пути, вовлеченные в поддержание гомеостаза легочных сосудов: с участием оксида азота (NO), эндотелина и простагличина [9].

Таблица 2. Факторы прогноза годичной летальности при ЛГ

| Предиктор прогноза (годичная летальность) | Низкий риск, <5% | Средний риск, 5–10% | Высокий риск, >10% |
|-------------------------------------------|------------------|---------------------|--------------------|
| ФК (ВОЗ)                                  | I, II            | III                 | IV                 |
| Т6МХ, м                                   | >440             | 165–440             | <165               |
| BNP, нг/л                                 | <50              | 50–300              | >300               |
| NT-proBNP, нг/л                           | <300             | 300–1400            | >1400              |
| <b>Гемодинамика</b>                       |                  |                     |                    |
| ДПП, мм рт. ст.                           | <8               | 8–14                | ДПП >14            |
| СИ, л/мин/м <sup>2</sup>                  | ≥2,5             | 2–2,4               | <2,0               |
| SvO <sub>2</sub> , %                      | >65              | 60–65               | <60                |

ЛГ – легочная гипертензия; ФК – функциональный класс; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; Т6МХ – тест с 6-минутной ходьбой; NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида В; BNP – мозговой натрийуретический пептид; ДПП – давление в правом предсердии; СИ – сердечный индекс; SvO<sub>2</sub> – насыщение кислородом смешанной венозной крови.

Первоначально использовавшиеся по схеме монотерапии, эти новые лекарственные препараты способствовали изменению исходов ЛАГ и оказывали непосредственное влияние на выживаемость [10]. Однако в ходе дальнейших исследований было подтверждено, что монотерапия со временем становится недостаточно эффективной у большинства пациентов с ЛАГ, и следующим очевидным этапом с целью снижения все еще неприемлемо высокой летальности при ЛАГ является сочетанное применение двух лекарственных средств или более, действие которых направлено на разные звенья патогенеза. Результаты двух крупных рандомизированных контролируемых исследований SERAPHIN и GRIPHON продемонстрировали, что добавление второго или третьего лекарственного средства в комбинации с проведенной базовой терапией может существенно замедлить прогрессирование заболевания [11, 12]. Это подтверждает обоснованность концепции, утверждающей, что большее число лекарственных препаратов может обеспечить более выраженный клинический эффект. Эта концепция была дополнительно подкреплена изучением превентивного использования комбинированной терапии. Так, в исследовании AMBITION, изучавшем стартовую комбинацию антагониста рецепторов эндотелина (АРЭ) амбризентана и ингибитора фосфодиэстеразы-5 (иФДЭ-5) тадалафила у пациентов с ЛАГ [13], была доказана более выраженная эффективность такой схемы терапии для снижения риска клинического ухудшения по сравнению с применением каждого из лекарственных средств в рамках монотерапии.

Успешное использование начальной двух- или трехкомпонентной комбинированной терапии также было описано в других многоцентровых рандомизированных исследованиях [14, 15]. В этих крупных исследованиях были получены данные, послужившие основой для современных рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского респираторного общества (ERS) по диагностике и лечению ЛГ, согласно которым, вопрос об использовании комбинированной терапии следует рассматривать как можно раньше, учитывая стратификацию риска смерти [16]. Несмотря на такую, достаточно эффективную, стратегию терапии, у ряда пациентов с ЛАГ не удается добиться клинически значимого ответа, и эти пациенты остаются в зоне высокого риска годичной летальности. В связи с этим перед мировым сообществом специалистов в области ЛГ встает вопрос: насколько единственно верной является тактика добавления другого лекарственного средства? Что если вместо эскалации терапии заменить один используемый препарат другим, более эффективным, направленного действия на тот же патогенетический путь, либо перевести пациента на препарат с другим, более современным

механизмом действия? Насколько безопасным и клинически эффективным может быть такой подход?

Стратегия перевода пациентов с одного лекарственного средства на другое используется в клинической практике во многих ситуациях: показательным примером может служить системная гипертензия. В этом случае, если не удастся добиться достаточного контроля, то прежде чем добавлять второй препарат, можно предпринять попытку перевести пациента на другой препарат [17, 18].

Пилотным опытом в этой области терапии ЛГ явилось исследование RESPITE [17], в котором была продемонстрирована тактика перевода пациентов с ЛАГ, применяющих иФДЭ-5 с неудовлетворительным клиническим ответом, на терапию стимулятором растворимой гуанилатциклазы (рГЦ) – риоцигуатом. В этом многоцентровом исследовании в одной группе 61 пациент с ЛАГ, ранее получавший терапию иФДЭ-5 (66% получали силденафил и 34% – тадалафил), у которого наблюдался недостаточный ответ на терапию (определенный по следующим критериям: сохранение ФК III по классификации NYHA, расстояние, пройденное во время Т6МХ 165–440 м, сердечный индекс  $<3,0$  л/мин/м<sup>2</sup> и легочное сосудистое сопротивление  $>400$  дин·с·см<sup>-5</sup>), был переведен на стимулятор рГЦ, действие которого также направлено на каскад реакций с участием NO, но посредством другого молекулярного механизма (сенситизации рГЦ к эндогенному NO за счет усиления связи NO–рГЦ, в противоположность прямой стимуляции рГЦ через другое место связывания, не зависящее от NO) [3, 17]. В конце этого исследования 84% пациентов завершили запланированный 24-недельный период терапии, и после лечения риоцигуатом наблюдались увеличение расстояния, пройденного в Т6МХ, на  $31 \pm 63$  м ( $p=0,0010$ ), снижение уровня N-концевого натрийуретического мозгового пептида (NT-proBNP) на  $347 \pm 1235$  нг/л ( $p=0,0170$ ) и значительное снижение ФК (у 54% пациентов;  $p<0,0001$ ). У 49 пациентов с данными повторной оценки гемодинамики легочное сосудистое сопротивление снизилось на  $103 \pm 296$  дин·с·см<sup>-5</sup> ( $p=0,0184$ ), а сердечный индекс увеличился на  $0,3 \pm 0,5$  л/мин/м<sup>2</sup> ( $p=0,0001$ ). Следует отметить, что, по данным апостериорного анализа, 51% пациентов достигли категории более низкого риска (при этом, по определению авторов, более 50% переменных по результатам оценки находится в пределах зоны низкого риска при стратификации согласно рекомендациям ESC/ERS 2015 [8]), в то время как на исходном этапе только у 15% пациентов состояние соответствовало этой категории. В то же время 16% пациентов не завершили исследование, преимущественно из-за побочных эффектов или клинического ухудшения. Примечательно, что у 16% пациентов наблюдалась гипотензия, а у 10 – события, соответствующие клиническому



