

ISSN 0022-9040
ISSN 2412-5660 (Moskva. Online)

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



KARDIOLOGIA

1'2019

Том 59

**ВЛИЯНИЕ ДЕПРЕССИВНОЙ
СИМПТОМАТИКИ НА РИСК
СМЕРТИ У ПАЦИЕНТОВ С ХСН**

**ФП ПРИ ОСТРОМ
КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ**

**ДИАГНОСТИКА
ОБСТРУКТИВНЫХ ПОРАЖЕНИЙ
КА ПРИ СТАБИЛЬНОЙ ИБС
И ВОЗМОЖНОСТИ КТ**

**ПАЛЛИАТИВНАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ
ПРИ ХСН**

**АМИЛОИДОЗ
В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ
ПРАКТИКЕ**

**РИСК РАЗВИТИЯ ИБС
В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ**

**РОЛЬ ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ
КЛЕТОК И МАКРОФАГОВ
ПРИ ОСЛОЖНЕННЫХ
ФОРМАХ АТЕРОСКЛЕРОЗА**

Выбирая Ксарелто® сегодня, вы можете защитить ваших пациентов с фибрилляцией предсердий завтра^{1,#}



Подтвержденный профиль эффективности в профилактике инсульта и снижение риска жизнеугрожающих кровотечений даже у пожилых и коморбидных пациентов^{**†,†,1}



Только Ксарелто® подтвердил значимое снижение риска ИМ/ОКС среди ПОАК по данным крупного мета-анализа РКИ^{2,†}



Выбор дозы Ксарелто® основан на одном надежном показателе – клиренсе креатинина, что позволяет снизить вероятность ошибки при назначении препарата^{§,3,4}



Однократный режим дозирования способствует высокой приверженности к терапии Ксарелто®^{†,5,6}

^{*}В сравнении с варфарином; ^{**}Высокий риск инсульта (по шкале CHADS₂ ≥3 балла) и кровотечений (по шкале HAS-BLED ≥3 балла); [†]Препарат Ксарелто® изучен и зарегистрирован по показанию «Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения»; [‡]При КлКр 30–49 мл/мин доза Ксарелто® 15 мг 1 р/д, при КлКр ≥50 мл/мин доза Ксарелто® 20 мг 1 р/д; ¹Имеются ограничения, указанные в первоисточнике. Полные результаты исследований приведены в первоисточниках.

ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты; РКИ – рандомизированные клинические исследования; КлКр – клиренс креатинина.

КСАРЕЛТО®. Международное непатентованное название: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15 или 20 мг ривароксабана микроинкапсулированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения; – лечение тромбоза глубоких вен и тромбозов легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аписабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены); почечная недостаточность (клиренс креатинина <15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении) при лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 49–30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови; при лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 29–15 мл/мин) следует соблюдать осторожность, поскольку концентрация ривароксабана в плазме крови у таких пациентов может значительно повышаться (в среднем в 1,6 раза), и вследствие этого они подвержены повышенному риску кровотечения; у пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромботические средства); Ксарелто® не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение

противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Эти лекарственные препараты являются сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина. Как следствие, эти лекарственные препараты могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови до клинически значимого уровня (в среднем в 2,6 раза), что увеличивает риск развития кровотечений. Азоловый противогрибковый препарат флуконазол, умеренный ингибитор CYP3A4, оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно. Пациенты с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 29–15 мл/мин) или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем на эквивалентном обнаружении осложнений в форме кровотечений. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Учитывая механизм действия, применение 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) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии, геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шоком, которые невозможно объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, запор*, диарея, рвота*, лихорадка*, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), избыточная гематома при ушибе, повышение активности «печеночных» трансаминаз, боли в конечностях**, головноекружение, головная боль, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию**), почечная недостаточность (включая повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины**), носовое кровотечение, кровохарканье, зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экзема, кожные и подкожные кровоизлияния, выраженное снижение артериального давления, гематома.

* регистрировались после больших ортопедических операций;

** регистрировались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин < 55 лет.

Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 12.02.2018. Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение и производитель: Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

KARDIOLOGIJA

1'2019

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

Том 59

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)
Галявич 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)
Джусупов 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 18.01.2019. 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

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

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

1'2019

vol. 59

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:
Laykischev 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

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

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Пушкарев Г. С., Кузнецов В. А., Фишер Я. А., Солдатова А. М., Сапожникова А. Д., Енина Т. Н.
Влияние депрессивной симптоматики на риск смерти от всех причин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших сердечную ресинхронизирующую терапию

Арутюнов А. Г., Ильина К. В., Арутюнов Г. П., Колесникова Е. А., Пчелин В. В., Кулагина Н. П., Токмин Д. С., Тулякова Э. В.
Морфофункциональные особенности диафрагмы у больных с хронической сердечной недостаточностью

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Дроботья Н. В., Торосян С. С., Гусейнова Э. Ш., Моргунов М. Н.
Влияние фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина на ультразвуковые характеристики желудочков сердца у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией

Сумин А. Н., Корок Е. В., Короткевич А. А., Качурина Е. Н., Коков А. Н., Барбараш О. Л.
Сложности диагностики обструктивных поражений коронарных артерий при стабильной ишемической болезни сердца и возможности однофотонной эмиссионной компьютерной томографии

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

Кузьмина Н. М., Максимов Н. И.
Приверженность к медикаментозному лечению у пациентов, перенесших острый коронарный синдром и чрескожное коронарное вмешательство

АРИТМИИ СЕРДЦА

Батурина О. А., Андреев Д. А., Ананичева Н. А., Гиляров М. Ю., Сычев Д. А., Сыркин А. Л., Щекочихин Д. Ю.
Распространенность фибрилляции предсердий при остром коронарном синдроме и особенности назначения пероральных антитромботических препаратов

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Глезер М. Г.
Половая и возрастная характеристики смертности от заболеваний системы кровообращения в Московской области. Данные 2016 года

Contents

CHRONIC HEART FAILURE

5 Pushkarev G. S., Kuznetsov V. A., Fisher Y. A., Soldatova A. M., Sapozhnikova A. D., Enina T. N.
Impact of Depressive Symptoms on All-Cause Mortality in Patients with Congestive Heart Failure After Cardiac Resynchronization Therapy

12 Arutyunov A. G., Ilyina K. V., Arutyunov G. P., Kolesnikova E. A., Pchelin V. V., Kulagina N. P., Tokmin D. S., Tulyakova E. V.
Morphofunctional Features of The Diaphragm in Patients With Chronic Heart Failure

ISCHEMIC HEART DISEASE

22 Drobotya N. V., Torosyan S. S., Guseynova E. Sh., Morgunov M. N.
Effect of Perindopril/Amlodipine Fixed Combination on Ultrasound Characteristics of Ventricles of the Heart in Patients with Ischemic Heart Disease and Arterial Hypertension

28 Sumin A. N., Korok E. V., Korotkevitch A. A., Kachurina E. N., Kokov A. N., Barbarash O. L.
Difficulties of Diagnostics of Obstructive Coronary Artery Lesions in Patients with Stable Ischemic Heart Disease and Possibilities of Single-Photon Emission Computed Tomography

ACUTE CORONARY SYNDROME

36 Kuzmina N. M., Maximov N. I.
Adherence to Medical Treatment in Patients who Have Experienced Acute Coronary Syndrome and Percutaneous Coronary Intervention

CARDIAC ARRHYTHMIAS

40 Baturina O. A., Andreev D. A., Ananicheva N. A., Gilyarov M. Yu., Sychev D. A., Syrkin A. L., Schekochikhin D. Yu.
Prevalence of Atrial Fibrillation and use of Oral Antithrombotic Therapy in Patients With Acute Coronary Syndrome

EPIDEMIOLOGY

49 Glezer M. G.
Gender and Age Characteristics of Mortality From Diseases of the Circulatory System of the Moscow region. Data 2016 year

Содержание

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Тодоров С. С.
Роль гладких мышечных клеток
и макрофагов в развитии осложненных
форм атеросклероза артерий

РАЗНОЕ

Максимов С. А., Цыганкова Д. П.
Популяционный риск развития
ишемической болезни сердца
в зависимости от объемов потребления
алкоголя населением (исследование
ЭССЕ-РФ в Кемеровской области)