ухудшению (за 24 нед было зафиксировано два летальных исхода). Эффект риюцигута не зависел от сопутствующего применения АРЭ (82% пациентов) или предшествующей терапии иФДЭ-5.

Однако применение данной стратегии при ЛАГ сопряжено с множеством трудностей, которые ограничивают ее использование. Во-первых, отсутствует явное превосходство одного лекарственного средства над другим, что могло бы послужить обоснованием для использования пошагового подхода к лечению, даже если лекарственные средства относятся к одному и тому же фармакологическому классу. Исключением является внутривенное применение простагличина, которое, по общему признанию, является наиболее эффективным, но инвазивным методом терапии. Во-вторых, неизвестен профиль пациентов, которые на терапию препаратами одного класса отвечали бы лучше, чем на применение другого.

С учетом этих трудностей предпринимались попытки изучить стратегии переключения с одного препарата на другой в процессе лечения ЛАГ, хотя и в небольших когортах пациентов или сериях случаев. На рис. 1 представлены возможные комбинации и потенциальные варианты переключения, изученные при ЛАГ.

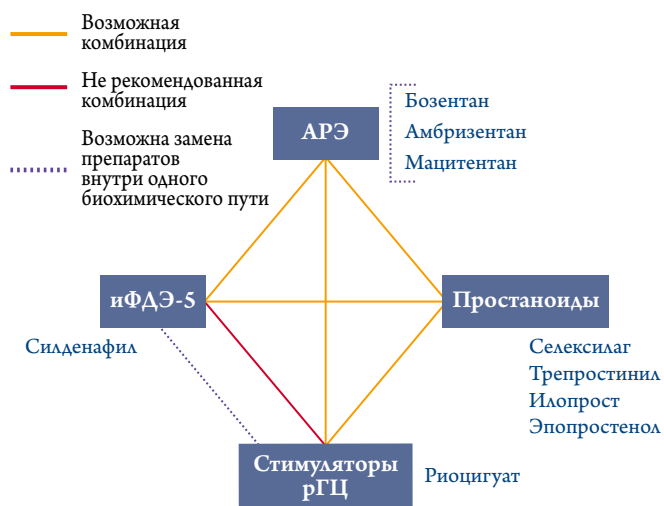
Крайне интересной представляется новая стратегия переключения в рамках одного класса лекарственных препаратов. Так, в работе О. Sitbon и соавт. [19] предпринята стратегия перевода в рамках одной группы (простагличенов) 12 пациентов с внутривенного эпипростенола на внутривенный трепростинил. Все пациенты отметили уменьшение числа побочных эффектов, и терапия трепростинилом была продолжена после завершения исследования. J. Coons и соавт. [20] перевели 9 больных ЛАГ со стабильным течением, получавших парентеральный

или ингаляционный аналог простагличина, на пероральный трепростинил с успешным результатом в 6 случаях.

В последнее время все чаще речь идет об использовании более эффективного лекарственного препарата последнего поколения мацитентана. Пока класс АРЭ представлен тремя препаратами: бозентан, амбризентан и мацитентан. Последний представляет собой АРЭ, обладающий способностью активно проникать в ткани, более высокой константой диссоциации (pKa) [21], способностью длительно связываться с рецепторами эндотелина [22] и более высокой, чем у других АРЭ, эффективностью при пероральном применении в животных моделях. Препарат также демонстрирует минимальный риск клинически значимого лекарственного взаимодействия и низкий риск гепатотоксических эффектов при лечении ЛАГ [11, 23, 24]. Мацитентан – препарат для лечения ЛАГ, зарегистрированный после долгосрочного, ориентированного на оценку отдаленного прогноза, клинического исследования SERAPHIN, показавшего снижение частоты прогрессирования заболевания и смертности [24]. Данный препарат рекомендуется для монотерапии или последовательной комбинированной терапии больных ЛАГ с ФК II и III по классификации ВОЗ, согласно последней версии европейских рекомендаций ESC/ERS (2015) по ЛГ, а также отечественным рекомендациям по ЛГ [2, 3].

Одним из первых в этой области было исследование испанских коллег [25], которые описали опыт применения мацитентана у пациентов с ЛАГ в клинической практике одного медицинского центра. Были изучены данные 13 пациентов с ЛАГ различной этиологии, получавших разные лекарственные средства для лечения ЛАГ. Из них 6 пациентов ранее не получали лечение, 4 начали последовательную комбинированную терапию мацитентаном в сочетании с силденафилом, после того как не достигли терапевтических целей на фоне монотерапии силденафилом. Кроме того, 3 пациента, получавшие трехкомпонентную комбинированную терапию с применением, в том числе, простагличенов и ингаляционного илопроста, начали прием мацитентана вследствие гепатотоксических эффектов других АРЭ. Эти пациенты были включены в анализ, поскольку продолжали получать стабильные дозы простагличенов и диуретиков во время периода терапии. У 6 пациентов имелась ЛАГ, ассоциированная с заболеванием соединительной ткани, у 2 был диагностирован дефект межжелудочковой перегородки, у 1 имелась ЛАГ, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией, а у 4 пациентов была диагностирована идиопатическая ЛАГ.

Из 13 включенных в исследование пациентов у 11 наблюдалось снижение ФК, у 13 – увеличение расстояния в Т6МХ (в среднем на 55 м), и у 10 – снижение уровней NT-proBNP в плазме крови (в среднем на 31%).



**Рис. 1. Терапевтические комбинации для лечения легочной артериальной гипертензии.**

АРЭ – антагонисты рецепторов эндотелина; иФДЭ-5 – ингибиторы фосфодиэстеразы-5; рГЦ – растворимая гуанилатциклаза.

По данным эхокардиографии, у 11 пациентов уменьшилась площадь правого предсердия; у 3 пациентов после 12 мес терапии исчез перикардальный выпот, отмеченный на исходном этапе. Данные по гемодинамическим параметрам у всех пациентов через 12 мес получены не были, что связано с положительной динамикой течения заболевания. Примечательно, что после 12 мес терапии мацитентаном ни в одном из случаев не потребовались госпитализация, септостомия, трансплантация легких или комплекса сердце/легкие, и ни один из случаев не закончился летальным исходом. Двум пациентам потребовались дополнительные лекарственные средства для лечения ЛАГ, а именно, после первоначального клинического улучшения был необходим быстрый перевод на трехкомпонентную терапию на 6-м месяце в связи с клиническим ухудшением, с положительным эффектом. В схему лечения одного пациента был добавлен иФДЭ-5, поскольку ранее целей терапии достичь не удалось (по данным визуализирующего исследования, полученным на 5-м месяце).

Необходимо подчеркнуть, что пристальное внимание в таких исследованиях приковано к безопасности и переносимости препаратов. В результате у 2 пациентов была отмечена сильная головная боль. У 1 пациента на исходном этапе уровень гемоглобина составлял 10 г/дл, и анемия удерживалась на этом уровне в ходе всего периода наблюдения, что было расценено исследователями как потенциальный эффект лекарственного средства. Случаев прекращения терапии или госпитализации по поводу ухудшения ЛАГ не было. У пациента с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, осуществлялся тщательный мониторинг вирусной нагрузки, концентраций антиретровирусных средств и уровней CD4, при этом взаимодействия с лекарственными средствами в составе исходной схемы терапии выявлено не было. Отеков или повышения уровней трансаминаз не наблюдалось.

Эти данные согласуются с результатами оценки составной вторичной конечной точки (снижение частоты случаев смерти вследствие ЛАГ или случаев госпитализации по поводу ЛАГ) в исследовании SERAPHIN, в кото-

ром риск развития таких исходов статистически значительно снизился на 50% ( $p < 0,001$ ) [11]. Следует отметить, что подобные сравнения следует проводить с осторожностью, учитывая размеры популяций и характеристики пациентов. Безусловно, исследование имеет некоторые ограничения: небольшое число пациентов, опыт только одного медицинского учреждения и ретроспективный характер анализа ограничивают его значимость.

Сходные результаты по эффективному и безопасному переводу пациентов с ЛАГ в класс APЭ с бозентана на мацитентан описали Z. Safdar и соавт. [26], которые проанализировали данные 24 пациентов в ретроспективном исследовании, убедительно показавшем клиническую стабилизацию состояния при такой тактике лечения. Аналогичная стратегия была изучена M. Politi и соавт. [27] в проспективной когорте из пациентов ( $n=21$ ), переведенных с бозентана на мацитентан, что привело не только к статистически значимому снижению ФК, увеличению расстояния, пройденного в Т6МХ, и снижению уровней NT-proBNP, но и достоверно продемонстрировало безопасность данной схемы терапии (табл. 3).

Специалистам в области ЛГ хорошо известны трудности в лечении пациентов с врожденными пороками сердца (ВПС), сопровождающимися нередко высокой ЛГ. В этой связи интересно проспективное исследование S. Herbert и соавт., демонстрирующее положительный опыт перевода крайне тяжелой категории пациентов с ВПС с бозентана на мацитентан [28]. Терапию мацитентаном начали 15 пациентов с ЛАГ-ВПС (8 мужчин и 7 женщин, средний возраст 38 [23–61] лет). У 8 пациентов был обнаружен сложный ВПС; из них у 1 пациента выявлен неоперированный двуприточный левый желудочек с вентрикуло-артериальной дискордантностью, у 1 пациента – двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка и у 6 пациентов – полная форма открытого атриовентрикулярного канала. Ранее не получали APЭ 6 пациентов, а 9 были переведены с бозентана на мацитентан с целью достижения более благоприятного статуса лекарственного взаимодействия. Средняя продолжительность терапии составила 289 дней. Один пациент прекратил лечение

**Таблица 3. Результаты перевода пациентов с ЛАГ с бозентана на мацитентан в условиях клинической практики**

| Клинические конечные точки                 | Начало исследования | 6 мес         | p      |
|--------------------------------------------|---------------------|---------------|--------|
| Доля пациентов с ФК по ВОЗ III/IV, %       | 47,6                | 9,5           | <0,010 |
| Динамика расстояния, пройденного в Т6МХ, м | 348,1±75,6          | До 384,0±63,7 | <0,001 |
| <b>Лабораторные конечные точки</b>         |                     |               |        |
| Медиана BNP, нг/л                          | 98 [86–132]         | 78 [62–120]   | <0,010 |
| АсАТ, ед/л                                 | 40,7                | 27,9          | <0,001 |
| АлАТ, ед/л                                 | 38,3                | 27,5          | <0,001 |

ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ФК – функциональный класс; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; Т6МХ – тест с 6-минутной ходьбой; BNP – мозговой натрийуретический пептид; АсАТ – аспаратаминотрансфераза; АлАТ – аланинаминотрансфераза.