Чомахидзе П. Ш., Мозжухина Н. В.,
Полтавская М. Г., Седов В. П., Сыркин А. Л.
Применение методов функциональной
диагностики для оценки кардиального риска
у пациентов старше 65 лет или с наличием
кардиальной патологии при плановых
абдоминальных хирургических вмешательствах

Огнерубов Д. В., Проваторов С. И., Терещенко А. С.,
Ромасов И. В., Погорелова О. А., Трипотень М. И.,
Балахонова Т. В., Меркулов Е. В., Самко А. Н.
Анализ частоты осложнений при раннем
удалении компрессионной повязки
после коронарной ангиографии
трансрадиальным доступом

ПРАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ ПРИЛОЖЕНИЕ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКИХ ВРАЧЕЙ

КЛИНИЧЕСКИЕ СЕМИНАРЫ

Ларина В. Н., Чукаева И. И., Ларин В. Г.
Современные тенденции и возможности
оказания паллиативной медицинской помощи
при хронической сердечной недостаточности

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Галеева З. М., Галявич А. С., Балеева Л. В.,
Галимзянова Л. А., Рафиков А. Ю.,
Гизатуллина Н. Ф., Мустафина Д. А.
Случай амилоидоза
в кардиологической практике

Contents

EXPERIMENTAL CARDIOLOGY

57 Todorov S. S.
The Role of Smooth Myocytes and
Macrophages in Development of Complicated
Forms of Arterial Atherosclerosis

MISCELLANEOUS

62 Maksimov S. A., Cygankova D. P.
Population Risk of Ischemic
Heart Disease Depending
on the Volume of Alcohol Consumption
by the Population (ЭССЕ-РФ Study
in the Kemerovo Region)

69 Chomakhidze P. Sh., Mozzhuhina N. V.,
Poltavskaya M. G., Sedov V. P., Syrkin A. L.
Functional Diagnostic Methods
in Cardiac Prognosis
in Major Abdominal Surgery
in Patients with Heart Disease
or Over 65 Years Old

79 Ognerubov D. V., Provatorov S. I., Tereshchenko A. S.,
Romasov I. V., Pogorelova O. A., Tripoten M. I.,
Balakhonova T. V., Merkulov E. V., Samko A. N.
Rate of Complications
at Early Removal of Compression
Bandage After Transradial
Coronary Angiography

PRACTICAL CARDIOLOGY SUPPLEMENT FOR PRACTISING PHYSICIANS

CLINICAL SEMINARS

84 Larina V. N., Chukaeva I. I., Larin V. G.
Current Trends and Possibilities
of Providing Medical Palliative Care
in Chronic Heart Failure

CASE REPORT

93 Galeeva Z. M., Galyavich A. S., Baleeva L. V.,
Galimzyanova L. A., Rafikov A. Y.,
Gizatullina N. F., Mustafina D. A.
The Case of Amyloidosis
in Cardiological Practice

Пушкарев Г. С., Кузнецов В. А., Фишер Я. А., Солдатова А. М., Сапожникова А. Д., Енина Т. Н.
Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия

ВЛИЯНИЕ ДЕПРЕССИВНОЙ СИМПТОМАТИКИ НА РИСК СМЕРТИ ОТ ВСЕХ ПРИЧИН У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПЕРЕНЕСШИХ СЕРДЕЧНУЮ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩУЮ ТЕРАПИЮ

Ключевые слова: депрессия, хроническая сердечная недостаточность, психосоциальные факторы риска, сердечная ресинхронизирующая терапия.

Ссылка для цитирования: Пушкарев Г. С., Кузнецов В. А., Фишер Я. А., Солдатова А. М., Сапожникова А. Д., Енина Т. Н. Влияние депрессивной симптоматики на риск смерти от всех причин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших сердечную ресинхронизирующую терапию. Кардиология. 2019;59(1):5–11.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка влияния депрессивной симптоматики на риск смерти от всех причин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), перенесших сердечную ресинхронизирующую терапию (СРТ). **Материалы и методы.** В исследование были включены 156 пациентов (131 мужчина и 25 женщин) в возрасте от 23 до 82 лет (средний возраст $55,3 \pm 9,6$ года), которым была выполнена имплантация бивентрикулярного кардиостимулятора для проведения СРТ. Средняя продолжительность проспективного наблюдения составила $51,6 \pm 33,4$ мес. Для определения симптомов депрессии использовали шкалу Бека. Выраженные депрессивные симптомы определяли в случае, если оценка по шкале Бека составляла 19 баллов и выше, от 10 до 18 баллов соответствовали легкой депрессивной симптоматике. В случае оценки 9 баллов и менее считали, что у пациента отсутствуют симптомы депрессии. Для оценки относительного риска (ОР) и его 95% доверительного интервала (ДИ) смерти от всех причин использовали многофакторную регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса. **Результаты.** Средняя оценка по шкале Бека составила $12,4 \pm 8,3$ балла. У 66 (42,3%) пациентов отсутствовали симптомы депрессии, у 57 (36,5%) диагностировали легкую депрессивную симптоматику, у 33 (21,2%) – выраженные симптомы депрессии. Группы не различались по основным клинико-функциональным и лабораторным показателям. Среди лиц без симптомов депрессии было больше мужчин (90,9% в группе без депрессивных симптомов против 69,7% в группе с выраженными депрессивными симптомами; $p=0,007$). У пациентов с симптомами депрессии частота выявления гиперхолестеринемии была выше (43,9% в группе без депрессивных симптомов против 63,3% в группе пациентов, имевших симптомы депрессии; $p=0,02$). За период наблюдения от всех причин умерли 33 (21,2%) пациента. По результатам многофакторного анализа, ОР смерти для показателя депрессивной симптоматики, определенного в баллах, составил 1,05 (при 95% ДИ от 1,01 до 1,09; $p=0,01$). У пациентов с легкой депрессивной симптоматикой ОР составил 1,08 (при 95% ДИ от 0,46 до 2,54; $p=0,9$), с выраженными депрессивными симптомами – 2,92 (при 95% ДИ от 1,17 до 7,32; $p=0,02$). **Выводы.** Выраженность депрессивной симптоматики была ассоциирована с полом и частотой выявления гиперхолестеринемии. Выраженная депрессивная симптоматика оказывала независимое влияние на риск смерти от всех причин у пациентов с ХСН, перенесших СРТ.

Pushkarev G. S., Kuznetsov V. A., Fisher Y. A., Soldatova A. M., Sapozhnikova A. D., Enina T. N.
Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tomsk, Russia

IMPACT OF DEPRESSIVE SYMPTOMS ON ALL-CAUSE MORTALITY IN PATIENTS WITH CONGESTIVE HEART FAILURE AFTER CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY

Keywords: depression; congestive heart failure; psychosocial risk factors; cardiac resynchronization therapy.

For citation: Pushkarev G. S., Kuznetsov V. A., Fisher Y. A., Soldatova A. M., Sapozhnikova A. D., Enina T. N.

Impact of Depressive Symptoms on All-Cause Mortality in Patients with Congestive Heart Failure After Cardiac Resynchronization Therapy. Kardiologiia. 2019;59(1):5–11.

SUMMARY

Purpose: to assess the association between depression and all-cause mortality in patients with congestive heart failure (CHF) after cardiac resynchronization therapy (CRT). **Materials and Methods.** We enrolled in this study 156 patients (mean age 55.3 ± 9.6 years) with CHF and implanted devices for CRT. Mean duration of follow-up was 51.6 ± 33.4 months. The Beck Depression Inventory (BDI) was used to evaluate depressive symptoms (DS); DS were considered absent for a score 0–9, mild to moderate – 10–18, severe – ≥ 19 . For assessment of association of DS and mortality we used multivariate Cox proportional hazards regression model with estimation of haz-

ard ratios (HR) with 95% confidence intervals (95%CI). *Results.* Average Beck Depression Inventory score was 12.4 ± 8.3 . In 66 patients (42.3%) there were no DS, 57 patients (36.5%) had mild, and 33 (21.2%) – severe DS. These groups did not differ by main clinical-functional and laboratory indicators. Among individuals without DS prevailed men (90.9 vs. 69.7% among those with severe DS, $p=0.007$). Hypercholesterolemia was more frequent in patients with DS (63.3 vs. 43.9% in patients without DS, $p=0.02$). During follow-up 33 patients died (21.2%). Adjusted HR of death from all-causes for DS score as continuous parameter was 1.05, 95% CI 1.01–1.09, $p=0.02$. Patients without DS were used as reference (HR=1.0) in analysis of categorical indicator. HR was 1.08, 95% CI 0.46–2.54, $p=0.9$ in patients with mild, and 2.92, 95% CI 1.17–7.32, $p=0.02$ – with severe DS. *Conclusion:* DS were associated with gender and hypercholesterolemia. Severe DS were independently associated with all-cause mortality in patients with CHF and implanted CRT devices.