вследствие появления несерьезного нежелательного явления в виде сыпи и ухудшения самочувствия; один не смог правильно принимать препарат из-за проблем с обучением, и один пациент умер вскоре после начала резервной терапии. У этого пациента был диагностирован ФК IV и насыщение кислородом артериальной крови ( $SpO_2$ ) в покое составляло 67%, наблюдалась правожелудочковая недостаточность, и перед началом терапии пациент не смог выполнить Т6МХ. У всех пациентов, продолживших получать терапию, наблюдалось статистически значимое увеличение расстояния, пройденного во время Т6МХ, с 286 (120–426) м до 360 (150–450) м ( $p < 0,05$ ), наиболее заметное у пациентов, ранее не получавших терапию препаратом. В целом ФК остался на уровне III, но 2 пациента улучшили этот показатель с IV на III ФК.  $SpO_2$  в покое улучшилось в среднем с 83 до 91%, а при нагрузке (Т6МХ) с 78 до 79%. Снижения систолического давления в легочной артерии, рассчитанного по скорости трикуспидальной регургитации, как и ожидалось, не произошло. Эпизодов нарушения функции печени зафиксировано не было.

В продолжение темы перевода на мацитентан пациентов с ВПС и ЛАГ следует отметить также исследование ученых из Нидерландов, которые изучали эффекты перевода с бозентана на мацитентан у достаточно большой когорты пациентов [29]. Это были 40 взрослых пациентов с ЛАГ-ВПС, которые получали терапию бозентаном в амбулаторных условиях в поликлиниках при двух специализированных медицинских центрах. Средняя продолжительность терапии бозентаном составила 7,2 года. Комбинированную терапию бозентаном и силденафилом получали 23% пациентов из всей изучаемой популяции. Никаких изменений ЛАГ-специфической терапии за 6 мес до перехода на другой препарат не производилось. Переход на мацитентан осуществлялся после 24-часового периода вымывания после отмены бозентана.

Интересующими параметрами оценки были использующиеся в настоящее время дополнительные определяющие факторы прогноза: госпитализация по поводу СН, обморок, ФК III или IV по классификации ВОЗ, расстояние, пройденное во время Т6МХ,  $SpO_2$ , уровни ферритина, NT-pro-BNP, а также систолическое смещение трикуспидального кольца (TAPSE). Гемодинамических данных получено не было, поскольку пациентов (в том числе больных с синдромом Дауна) не удалось мотивировать на процедуру катетеризации правых отделов сердца. После 6 мес наблюдения число пациентов с ФК III или IV по ВОЗ уменьшилось с 19 (48%) до 9 (23%) ( $p = 0,004$ ). Уровни NT-pro-BNP снизились с 723 нг/л (межквартильный диапазон: 311; 1328 нг/л) до 488 нг/л (215; 1291 нг/л;  $p = 0,019$ ). Более того, значения TAPSE увеличились с  $19 \pm 4$  до  $21 \pm 5$  мм ( $p = 0,002$ ). Число пациентов, госпитализированных по поводу СН (3 на фоне терапии бозентаном, 1 на фоне терапии мацитентаном), и пациентов с обмороком (1 на фоне терапии бозентаном, 1 – мацитентаном) было сопоставимым в течение 6 мес терапии бозентаном и мацитентаном. При этом расстояние, пройденное в Т6МХ (изменилось с  $394 \pm 125$  м до  $397 \pm 123$  м;  $p = 0,791$ ),  $SpO_2$  (изменилось с 87 до 85%;  $p = 0,418$ ) и уровень ферритина (изменился с 45 до 63 нг/л;  $p = 0,411$ ) оставались сопоставимыми (табл. 4). В исследовании наблюдалась хорошая переносимость терапии мацитентаном. Клинически значимых нежелательных явлений зарегистрировано не было. После 6 мес терапии мацитентаном у 2 (5%) пациентов было отмечено снижение уровня гемоглобина на  $> 1$  ммоль/л без терапевтических последствий. Показатели функции печени оставались стабильными по результатам оценки уровней аланинаминотрансферазы/аспартатаминотрансферазы.

Благоприятные изменения, ставшие очевидными через 6 мес наблюдения, могли объясняться стойким связыванием с рецепторами и более выраженным, чем у бозента-

**Таблица 4.** Клинические результаты у 40 пациентов с ЛАГ-ВПС, перешедших с бозентана на мацитентан

| Определяющий фактор прогноза    | Бозентан        | Мацицентан      | p     |
|---------------------------------|-----------------|-----------------|-------|
| Госпитализация по поводу СН*, % | 7,5             | 2,5             | 0,50  |
| Обморок*, %                     | 2,5             | 2,5             | 1,00  |
| ФК по ВОЗ III или IV, %         | 48              | 23              | 0,004 |
| Т6МХ, м                         | $394 \pm 125$   | $397 \pm 123$   | 0,79  |
| $SpO_2$ , %                     | 87 (81; 93)     | 85 (81; 94)     | 0,42  |
| Ферритин, нг/л                  | 45 (22; 89)     | 63 (28; 110)    | 0,41  |
| NT-pro-BNP, нг/л                | 723 (311; 1328) | 488 (215; 1291) | 0,02  |
| TAPSE, мм                       | $19 \pm 4$      | $21 \pm 5$      | 0,002 |

ЛАГ-ВПС – легочная артериальная гипертензия вследствие врожденного порока сердца; СН – сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; Т6МХ – дистанция, пройденная во время теста с 6-минутной ходьбой;  $SpO_2$  – сатурация кислорода в артериальной крови; NT-pro-BNP – N-концевой мозговой натрийуретический пептид; TAPSE – систолическое смещение трикуспидального кольца. При статистическом анализе использовали критерий Мак-Нимара, 2-сторонний парный критерий t или знаковый ранговый критерий Вилкоксона, в зависимости от ситуации. Данные представлены в виде числа больных в процентах, среднего значения  $\pm$  стандартного отклонения с указанием межквартильного диапазона.