В настоящее время установлены многочисленные факторы риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). К наиболее изученным относят традиционные ФР, такие как повышенное артериальное давление, курение, дислипидемия, ожирение и т.д. [1]. Не менее значимыми являются и психосоциальные ФР. Согласно данным экспертов Европейского общества кардиологов, к наиболее существенным психосоциальным факторам, влияющим на состояние здоровья пациентов с ССЗ, относят депрессию, тревогу, посттравматическое стрессовое расстройство, социальную изоляцию и тип личности D [2]. Депрессия как прогностический маркер ССЗ прежде всего изучена у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [3]. В крупном российском многоцентровом проспективном исследовании КООРДИНАТА была показана ассоциация депрессивной симптоматики с сердечно-сосудистыми осложнениями и смертью от ССЗ и всех причин у пациентов с ИБС и артериальной гипертензией (АГ) [4]. Существует связь и с неблагоприятными клиническими исходами у больных после коронарного стентирования [5]. В сердечно-сосудистом континууме исходом таких ССЗ, как АГ, ИБС, является хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [6]. В то же время, по данным отечественного исследования КОМПАС, депрессивные расстройства широко распространены у пациентов с ХСН и наблюдаются более чем в 60% случаев [7]. Влияние депрессии на прогноз у пациентов с ХСН показано в мета-анализе Т. Rutledge и соавт., по данным которого, депрессия повышала риск смерти у больных с ХСН в 2,1 раза за период наблюдения от 6 мес до 4 лет [8].

Одним из перспективных и современных методов лечения больных с ХСН является сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ). Эта терапия показана пациентам с ХСН II–IV функционального класса (ФК) по NYHA, фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\leq 35\%$, широким комплексом QRS ≥ 150 мс, блокадой левой ножки пучка Гиса [9].

Существуют немногочисленные исследования, в которых изучалась депрессия у пациентов, перенесших СРТ. В исследовании С. Knackstedt и соавт. выявлено, что после СРТ через 6 мес наблюдения уровни депрессии оставались не измененными по сравнению с исходными [10]. В другом исследовании S. Ploix и соавт. показали, что ответ на СРТ у пациентов с ХСН

не зависел от наличия у нас депрессии перед операцией [11]. В то же время исследований, в которых изучалось влияние депрессии на прогноз у пациентов с ХСН после имплантации бивентрикулярных кардиостимуляторов, явно недостаточно [12, 13].

Цель исследования: оценить влияние депрессивной симптоматики на риск смерти от всех причин у пациентов с ХСН, перенесших СРТ.

Относительный риск (ОР) рассчитывали после коррективы на следующие факторы: возраст, пол, статус курения, гипертонию, сахарный диабет, предыдущий инфаркт миокарда, индекс массы тела, гиперхолестеринемия, фракцию выброса левого желудочка, количество гемодинамически значимых повреждений в коронарных артериях и функциональный класс СНФ.

Материалы и методы

В исследование включали всех пациентов после проведения СРТ в Тюменском кардиологическом научном центре с 11 мая 2004 г. по 8 ноября 2016 г. Всего были обследованы 156 пациентов (131 мужчина и 25 женщин) в возрасте от 23 до 82 лет (средний возраст $55,3 \pm 9,6$ года). У 62,2% пациентов причиной ХСН была ИБС.

Средняя продолжительность наблюдения составила $51,6 \pm 33,4$ мес.

Всем больным проводили трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ) с использованием ультразвуковых аппаратов Philips iE 33 (США), General Electric Vivid E9 (США). При этом оценивали диаметр корня аорты, диаметр левого предсердия, размер правого желудочка, конечный диастолический и конечный систолический объемы ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки, толщину задней стенки ЛЖ, массу миокарда ЛЖ и ФВ ЛЖ. Линейные показатели и массу миокарда ЛЖ индексировали к площади поверхности тела.

Для определения симптомов депрессии использовали шкалу депрессии Бека [14]. Эта шкала содержит 21 вопрос с утверждениями, которые соответствуют специфическим проявлениям/симптомам депрессии. В соответствии со степенью выраженности симптома каждому утверждению были присвоены балльные оценки от 0 (симптом отсутствовал или был выражен минимально) до 3 (максимальная выраженность симптома). Таким образом, каждый вопрос шкалы оценивался от 0 до 3 баллов в соот-

ветствии с нарастанием тяжести симптома. Итоговая оценка вычислялась путем суммирования результатов, и суммарный балл находился в диапазоне от 0 до 63. Выраженные депрессивные симптомы определяли в случае, если пациент набирал по шкале 19 баллов и более, от 10 до 18 баллов соответствовали легкой депрессивной симптоматике. Если пациент набирал 9 баллов и менее, считали, что симптомы депрессии у пациента отсутствуют. Опросник Бека был переведен на русский язык и валидизирован. Русскоязычная версия шкалы депрессии Бека имеет высокий уровень надежности, показатель Кронбаха α для опросника Бека составляет 0,86, для его когнитивно-аффективной подшкалы – 0,79, для подшкалы соматизации – 0,79 [15]. Все включенные в исследование пациенты полностью заполнили опросник Бека. Проведенное исследование было одобрено локальным этическим комитетом. Пациентов включали в исследование только после подписания ими информированного согласия.

Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета статистических программ SPSS версия 21.0. Распределение переменных определяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Для сравнения количественных величин в двух группах при их нормальном распределении использовали t-критерий Стьюдента, при распределении, не являющемся нормальным, – непараметрический критерий Манна–Уитни. Показатели представлены в виде $M \pm SD$ (среднее \pm

стандартное отклонение). При сравнении средних величин в нескольких группах применяли критерий Краскела–Уоллиса для установления неслучайного характера различий средних показателей. При оценке достоверности различий между выборочными долями совокупности в нескольких группах использовали анализ таблиц сопряженности по критерию «максимального правдоподобия χ^2 » для установления статистически значимых различий между группами, с последующим парным сравнением групп методом χ^2 Пирсона. Многофакторную регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса использовали для оценки ОР наступления конечной точки. ОР и его 95% доверительный интервал (ДИ) рассчитывали с учетом сопутствующих ФР, к которым относили возраст, пол, курение, наличие АГ, сахарного диабета, постинфарктного кардиосклероза, индекс массы тела, наличие гиперхолестеринемии, ФВ ЛЖ, количество гемодинамически значимых стенозированных поражений коронарных артерий, а также ФК ХСН. В анализ включали как количественные, так и категориальные показатели шкалы депрессии Бека. При использовании категориального показателя ОР смерти вычисляли относительно выбранной референсной группы, к которой относили пациентов без симптомов депрессии и риск в которой принимался равным 1,0. В качестве конечной точки принимали смерть от всех причин. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$ [16].

Таблица 1. Сравнительная клиническая характеристика обследованных пациентов в зависимости от выраженности депрессивных симптомов

Показатель	Отсутствие симптомов депрессии (n=66)	Легкая депрессивная симптоматика (n=57)	Выраженная депрессивная симптоматика (n=33)	P	
	1	2	3		
Возраст средний, годы (M±SD)	54,7±9,0	56,6±9,8	54,3±10,5	нд	
Мужской пол, %	90,9*	84,2	69,7*	0,03	
Индекс массы тела, кг/м ² (M±SD)	30,1±7,1	30,4±5,4	31,3±6,8	нд	
Курение, %	28,8	35,1	15,2	нд	
ИБС, %	60,6	61,4	66,7	нд	
Постинфарктный кардиосклероз, %	34,8	38,6	30,3	нд	
Артериальная гипертензия, %	71,2	75,4	81,8	нд	
Сахарный диабет, %	13,6	15,8	21,6	нд	
Фибрилляция предсердий, %	45,5	49,1	42,4	нд	
Гиперхолестеринемия, %	43,9**	68,4**	54,5	0,03	
ЧКВ в анамнезе, %	24,2	17,5	12,1	нд	
Число пораженных коронарных артерий, %	нет	60,7	66,7	72,8	нд
	одна	31,8	15,8	12,1	
	две	4,5	7,0	3,0	
	три и более	3,0	10,5	12,1	
ФК ХСН (NYHA), %	I–II	34,8	38,6	36,4	нд
	III–IV	65,2	61,4	63,6	

M±SD – среднее \pm стандартное отклонение; * – $p_{1-3}=0,007$; ** – $p_{1-2}=0,006$; нд – недостоверные различия. ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЧКВ – чрескожные коронарные вмешательства; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца.

Таблица 2. Сравнительная характеристика эхокардиографических показателей в зависимости от показателя депрессивной симптоматики

Показатель		Отсутствие симптомов депрессии (n=66)	Легкая депрессивная симптоматика (n=57)	Выраженная депрессивная симптоматика (n=33)	p
		1	2	3	
Диаметр корня аорты	мм	34,9±3,5	34,5±3,6	34,1±3,6	нд
	мм/м ²	17,9±2,6	17,3±2,1	17,4±2,1	нд
Диаметр ЛП	мм	50,3±6,0	51,2±6,6	50,9±5,5	нд
	мм/м ²	25,7±3,7	25,6±3,5	26,0±3,4	нд
КДО ЛЖ	мл	226,6±52,5	233,9±64,9	224,9±70,0	нд
	мм/м ²	116,5±31,4	116,9±31,4	114,6±34,5	нд
КСО ЛЖ	мл	157,1±42,4	159,2±55,0	155,4±61,3	нд
	мл/м ²	80,9±24,7	79,4±26,6	79,4±29,4	нд
ФВ ЛЖ	%	31,6±6,3	33,3±8,5	33,4±8,5	нд
Диаметр ПЖ	мм	30,7±5,0	30,3±5,0	30,1±4,0	нд
	мм/м ²	15,7±2,8	15,2±2,9	15,3±1,9	нд
Толщина ЗС ЛЖ	мм	11,0±1,6*, **	10,3±1,3**	10,3±1,2*	0,03
	мм/м ²	5,7±1,2	5,2±1,0	5,2±0,7	нд
Толщина МЖП	мм	11,2±1,8	11,0±1,6	11,0±1,6	нд
	мм/м ²	5,7±1,2	5,6±1,2	5,6±0,8	нд
Масса миокарда ЛЖ	г	341,6±73,5	334,7±67,5	322,8±82,0	нд
	г/м ²	175,1±41,5	168,6±38,0	164,0±39,0	нд

Данные представлены в виде М±SD (среднее ± стандартное отклонение), * – p₁₋₃= 0,03, ** – p₁₋₂= 0,02; нд – недостоверные различия. ЛП – левое предсердие; ПЖ – правый желудочек; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; ЗС ЛЖ – задняя стенка левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЛЖ – левый желудочек.

Результаты

Средняя оценка по шкале Бека составила 12,4±8,3 балла. У 66 (42,3%) пациентов отсутствовали симптомы депрессии, у 57 (36,5%) определяли легкую депрессивную симптоматику, у 33 (21,2%) – выраженные симптомы депрессии.

Сравнительная характеристика клинических показателей у пациентов в зависимости от выраженности депрессивной симптоматики представлена в табл. 1. Группы достоверно различались по половому составу. В группе пациентов без симптомов депрессии было больше мужчин (90,9% в группе без депрессивной симптоматики против 69,7% в группе с выраженными симптомами депрессии; p=0,007). У пациентов с симптомами депрессии была выше частота выявления гиперхолестеринемии (43,9% в группе без симптомов депрессии против 63,3% в общей группе пациентов, имевших легкие или выраженные симптомы депрессии; p=0,02).

По данным оценки показателей ЭхоКГ (табл. 2), группы статистически значимо различались по толщине задней стенки ЛЖ (p=0,03). При последующем попарном сравнении групп были выявлены значительные различия между пациентами без симптомов депрессии и пациентами с легкой и выраженной депрессивной симптоматикой (p=0,02 и p=0,03 соответственно). В то же время не выявлено различий между группами по индексированным к площади поверхности тела показателям ЭхоКГ.

За период наблюдения от всех причин умерли 33 (21,2%) пациента. Для показателя депрессивной симптоматики, определенного в баллах, ОР смерти составил

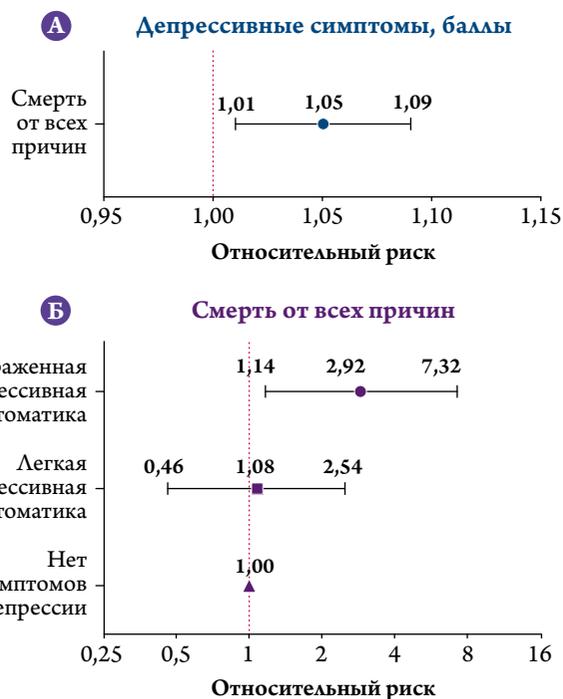


Рис. 1. Относительный риск смерти от всех причин в зависимости от оценки по шкале депрессии Бека в баллах (А) и от категорий депрессивной симптоматики (Б).

1,05 (при 95% ДИ от 1,01 до 1,09; $p=0,01$) (см. рисунок 1). Таким образом, увеличение суммарной оценки по шкале депрессии Бека на 1 балл приводит к увеличению риска смерти от всех причин на 5%. При анализе категориальных показателей депрессивной симптоматики установлено (см. рисунок 1), что ОР смерти от всех причин был значительно выше в группе пациентов с выраженными симптомами депрессии по сравнению с группой пациентов без признаков депрессивной симптоматики (ОР 2,92 при 95% ДИ от 1,17 до 7,32; $p=0,02$). У пациентов с легкой депрессивной симптоматикой ОР составил 1,08 при 95% ДИ от 0,46 до 2,54 ($p>0,05$).

Обсуждение

В нашем исследовании установлено, что уровень депрессивных симптомов связан с гендерной принадлежностью. В группе с выраженными симптомами депрессии женщин было достоверно больше, чем в группе без симптомов депрессии. Известно, что в популяции женщины страдают депрессией в 2 раза чаще мужчин [17]. Этот факт в литературе объясняется несколькими причинами, в том числе сугубо женскими социально-психологическими и семейными проблемами, такими как одиночество, бесплодие, развод, сильные эмоциональные переживания [18]. Средний возраст женщин в нашем исследовании составил $58,5 \pm 9,7$ года. Известно, что на уровень депрессии у женщин влияют и возрастные особенности. В период перименопаузы естественный процесс нейроэндокринной перестройки вызывает напряжение адаптационных механизмов, и воздействие дополнительных факторов может приводить к срыву адаптации и появлению как соматовегетативных, так и психических нарушений [19]. В климактерический период наличие депрессивных симптомов объясняется снижением уровня моноаминов, моноаминоксидазы, эндорфинов, что может быть следствием возрастного уменьшения содержания эстрогенов [20].

По нашим данным, толщина задней стенки ЛЖ была меньше в группе пациентов с депрессией. Вероятно, это связано с тем, что в группе пациентов с депрессией было больше женщин, по сравнению с группой пациентов без признаков депрессии. С учетом того, что размеры сердца у женщин меньше чем у мужчин, можно объяснить разницу между группами по этому показателю, что также подтверждается отсутствием достоверных различий между группами после индексации к площади поверхности тела.