\* – случаи госпитализации по поводу СН и явления обморока регистрировали в течение 6 мес терапии бозентаном и мацитентаном.



на, проникновением мацитентана в ткани. Полученные данные свидетельствуют, что у пациентов с ЛАГ-ВПС, которые в настоящее время получают бозентан, может наблюдаться дополнительное улучшение в результате перехода на терапию мацитентаном; это подтверждается оценкой субъективных и суррогатных конечных точек и при условии тщательного наблюдения.

Все эти исследования имеют одну общую особенность, которая заключается в том, что пациентов переводили с одного на другой препарат в пределах одного и того же фармакологического класса. В связи с этим необходимо отметить, что исследование RESPITE в этой группе является уникальным – препараты, которые использовались при переключении терапии, хотя и характеризуются действием, направленным на один и тот же каскад реакций (в данном случае с участием NO), но принадлежат к разным классам лекарственных средств, которые нельзя использовать совместно вследствие риска развития тяжелой гипотензии, как показано ранее [9]. В то же время исследование RESPITE имеет и некоторые важные ограничения, на которые необходимо обратить внимание. Во-первых, открытый дизайн исследования не позволяет сделать вывод (ввиду отсутствия контрольной группы, продолжавшей получать терапию иФДЭ-5) о реальной роли перевода пациентов с иФДЭ-5 на риоцигуат. Во-вторых, 16% пациентов не завершили 24-недельный период исследования, что свидетельствует о клинически значимом профиле нежелательных явлений, и это могло повлиять на окончательный исход. Действительно, когда был выполнен анализ чувствительности, включавший пациентов, не завершивших исследование, единственным улучшением, которое осталось статистически значимым, было сни-

жение ФК СН. Эти анализы чувствительности не оказали негативного влияния на достоверность результатов исследования, но подчеркнули необходимость в дальнейшем тщательно разрабатывать дизайн контролируемых исследований перед рассмотрением любых стратегий переключения с терапии иФДЭ-5 на риоцигуат. Тем не менее несмотря на ограничения, исследование RESPITE поставило ряд важных вопросов, связанных с тактикой ведения пациентов с ЛАГ. Следует ли изучать другие схемы переключения между лекарственными препаратами, действие которых направлено на разные пути передачи сигнала, или следует продолжать использовать стратегию добавления препаратов к ранней комбинированной терапии? Существуют ли особенно эффективные комбинации, которые следует рассматривать как схемы первой линии? Можем ли мы определить биомаркеры или клинические профили, иными словами, фенотип пациентов, который бы позволил выявлять возможность лучшего ответа на терапию тем или иным классом лекарственных средств?

В настоящей статье авторы попытались обобщить первые на данном этапе, формирующие гипотезу исследования, которые оспаривают существующие парадигмы в тактике ведения пациентов с ЛАГ. Полученные результаты не следует использовать как основание для немедленного изменения принятой в клинической практике стратегии терапии ЛАГ, но они могут послужить стимулом для проведения новых рандомизированных контролируемых клинических исследований в целях изучения и выявления различных фенотипов пациентов, которые по-разному отвечают на терапию, а также явиться основой для более индивидуального подхода к лечению пациентов с ЛАГ.

#### Information about the author:

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Tsareva Natalya A. – PhD.

E-mail: n\_tsareva@mail.ru

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nickel N., Golpon H., Greer M. et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012;39:589–596.
2. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ECS/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016;37:67–119.
3. Chazova I.E., Avdeev S.N., Tsareva N.A. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Terapevticheskii Arkhiv* 2014;86 (9):4–23. Russian (Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Авдеев С.Н. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив* 2014;86 (9):4–23). DOI: [terapevticheskij-arkhiv/2014/9/030040–3660201491](https://doi.org/10.26907/2542-0362.2014.9.4-23)
4. Simonneau G., Gatzolis G., Adatia I. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62 (25 Suppl): D35–41.
5. McLaughlin V. V., Archer S.L., Badesch D.B. et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation* 2009;119:2250–229.
6. Hoeper M.M., Huscher D., Ghofrani H.A. et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol* 2013;168:871–880.