В нашем исследовании у пациентов с симптомами депрессии частота выявления гиперхолестеринемии была выше. Аналогичные данные были получены в ряде других исследований [21, 22], что вероятно, связано с нездоровым питанием [21] и метаболическими нарушениями

вследствие гиперактивации гипоталамо-гипофизарной оси [22]. В исследовании С. S. Chuang и соавт. было показано, что гиперхолестеринемия увеличивает риск возникновения депрессивных расстройств, а применение статинов, напротив, приводит к снижению этого риска [23]. Так как пациенты в нашем исследовании в большинстве случаев имели ИБС, то при выявлении у них гиперхолестеринемии им была рекомендована терапия статинами. В мета-анализе М. R. DiMatteo и соавт. было показано, что у пациентов с депрессией приверженность к терапии лекарственными препаратами в 3,03 раза ниже, чем у пациентов без депрессии [24]. Таким образом, приверженность наших пациентов к гиполипидемической терапии могла быть снижена, что, вероятно, являлось еще одной причиной, объясняющей более высокую распространенность гиперхолестеринемии у пациентов с депрессивной симптоматикой.

По результатам нашей работы, депрессивная симптоматика была независимо связана с риском смерти от всех причин, и ОР был достоверно выше у пациентов с ХСН с выраженными симптомами депрессии. В мета-анализе Т. Rutledge и соавт. депрессия также повышала риск смерти у больных с ХСН [8]. Сходные данные получены в исследовании I. Sokoreli и соавт., в котором показано, что у пациентов с декомпенсацией ХСН депрессия ассоциировалась с неблагоприятным исходом в течение года после выписки из стационара [25].

В многочисленных исследованиях показано, что депрессивные симптомы являются ФР смерти у пациентов с ИБС, и это нашло отражение в рекомендациях для скрининга и лечения депрессии и ИБС Американской ассоциации сердца [3]. В проведенном исследовании L. Watkins и соавт. были обследованы 934 пациента с ИБС и высоким уровнем депрессии и тревоги. Авторы установили, что высокий уровень депрессии и тревоги повышал в 2,18 раза ОР смерти [26]. В то же время М. Konrad и соавт. установили, что риск депрессии значительно возрастает у пациентов с ИБС по сравнению с пациентами без ИБС [27]. Таким образом, ИБС у пациентов в нашем исследовании могла вносить существенный вклад в утяжеление симптомов депрессии, что в свою очередь могло приводить к ухудшению течения ХСН.

В некоторых исследованиях отмечается повышение уровней цитокинов воспаления: С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина (ИЛ) – 6, α -фактора некроза опухоли (α -ФНО) у пациентов с ХСН, которым показано проведение СРТ [28]. Кроме того, отмечено, что у пациентов с ХСН с повышением ФК ХСН увеличивался уровень СРБ, ИЛ-1, ИЛ-6 [29]. В исследовании М. В. Howren и соавт. [30] показаны причинно-следственные связи: депрессия влияет на повышение в крови уровней СРБ, ИЛ-1, ИЛ-6, и эти же цитокины влияют на повышение

уровня депрессии у больных ССЗ. Известно, что в патогенезе ХСН имеется воспалительный синдром, в результате активации системы цитокинов [31]. Влияние цитокинов на прогрессирование ХСН реализуется через цитокин-индуцированную гиперпродукцию оксида азота и, как следствие, его повреждающее воздействие на кардиомиоциты [32, 33]. В нашем исследовании субклиническое воспаление могло поддерживаться как депрессией, так и ХСН, и оказывать негативное влияние на функцию сердца. Этот факт также не исключает причину повышения частоты неблагоприятных исходов у пациентов с выраженными депрессивными симптомами.

По результатам некоторых исследований было показано, что проведение СРТ не влияет на уровень симптомов депрессии, тяжесть депрессивных симптомов не изменяется после СРТ [10], в то же время, по нашим дан-

ными, депрессивные симптомы увеличивают риск смерти у пациентов с ХСН после СРТ. Таким образом, раннее выявление и лечение депрессивной симптоматики у пациентов с ХСН, которым показана СРТ, поможет повысить эффективность этого метода в лечении ХСН и снизить риск смерти у этих пациентов.

Заключение

Выраженность депрессивной симптоматики ассоциирована с полом и частотой выявления гиперхолестеринемии. Выраженная депрессивная симптоматика оказывала независимое влияние на риск смерти от всех причин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших ресинхронизирующую терапию.

Конфликт интересов: не заявляется.

Information about the author:

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tomsk, Russia

Laboratory of Instrumental Diagnostics

Pushkarev Georgiy S. – MD, PhD.

E-mail: pushkarev@cardio.tmn.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Oganov R.G., Shalnova S.A., Kalinina A.M. Cardiovascular disease prevention: manual. Moscow: GEOTAR-Media 2009;216p. Russian (Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Калинина А.М. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Москва: GEOTAR-Media 2009; 216 с.)
2. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart J* 2016;37:2315–2381. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106.
3. Lichtman J.H., Bigger J.T., Blumenthal J.A. et al. Depression and coronary heart disease: recommendations for screening, referral, and treatment: a science advisory from the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Psychiatric Association. *Circulation* 2008;118(17):1768–75. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.190769>.
4. Chazov E.I., Oganov R.G., Pogosova G.V. et al. Clinico-Epidemiological Program of the Study of Depression in Cardiological Practice in Patients With Arterial Hypertension and Ischemic Heart Disease (COORDINATA). *Kardiologia* 2007;3:28–37. Russian (Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В. и др. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных Артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты многоцентрового исследования. *Кардиология* 2007;3:28–37).
5. Pedersen S.S., Denollet J., Daemen J. et al. Fatigue, depressive symptoms, and hopelessness as predictors of adverse clinical events following percutaneous coronary intervention with paclitaxel-eluting stents. *J Psychosom Res* 2007;62(4):455–461. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2006.12.018>.
6. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart J* 2016; 37: 2129–2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
7. Oganov R.G., Pogosova G.V., Shalnova S.A., Deev A.D. Depressive Disorders in General Medical Practice in KOMPAS Study: Outlook of a Cardiologist. *Kardiologia* 2005;8:37–43. Russian (Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Шальнова С.А., Деев А.Д. Депрессивные расстройства в общей медицинской практике по данным исследования КОМПАС: взгляд кардиолога. *Кардиология* 2005;8:37–43).
8. Rutledge T., Reis V.A., Linke S.E. et al. Depression in heart failure: a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(8):1527–1537. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.06.055.
9. Brignole M., Auricchio A., Baron-Esquivias G. et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *European Heart J* 2013;34:2281–2329. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf150.
10. Knackstedt C., Arndt M., Mischke K. et al. Depression, psychological distress, and quality of life in patients with cardioverter defibrillator with or without cardiac resynchronization therapy. *Heart Vessels* 2014;29(3):364–74. DOI: 10.1007/s00380-013-0372-8.
11. Ploux S., Verdoux H., Whinnett Z. et al. Depression and severe heart failure: benefits of cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23(6):631–636. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2011.02258.x
12. Shalaby A.A., Brumberg G.E., Pointer L. et al. Depression and outcome among veterans with implantable cardioverter defibrillators with or without cardiac resynchronization therapy capability. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014;37(8):994–1001. DOI:10.1111/pace.12361.
13. Shalaby A., Brumberg G., El-Saed A., Saba S. Mood disorders and outcome in patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012;35(3):294–301. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2011.03304.x