7. Humbert M., Sitbon O., Yaici A. et al. Survival in incident and prevalent cohort of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010;36:549–555.
8. Benza R.L., Miller D.P., Gomberg-Maitland M. et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010;122:164–172.
9. Humbert M., Sitbon O., Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004;351:1425–1436.
10. Humbert M., Simonneau G., Rubin L.J. A decade of achievement in pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2011;20:215–217.
11. Pulido T., Adzerikho I., Channick R.N. et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:809–818.
12. Sitbon O., Channick R., Chin K.M. et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373: 2522–2533.
13. Galie N., Barbera J.A., Frost A.E. et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2015;373:834–844.
14. Sitbon O., Jais X., Savale L. et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J* 2014;43:1691–1697.
15. Sitbon O., Sattler C., Bertoletti L. et al. Initial dual oral combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2016;47:1727–1736.
16. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015;46:903–975.
17. Hoepfer M.M., Simonneau G., Corris P.A. et al. RESPITE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors. *Eur Respir J* 2017;50:1602425.
18. Tsareva N.A., Avdeev S.N., Neklyudova G.V. Patient with severe idiopathic pulmonary arterial hypertension. Is there a way out? *Terapevticheskii Arkhiv* 2017;89 (9):100–103. Russian. (Царева Н.А., Авдеев С.Н., Неклюдова Г.В. Пациент с тяжелым течением идиопатической легочной артериальной гипертензии. Есть ли выход? *Терапевтический архив* 2017;89 (9):100–103.) DOI: 10.17116/terarkh2017899100–103
19. Sitbon O., Manes A., Jais X. et al. Rapid switch from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007;49:1–5.
20. Coons J.C., Miller T., Simon M.A. et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients transitioned from parenteral or inhaled prostacyclins: case series and treatment protocol. *Pulm Circ* 2016;6:132–135.
21. Iglarz M., Binkert C., Morrison K. et al. Pharmacology of macitentan, an orally active tissue-targeting dual endothelin receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;327:736–745. <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.108.142976>.
22. Gatzfield J., Mueller Grandjean C., Sasse T. et al. Slow receptor dissociation kinetics differentiate macitentan from other endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial smooth muscle cells. *PLoS ONE* 2012;7: e47662. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0047662>
23. Patel T., McKeage K. Macitentan: first global approval. *Drugs* 2014;74:127–123. <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-013-0156-6>.
24. Khadka A., Singh Brashier D.B., Tejus A., Sharma A.K. Macitentan: an important addition to the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Pharmacol Pharmacother* 2015;6:53–57. <http://dx.doi.org/10.4103/0976-500X.149151>.
25. Cadenas-Menéndez S., Álvarez-Vega P., Martín-Moreiras J. et al. Macitentan in daily clinical practice: A single centre, 1-year experience. *Rev Port Pneumologia* 2017; 24 (3):170–173. <https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2017.10.001>
26. Safdar Z., Thakur A., Frost A. Tolerability of switch to macitentan from bosentan in pulmonary arterial hypertension. *South Med J* 2017;110:223–228.
27. Politi M., Caruso N., Lescano J. et al. Switch from bosentan to macitentan in adult outpatients with pulmonary arterial hypertension: a real-world study. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:4 Suppl.:S166.
28. Herbert S., Gin-Sing W., Howard L., Tulloh R.M.R. Early Experience of Macitentan for Pulmonary Arterial Hypertension in Adult Congenital Heart Disease. *Heart, Lung and Circulation* 2017;26 (10):1113–1116. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2016.12.011>
29. Ilja M., Blok, Annelieke C.M. J. van Riel, Arie P.J. van Dijk et al. From bosentan to macitentan for pulmonary arterial hypertension and adult congenital heart disease: Further improvement? *International Journal of Cardiology* 2017;227:51–52.
30. Duffels M. G. J., Vis J. C., van Loon R. L. E. et al. Effect of bosentan on exercise capacity and quality of life in adults with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease with and without Down's syndrome, *Am J Cardiol* 2009;103:1309–1315.

Поступила 12.09.18 (Received 12.09.18)

# НАСТАЛО ВРЕМЯ ЮПЕРИО®



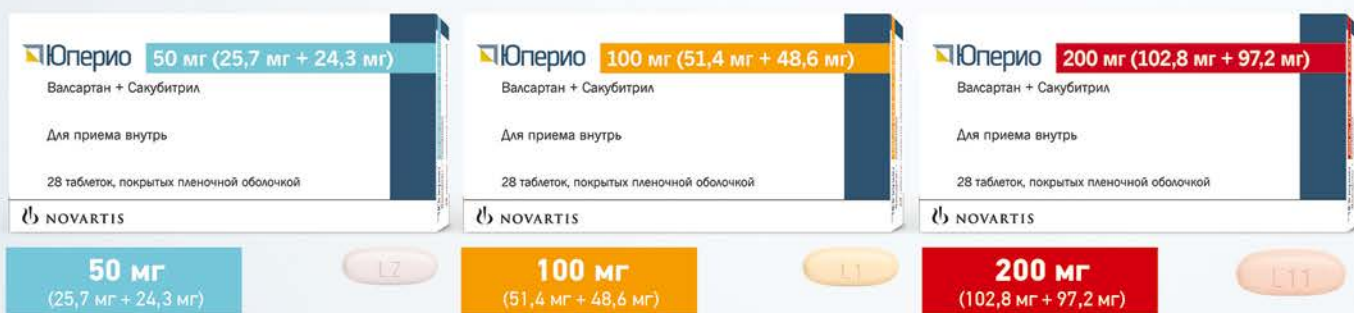
- **Доказанная положительная динамика качества жизни пациентов**<sup>\*1,2</sup>
- **20% снижение риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации**<sup>§\*1</sup>
- **Представитель нового класса препаратов АРНИ**<sup>1,3</sup>

## Юпердио®

Надмолекулярный комплекс  
Валсартан + Сакубитрил

### Показания к применению

**Хроническая сердечная недостаточность (II-IV класса по классификации NYHA) у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.**



**КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЮПЕРДИО**  
Валсартан+сакубитрил, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг и 200 мг РУ № ЛПН-003532.

Перед началом применения ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению.

**Показания к применению:** Хроническая сердечная недостаточность (II-IV класса по классификации NYHA) у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. **Способ применения и дозы:** • Целевая (максимальная суточная) доза препарата Юпердио составляет 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. • Рекомендуемая начальная доза препарата Юпердио составляет 100 мг (51,4 мг + 48,6 мг) 2 раза в сутки. В зависимости от переносимости дозу препарата Юпердио следует увеличивать в два раза каждые 2-4 недели вплоть до достижения целевой (максимальной суточной) дозы 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. • Применение препарата Юпердио возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены ингибитора АПФ. • У пациентов, не получавших ранее терапию ингибиторами АПФ или АРА II, или получавших эти препараты в низких дозах, начинать терапию препаратом Юпердио следует в дозе 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг) 2 раза в сутки с медленным повышением дозы (удваивание суточной дозы 1 раз в 3-4 недели). • Пациенты старше 65 лет коррекции режима дозирования не требуются. • Препарат Юпердио не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. • Нарушение функции почек: у пациентов с нарушениями функции почек легкой (сCrCl 60-90 мл/мин/1,73 м²) или умеренной степени тяжести (сCrCl 30-60 мл/мин/1,73 м²) коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (сCrCl <30 мл/мин/1,73 м²) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг два раза в сутки с соблюдением осторожности. • Нарушение функции печени: у пациентов с нарушениями функции печени легкой степени (класс A по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени (класс B по классификации Чайлд-Пью) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг два раза в сутки. Препарат Юпердио не рекомендован к применению у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс C по классификации Чайлд-Пью). **Способ применения:** Внутрь, независимо от приема пищи. **Противопоказания:** • Повышенная чувствительность к сакубитрилу или к валсартану, а также к другим компонентам препарата. • Одновременное применение с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), а также период 36 часов после отмены ингибитора АПФ. • Наличие ангионевротического отека в анамнезе на фоне предшествующей терапии ингибиторами АПФ или АРА II. • Одновременное применение с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или у пациентов с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (сCrCl <60 мл/мин/1,73 м² площадью поверхности тела). • Нарушение функции печени тяжелой степени (класс C по классификации Чайлд-Пью), билирубин >3 мг/дл и/или холестерин >10 мг/дл. • Препарат Юпердио не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. • Беременность, планирование беременности и период грудного вскармливания. • Одновременное применение с другими препаратами, содержащими АРА II, т.е. в состав препарата входит валсартан. **Особые указания:** • Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): препарат Юпердио не следует применять одновременно с другими ингибиторами АПФ в связи с риском развития ангионевротического отека. • При возникновении выраженного снижения АД следует рассмотреть вопрос о коррекции дозы диуретиков, сопутствующих гипотензивных средств, а также об устранении причин возникновения выраженного снижения АД (например, гиповолемия). Если, несмотря на эти меры, выраженное снижение АД сохраняется, дозу препарата Юпердио следует уменьшить или препарат следует временно отменить. Оксидативная стабильность препарата Юпердио не была оценена. • При применении препарата Юпердио у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек следует соблюдать осторожность. • Гиперкалиемия: препараты, способные увеличивать содержание калия в сыворотке крови (например, калийсберегающие диуретики, препараты калия) одновременно с препаратом Юпердио следует применять с осторожностью. В случае возникновения клинически значимой гиперкалиемии следует рассмотреть такие меры, как снижение потребления калия с пищей или коррекция дозы сопутствующих препаратов. Рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови. В особенности у пациентов с такими факторами риска, как тяжелые нарушения функции почек, сахарный диабет, гипотиреоз, гипоальбуминемия. • Ангионевротический отек: при возникновении ангионевротического отека препарат Юпердио следует немедленно отменить и назначить надлежащее лечение и наблюдение за пациентом до полного и стойкого разрешения всех возникших симптомов. Повторно назначать препарат Юпердио не следует. Применение препарата у пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе не изучено, следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов данной категории, т.к. они могут быть подвержены повышенному риску развития ангионевротического отека. Пациенты негроидной расы могут быть более подвержены риску ангионевротического отека. • У пациентов со стенозом почечной артерии препарат следует применять с осторожностью, регулярно контролировать функцию почек. **Беременность и период грудного вскармливания:** применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. • Следует информировать пациентов о возможных последствиях применения препарата во время беременности, а также о необходимости использования надежных методов контрацепции во время лечения препаратом и в течение недели после его последнего приема. **Побочное действие:** Очень часто (≥10%): гиперкалиемия, артериальная гипотензия, нарушение функции почек. Часто (1-9%): кашель, головокружение, почечная недостаточность, диарея, гипонатриемия, утомляемость, головная боль, обморок, тошнота, астения, ортостатическая гипотензия, головноекружение. Нечасто (0,1-1%): ангионевротический отек, постуральное головокружение. **Взаимодействие:** • Одновременное применение противопоказано: с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, применение с ингибиторами АПФ. Препарат Юпердио не следует применять ранее, чем через 36 часов после прекращения терапии ингибитором АПФ. Терапию ингибитором АПФ следует начинать не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы препарата Юпердио. • Одновременное применение не рекомендовано: АРА, одновременного применения препарата Юпердио с алискиреном следует избегать у пациентов с нарушением функции почек (сCrCl <60 мл/мин/1,73 м²). • Следует соблюдать осторожность при одновременном применении со статинами, сифенафилем, препаратами лития, калийсберегающими диуретиками, влоачи агонистами минералокортикоидов (например, спиронолактон, триамтерен, амилорид), препаратами калия или заменителями соли, содержащими калий, нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), в т.ч. с селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ингибиторами ЦОГ-2), ингибиторами ОАТР1В1, ОАТР1В3, ОАТ3 (например, рифампицин, циклоспорин) или МРР2 (например, ритонавиром).