14. Beck A. T., Ward C. H., Mendelson M. et al. An Inventory for Measuring Depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4(6):561–571. DOI: 10.1001/archpsyc.1961.01710120031004.
15. Tarabrina N.V. Workshop on the psychology of post-traumatic stress. SPb.: Piter 2001; 272p. Russian (Тарабрина Н.В. Теоретические основы посттравматического стресса. СПб: Питер 2001;272с.).
16. Ivchenko G. I., Medvedev Ju. I. Mathematical statistics. Librokom 2014; 352p. Russian (Ивченко Г.И., Медведев Ю.И. Математическая статистика. Либроком 2014; 352с.).
17. Silverstein В., Edwards T., Gamma A. et al. The role played by depression associated with somatic symptomatology in accounting for the gender difference in the prevalence of depression. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2013;48(2):257–263. DOI: 10.1007/s00127-012-0540-7.
18. Tyuvina N.A., Balabanova V.V., Voronina E. O. Gender features of depressive disorders in women. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics* 2015;7(2):75–79. Russian (Тювина Н.А., Балабанова В.В., Воронина Е.О. Гендерные особенности депрессивных расстройств у женщин. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2015;7(2):75–79). DOI: 10.14412/2074-2711-2015-2-75-79.
19. Tyuvina N.A. The differential diagnosis and treatment of depressive disorders in menopausal women. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics* 2011;3(1):66–71. Russian (Тювина Н.А. Дифференциальная диагностика и лечение депрессивных расстройств женщин в период климактерия. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2011;3(1):66–71). DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2011-137>.
20. Smetnik V.P., Kulakov V.I. Manual on menopause. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo 2001; 685p. Russian (Сметник В.П., Кулаков В.И. Руководство по менопаузе. М.: Медицинское информационное агентство 2001; 685с.).
21. Nakao M., Yano E. Relationship between major depression and high serum cholesterol in Japanese men. *Tohoku J Exp Med* 2004;204(4):273–87. PMID: 15572853
22. Marazziti D., Rutigliano G., Baroni S. et al. Metabolic syndrome and major depression. *CNS Spectr* 2014;19(4):293–304. DOI:10.1017/S1092852913000667
23. Chuang C. S., Yang T. Y., Muo C. H. et al. Hyperlipidemia, statin use and the risk of developing depression: a nationwide retrospective cohort study. *Gen Hosp Psychiatry* 2014;36(5):497–501. DOI:10.1016/j.genhosppsych.2014.05.008.
24. DiMatteo M. R., Lepper H. S., Croghan T. W. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med* 2000;160(14):2101–2107. PMID: 10904452
25. Sokoreli I., de Vries J. J., Riistama J. M. et al. Depression as an independent prognostic factor for all-cause mortality after a hospital admission for worsening heart failure. *Int J Cardiol* 2016;220:202–207. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.068>.
26. Watkins L. L., Koch G. G., Sherwood A. et al. Association of anxiety and depression with all-cause mortality in individuals with coronary heart disease. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000068. DOI:10.1161/JAHA.112.000068.
27. Konrad M., Jacob L., Rapp M. A., Kostev K. Depression risk in patients with coronary heart disease in Germany. *World J Cardiol* 2016;8(9):547–552. DOI:10.4330/wjcv.8.i9.547.
28. Kuznetsov V., Soldatova A., Enina T., Petelina T. Natriuretic peptide and inflammation mediators in patients with different responses to cardiac resynchronization therapy. *Russian Heart Failure Journal* 2015;16(2):88–92. Russian (Кузнецов В.А., Солдатова А.М., Енина Т.Н., Петелина Т.И. Натрийуретический пептид и медиаторы воспаления у пациентов с различным ответом на сердечную ресинхронизирующую терапию. *Журнал Сердечная Недостаточность* 2015;16(2):88–92).
29. Osipova O., Suyazova S., Vlasenko M., Godlevskaya M. Cytokines in development and advance of chronic heart failure. *Journal of New Medical Technologies* 2012;2:322–327. Russian (Осипова О.А., Суязова С.Б., Власенко М.А., Годлевская О.М. Цитокины в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности. *Вестник новых медицинских технологий* 2012;XIX(2):322–327).
30. Howren M. B., Lamkin D. M., Suls J. Associations of Depression with C-Reactive Protein, IL-1, and IL-6: A Meta-Analysis. *Psychosomatic Medicine* 2009;71(2):171–186. DOI:10.1097/PSY.0b013e3181907c1b.
31. Torre-Amione G., Kapadia S., Benedict C. et al. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: A report from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 1996;27(5):1201–1206. DOI: 10.1016/0735-1097(95)00589-7.
32. Nasonov E. L., Samsonov M. Ju., Belenkov Ju. N., Fuks D. Immunopathology of congestive heart failure: the role of cytokines. *Kardiologiya* 1999;3:66–73. Russian (Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Беленков Ю.Н., Фукс Д. Иммунопатология застойной сердечной недостаточности: роль цитокинов. *Кардиология* 1999;3: 66–73).
33. Berezikova E. N., Shilov S. N., Efremov A. V. et al. The role of cytokine aggression in the development of chronic heart failure. *Kubanskij nauchnyj medicinskiy vestnik* 2011;4(127):29–31. Russian (Березикова Е.Н., Шилов С.Н., Ефремов А.В. и др. Роль цитокиновой агрессии в развитии хронической сердечной недостаточности. *Кубанский научный медицинский вестник* 2011;4(127):29–31).

Поступила 12.01.18 (Received 12.01.18)

Арутюнов А. Г.¹, Ильина К. В.^{1,2}, Арутюнов Г. П.¹, Колесникова Е. А.¹,
Пчелин В. В.², Кулагина Н. П.², Токмин Д. С.³, Тулякова Э. В.²

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

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 4», Москва, Россия

³ ООО «Ай Пи Ти Медицина» Москва, Россия

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ДИАФРАГМЫ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, функциональные классы хронической сердечной недостаточности, диафрагма, максимальное давление на вдохе, максимальная толщина диафрагмальной мышцы, аутопаты.

Ссылка для цитирования: Арутюнов А. Г., Ильина К. В., Арутюнов Г. П., Колесникова Е. А., Пчелин В. В., Кулагина Н. П., Токмин Д. С., Тулякова Э. В. Морфофункциональные особенности диафрагмы у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2019;59(1):12–21.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучение изменений в объемах мышечной, жировой, соединительной ткани в диафрагме, правом желудочке (ПЖ), нижней конечности у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), а также морфологических изменений в мышечной структуре диафрагмы и сопоставление их с прижизненными параметрами внешнего дыхания, в частности, с величиной максимального давления, развиваемого на вдохе, с одновременным измерением ее амплитуды при помощи ультразвукового метода исследования. *Материалы и методы.* Исследованы 39 аутопатов мышц диафрагмы, ПЖ, нижней конечности (20 мужчин и 19 женщин) в течение 24 ч после летального исхода. Прижизненно у пациентов диагностирована ХСН I–IV функционального класса (ФК) по NYHA, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца. Подсчет клеточных элементов в тканях производили вручную. На выведенных на экран изображениях при помощи сканера гистологических стекол Leica Aperio AT2 с использованием экранного микрометра вычисляли площадь микропрепарата и каждого волокна, суммировали и определяли процентное содержание тканей и клеточных элементов. Исследование функции внешнего дыхания и измерение силы дыхательных мышц, исследование сократительной функции диафрагмы, методом эхолокации были выполнены за 56,7±11,9 дня до летального исхода. *Результаты.* Изменения в объеме мышечной ткани при всех ФК ХСН наиболее выражены в ПЖ и диафрагме и менее выражены в икроножной мышце. Увеличение объема жировой ткани у пациентов с I–III ФК ХСН наиболее выражено в ПЖ и в диафрагме и менее выражено в икроножной мышце. У пациентов с IV ФК ХСН наибольший прирост объема жировой ткани регистрируется в диафрагме. Изменение объема соединительной ткани не подчиняется линейной зависимости. Наибольший, «скачкообразный» прирост объема соединительной ткани происходил в диафрагме у пациентов с III ФК ХСН, что значительно опережает этот процесс в периферических мышцах и миокарде ПЖ. Зафиксированная устойчивая взаимосвязь между тканевой структурой диафрагмы и максимальной толщиной диафрагмальной мышцы на вдохе, максимальным давлением на вдохе: положительная для пар объем мышечной ткани – толщина диафрагмальной мышцы и объем мышечной ткани – давление на вдохе и отрицательная для пар объем соединительной ткани – толщина диафрагмальной мышцы, объем соединительной ткани – давление на вдохе и объем жировой ткани – давление на вдохе. Во всех случаях коэффициент корреляции составил более 0,85 по модулю, а значимость (p) – менее 0,01. *Заключение.* Морфофункциональные изменения диафрагмы обусловлены прогрессивным снижением содержания мышечной ткани, ростом объема жировой и соединительной ткани. Эти изменения коррелируют с ФК ХСН, максимальной толщиной диафрагмальной мышцы на вдохе и величиной максимального давления на вдохе. Максимальную выраженность морфологические изменения приобретают у пациентов с ХСН III ФК.