За более подробной информацией о препарате обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата Юпердио, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 200 мг. ООО «НОВАРТИС ФАРМА»

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

АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неперилизин ингибитор. NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская Ассоциация кардиологов). ХСН – хроническая сердечная недостаточность

\* По сравнению с эналаприлом у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса. § Госпитализация в связи с ухудшением сердечной недостаточности

1. McMurray et al. N Engl J Med 2014;371:993-1004. 2. Lewis et al. Circulation 2015;132:A17912. 3. Лечение болезней сердца. В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалава, С.В. Моисеев. Москва: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. – 600 с.



# Выбирая Ксарелто® сегодня, вы можете защитить ваших пациентов с ТГВ или ТЭЛА завтра



**Монотерапия ВТЭО с 1-го дня без  
использования инъекционных антикоагулянтов<sup>1-3,5</sup>**



**Благоприятный профиль эффективности в течение  
всего курса лечения ТГВ/ТЭЛА, включая первые  
3 недели самого высокого риска рецидива<sup>1-5</sup>**



**Возможность снижения риска больших кровотечений  
в ~2 раза\* по сравнению с эноксапарином + АВК, в том  
числе у ослабленных пациентов<sup>\*\*</sup>**



**Единственный ПОАК с удобным однократным  
приемом<sup>а</sup> и возможностью выбора дозировки  
после 6 месяцев лечения<sup>б</sup> ТГВ/ТЭЛА<sup>5-7</sup>**

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ВТЭО – венозные тромбозоэмболические осложнения; АВК – антагонисты витамина К.  
<sup>а</sup> После 21-го дня лечения. <sup>б</sup> После как минимум 6 месяцев лечения тромбоза, в зависимости от соотношения риска рецидива ТГВ/ТЭЛА и риска кровотечения.

\* 40 случаев больших кровотечений в группе ривароксабана и 72 случая в группе эноксапарина + АВК. \*\* Пациенты старше 75 лет, с массой тела <=50кг, КЛР <50 мл/мин.

**КСАРЕЛТО®.** Международное непатентованное название: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 2,5/10/ 15/ 20 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 тиагидридами – клопидогрелом или тиклопидином (для таблеток 2,5 мг); – профилактика венозной тромбозоэмболии (ВТЭО) у пациентов, подвергшихся обширной ортопедическим вмешательствам на нижних конечностях (для таблеток 10 мг); – профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен (ТГВ) или тромбозоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА (для таблеток 10 мг); – профилактика инсульта и системной тромбозоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий некапанального происхождения (для таблеток 15/20 мг); – лечение тромбоза глубоких вен и тромбозоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА (для таблеток 15/20 мг). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу таблеток; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровоизлияние); заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечения; беременность и период лактации (период грудного вскармливания); детский и подростковый возраст до 18 лет; тяжелая степень нарушения функции почек (КЛР < 15 мл/мин); сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аликсбан, дабигатран и др.), кроме случаев, когда пациент переводится с терапии или на терапию препаратом Ксарелто®, или же когда НВГ назначается в низких дозах для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера; недавно перенесенная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкогалактозная мальабсорбция) (в связи с наличием в составе лактозы). **Дополнительно для таблеток 2,5 мг:** лечение ОКС при помощи антиагрегантов; у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку. **Дополнительно для таблеток 10 мг:** 2,5 мг цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью. **Дополнительно для таблеток 10/15/20 мг:** перенесенные или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения (например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глаз, недавнее внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или другие аномалии сосудов головного или спинного мозга). **ОСТОРОЖНОСТЬ:** – 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 язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, при бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе). – При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КЛР 30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови. – При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КЛР 15–29 мл/мин). – Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протезы ВИЧ (например, ритонавиром). – Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КЛР 15–29 мл/мин), повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протезы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагре-

ганты, другие антикоагулянтные средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). **Дополнительно для таблеток 10/15/20 мг:** Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протезы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения. **Дополнительно для таблеток 10 мг:** У пациентов с риском обострения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки может быть оправдано назначение профилактического противоязвенного лечения. **Дополнительно для таблеток 10/2,5 мг:** недавно перенесенном внутричерепном или внутримозговом кровоизлиянии, при патологии сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируют в зависимости от локализации, степени тяжести или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. 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 десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор\*, диарея, рвота\*, кожный зуд (включая частые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боли в конечностях\*, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию\*), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины крови\*), лихорадка\*, 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. <sup>а</sup> Наблюдались после больших ортопедических операций.

<sup>б</sup> регистрировались при лечении ВТЭО как очень частые у женщин моложе 55 лет.

**Регистрационный номер:** для таблеток 2,5 мг: ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 23.04.2018; для таблеток 10 мг: ЛСР-009820/09. Актуальная версия инструкции от 28.08.2018; для таблеток 15/20 мг: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.08.2018. **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение и производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

**Литература:** 1. The EINSTEIN-PE Investigators: Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med 2012; 366:1287–1297. 2. The EINSTEIN Investigators: Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2010; 363:2499–2510. 3. Prins M.H., Lensing A.W.A., Bauersachs R. et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. Thrombosis J. 2013; 11(1): 21. 4. Limone B.L., Hernandez A.V., Michalak D., Bookhart B.K., Coleman C.I. Timing of recurrent venous thromboembolism early after the index event: a meta-analysis of randomized controlled trials. Thromb Res. 2013; 132: 420–26. 5. Инструкция по применению препарата для медицинского применения Ксарелто® 15, 20 мг от 17.08.2018. 6. Инструкция по применению препарата для медицинского применения Ксарелто® 10 мг от 28.08.2018. 7. Weitz J.J., Lensing A.W., Prins M.H. et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med. 2017; 376(13): 1211–22.