Arutyunov A. G.¹, Ilyina K. V.^{1,2}, Arutyunov G. P.¹, Kolesnikova E. A.¹,
Pchelin V. V.², Kulagina N. P.², Tokmin D. S.³, Tulyakova E. V.²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² City Hospital № 4, Moscow, Russia

³ IPT Medicine, Moscow, Russia

MORPHOFUNCTIONAL FEATURES OF THE DIAPHRAGM IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

For citation: Arutyunov A. G., Ilyina K. V., Arutyunov G. P., Kolesnikova E. A., Pchelin V. V., Kulagina N. P., Tokmin D. S., Tulyakova E. V. *Morphofunctional Features of the Diaphragm in Patients With Chronic Heart Failure. Kardiologiya*. 2019;59(1):12–21.

Keywords: chronic heart failure; functional class; diaphragm; maximal inspiratory pressure; diaphragmatic muscle; maximal thickness; autoptate; postmortem tissue sample.

SUMMARY

Aim: to study changes in the volumes of muscle, fat, and connective tissue in postmortem issue samples (autoptates) from diaphragm, right ventricle, lower limb (gastrocnemius muscle), as well as morphological changes of the diaphragm muscular structure in patients with different functional classes of heart failure (HF), and to compare them with some intravital parameters of external respiration (with maximal inspiratory pressure and its amplitude simultaneously measured by ultrasound method in particular). *Materials and methods.* Autoptates of the diaphragm muscle, right ventricle, lower limb (n=39) from 20 men and 19 women (with in vivo diagnosis CHF NYHA functional class (FC) I-IV, hypertension, ischemic heart disease) were examined within 24 hours after the fatal outcome. Light optical microscopy was used to assess the percentages of muscle, connective, adipose tissue, numbers of fibroblasts, and collagen fibers. Spirometric measurements, measurement of respiratory muscles strength, and examination of the diaphragm contractile function were performed by echolocation 56.7±11.9 days before death. *Results.* In patients of all NYHA FCs most pronounced changes of volume of muscle tissue were observed in the right ventricle and diaphragm, while less pronounced – in the gastrocnemius muscle. The increase in the volume of adipose tissue in patients with I-III FC CHF was most pronounced in the right ventricle and diaphragm, and less pronounced – in the gastrocnemius muscle. The greatest increase in the adipose tissue volume was recorded in the diaphragm of patients with IV FC. Changes of connective tissue volume did not follow linear dependence. The largest “leap-like” increase in the volume of connective tissue occurred in the diaphragm of patients with III FC, what significantly outstripped this process in peripheral muscles and right ventricular myocardium. There was stable relationship between structure of tissue of the diaphragm, maximal inspiratory thickness of diaphragmatic muscle, and maximal inspiratory pressure. This relation (correlation) was positive for pairs muscle tissue volume – muscle thickness and muscle tissue volume – inspiratory pressure, and negative for pairs connective tissue volume – muscle thickness, connective tissue volume - inspiratory pressure, adipose tissue volume - inspiratory pressure ($r>0.85$, $p<0.01$ for all these correlations). *Conclusion.* Morphofunctional changes in the diaphragm are caused by progressive decrease in the content of muscle tissue, increases of volumes of adipose and connective tissues. These changes correlate with the CHF FC, maximal inspiratory thickness of diaphragmatic muscle, and maximal inspiratory pressure. Severity of these morphological changes is maximal in patients with FC III CHF.

Функциональное состояние диафрагмы, ее механические свойства и, следовательно, полноценность функции внешнего дыхания у здоровых людей регламентируются возрастными изменениями. Эта связь воспринимается нами как проявление естественного старения [1, 2]. Ряд хронических заболеваний, в первую очередь хроническая сердечная недостаточность (ХСН), инициируя морфологические изменения в структуре диафрагмы, значимо и независимо от возраста ухудшает ее функциональное состояние. Формирующиеся уже в дебюте заболевания морфофункциональные изменения начинают играть самостоятельную роль в патогенезе развития недостаточности кровообращения, приводя к резкому снижению бронхиального клиренса и росту риска развития пневмонии, снижению толерантности к физическим нагрузкам из-за невозможности поддерживать адекватное внешнее дыхание и превалирования поверхностного типа дыхания. Эти изменения усиливают системную гипоксию и активируют симпатическую часть вегетативной нервной системы. Таким образом, морфофункциональное состояние диафрагмы вносит существенный вклад в прогрессирование ХСН. Исследования, выполненные в последние годы, привели к открытию роли функции сфинголипидов, играющих важную роль в передаче сигнала мышечной ткани, роли дегенеративных изменений в структуре п. phrenicus в изменении функционального состояния диафрагмы. Однако доминирующая роль в перестройке диафрагмы принадлежит процессам снижения количества мышечной массы и увеличения количества коллагена.

Следствием этих изменений становится хроническая утомленность оставшейся в диафрагме мышечной массы и прогрессирование ее функциональной недостаточности [3, 4]. Важно отметить, что изменения в поперечнополосатой мускулатуре конечностей не идентичны изменениям в диафрагмальной мышце, развиваются намного раньше и быстрее, чем соответствующие изменения в мускулатуре конечностей или наружных дыхательных мышцах [5, 6]. Изменения в диафрагмальной мышце вносят существенный вклад в снижение качества жизни у больных с ХСН уже на начальных стадиях развития болезни, так как начинают проявляться задолго до появления дефицита тощей массы тела [7]. До настоящего времени не проводились исследования, подтвердившие предполагаемую связь между прижизненными параметрами внешнего дыхания, в частности величиной развиваемого максимального давления на вдохе, и морфологическими изменениями в диафрагме.

Цель исследования: изучить и сопоставить изменения в объемах мышечной, жировой, соединительной ткани у больных с ХСН разных функциональных классов (ФК) в диафрагме, правом желудочке (ПЖ), нижней конечности. Проследить динамику фибробластов и соединительной ткани.

Изучить морфологические изменения в мышечной структуре диафрагмы и сопоставить их с некоторыми прижизненными параметрами внешнего дыхания, в частности с величиной максимального давления, развиваемого на вдохе, с одновременным измерением ее амплитуды при помощи ультразвукового исследования (УЗИ).

Материалы и методы

В основе исследования лежит сопоставление морфологических изменений в диафрагмальной мышце, выявленных в ходе посмертного исследования, с прижизненными параметрами внешнего дыхания, в частности, с развиваемой величиной максимального давления на вдохе, позволяющей определить функциональное состояние мышц, обеспечивающих вдох, в том числе состояние диафрагмы.

Критерии включения в исследование: принадлежность к Павловскому регистру [8], соответствие его критериям и наличие ХСН I–IV ФК по NYHA; последнее прижизненное измерение функции внешнего дыхания должно быть выполнено в стабильном состоянии не позднее чем за 120 дней до летального исхода; забор биологического материала для гистологического изучения должен быть осуществлен не позднее чем через 24 ч от летального исхода.

Критерии невключения в исследование: наличие у пациента любого бронхообструктивного заболевания; интерстициального заболевания легких, патология грудной клетки, возраст пациента старше 75 лет; анемия тяжелой степени, гемодинамически значимые клапанные пороки, любая патология диафрагмы, часто рецидивирующая нижнедолевая пневмония, часто рецидивирующий гемодинамически значимый гидроторакс, пневмоторакс, наличие обтурационного ателектаза, эмфиземы легких, туберкулеза легких, напряженный асцит, нестабильная стенокардия, ранний постинфарктный период, анемия тяжелой степени, выраженные заболевания опорно-двигательного аппарата, курение, алкоголизм, наркомания, психические заболевания, длительное пребывание на искусственной вентиляции легких, онкологические заболевания, индекс массы тела (ИМТ) менее 20 кг/м² или более 30 кг/м².

Скрининговое обследование пациентов

За период с 2015 по 2018 г. в регистр были включены 759 пациентов, из них 407 выполнено исследование функции внешнего дыхания, за этот период умерли 203 пациента, из них 39 (20 мужчин и 19 женщин) отвечали критериям включения в исследование.

В 8 случаях причиной летального исхода стал инфаркт миокарда (в том числе осложненный гиповолемическим кардиогенным шоком, отеком легких, фатальными нарушениями ритма с исходом в асистолию, разрывом миокарда ЛЖ), рестеноз стента – 1, внезапная сердечно-сосудистая смерть – 4, инсульт – 7 (в том числе 1 геморрагический), массивная тромбоэмболия легочной артерии – 5, декомпенсация кровообращения – 8, пневмония длительностью более 2 нед – 6 (деструктивные формы с обширным поражением легочной ткани: очагово-сливные и абсцедирующие, осложненные токсическим шоком, отеком легких).

Время, прошедшее от момента летального исхода до забора биологического материала для последующего гистологического исследования, составило 15,1±3,2 ч.

Клиническая характеристика пациентов

Были исследованы 39 аутопатов мышц диафрагмы, ПЖ, нижней конечности (20 мужчин и 19 женщин), в течение 24 ч после смерти. Прижизненно пациенты имели диагнозы ХСН I–IV ФК по NYHA, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца. Все пациенты были старше 50 лет. В возрастную группу 50–65 и 65–75 лет входили соответственно 17 и 22 пациента. Клиническая картина, соответствовавшая I–II ФК по NYHA, зафиксирована у 15 пациентов, а III–IV ФК – у 24. ИМТ составил в среднем 27,1±2,45 кг/м². Фибрилляция предсердий, постоянная форма имела у 11 пациентов. Продолжительность ХСН составила 7,5±3,6 года. Сравнительная характеристика пациентов по ФК ХСН приведена в табл. 1.

Между группами, сформированными в зависимости от ФК ХСН по NYHA, не было выявлено статистически значимых различий по половозрастной структуре, ИМТ, распространенности гипертонической болезни, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), тромбоэмболии легочных артерий. Статистически значимые различия были зафиксированы только по распространенности ишемической болезни сердца, постинфарктного кардиосклероза, пневмонии.

Пациенты получали стандартную терапию в зависимости от стадии и степени ХСН: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в дозе, превышающей 50% от максимальной, – 34 пациента; β-адреноблокаторы в дозе, превышающей 50% от максимальной, – 27; антагонисты минералокортикоидных рецепторов – 18; мочегонные препараты – 29; дигоксин – 9; варфарин – 8; новые пероральные антикоагулянты – 5 пациентов.

Функциональную способность пациентов оценивали также по тесту с 6-минутной ходьбой.

Исследование биологических образцов тканей

Материалы аутопатов диафрагмы забирали из грудной части, сухожильного центра, реберной части, поясничной части. Морфологические изменения в диафрагмальной мышце сравнивали с изменениями в икроножной мышце и миокарде ПЖ. Аутопаты фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине, дегидратировали и заключали в парафин по стандартной методике. С помощью микротомы получали срезы толщиной 5–10 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином и по Ван Гизону. Затем с помощью сканера гистологических стекол Leica Aperio AT2 производили оцифровку и воспроизведение на монитор электронной копии гистологического материала. В снимках микропрепарата

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов в различных группах ФК ХСН

Параметр	ФК по NYHA					Значимость теста на наличие различий между группами*	
	Все наблюдения	I	II	III	IV		
Число наблюдений	39	10	9	10	10	—	
Доля женщин, %	49	50	56	40	50	0,922*	
Возраст, годы	среднее значение	68,8	67,6	68,8	68,1	70,6	0,612**
	медианное значение	70,0	69,5	69,0	70,0	71,0	
	минимум	51,0	51,0	63,0	60,0	59,0	
	максимум	75,0	74,0	75,0	74,0	75,0	
ИМТ, кг/м ²	среднее значение	24,3	24,7	25,4	24,5	22,7	0,242**
	медианное значение	24,2	24,2	25,9	24,2	20,5	
	минимум	18,4	21,7	19,3	21,8	18,4	
	максимум	29,6	28,7	29,3	29,6	29,1	
Доля пациентов с заболеваниями, %	гипертоническая болезнь	100	100	100	100	100	1,000*
	ишемическая болезнь сердца	69	30	78	70	100	0,007*
	постинфарктный кардиосклероз	46	0	56	60	70	0,008*
	ОНМК	41	70	33	40	20	0,137*
	тромбоэмболия легочных артерий	13	30	11	0	10	0,240*
	пневмония	49	10	22	60	100	0,000*

* – межгрупповые сравнения, проведенные с использованием теста χ^2 ; ** – межгрупповые сравнения, проведенные с использованием теста Краскела–Уоллиса. ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИМТ – индекс массы тела; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

идентифицировали мышечную, жировую, соединительную ткань, фибробласты, волокна коллагена. Подсчет процентного содержания тканей и клеточных элементов производили вручную. При помощи экранного микрометра вычисляли площадь микропрепарата, рассчитывали площадь каждого волокна. Результаты суммировали и вычисляли в процентах. Исследование производили два независимых патоморфолога.

Спирометрические измерения и измерение силы дыхательных мышц выполняли с использованием эрго-спирометрической системы CARDIOVIT CS-200 Ergo-Spiro в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества [9]. Сила дыхательных мышц: максимальное давление вдоха (MIP) оценивали с использованием электронного датчика давления; MIP измеряли после максимально сильного и быстрого вдоха, произведенного после максимального выдоха до уровня остаточного объема. Результат вычисляли после проведения 3 попыток (выбирали наилучший результат), с перерывами между ними не менее 1 мин для предупреждения мышечного утомления [10, 11].

Исследование сократительной функции диафрагмы

Для определения сократительной функции диафрагмы выполняли УЗИ брюшной полости на аппарате Pure Wave S5-1. Оценивали экскурсию мышцы на уровне верхнего края в месте изгиба диафрагмы над печенью, во время глубокого вдоха и выдоха, в положении пациента с поднятыми вверх руками, для наилучшей визуализации

экскурсии диафрагмы. В области купола измеряли толщину диафрагмы. В М-режиме оценивали экскурсию диафрагмы при позиции курсора в области купола диафрагмы. Оценку на синусоиде проводили в точках максимальной и минимальной амплитуд.

Временной интервал между последним прижизненным исследованием пациента и получением биологического материала составил $56,7 \pm 11,9$ дня.

Статистическая обработка материала

Обработку полученных в ходе исследования данных осуществляли с использованием статистических пакетов Statistica 10 и IBM SPSS Statistics 23. В исследовании использовали параметрические и непараметрические тесты. Анализ взаимосвязей влияния тканевой структуры диафрагмы на силу мышц вдоха осуществляли с использованием ранговой корреляции Спирмена. Сравнение независимых групп (взаимосвязь классов NYHA с тканевой структурой сердца, диафрагмы и икроножной мышцы) осуществляли с использованием критериев Краскела–Уоллиса (для проверки гипотезы об отсутствии любых различий между группами) и Манна–Уитни (для проверки отсутствия различий между отдельными парами групп). Сравнение парных выборок (показатели мышечной, соединительной и жировой ткани в разных локализациях одних и тех же пациентов) осуществляли с помощью критерия Фридмана (для проверки гипотезы об отсутствии любых различий между выборками) и критерия знаков (для проверки отсутствия различий между

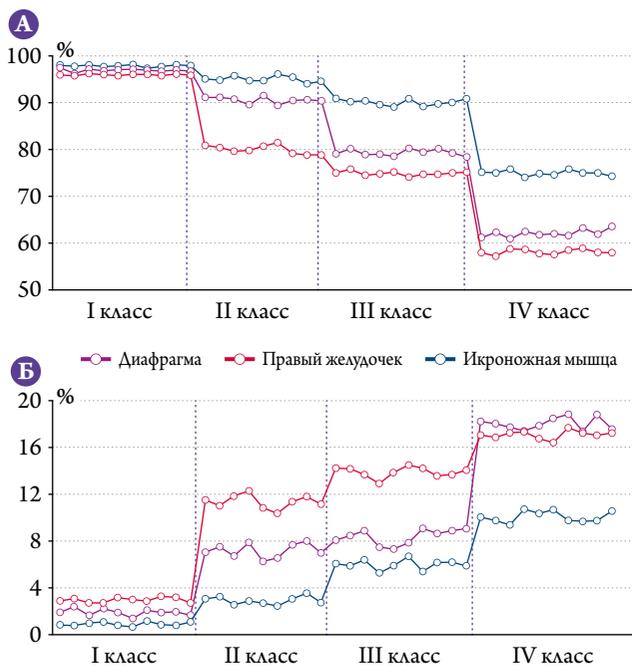


Рис. 1. Процентное содержание мышечной (А) и жировой (Б) ткани в аутоптатах диафрагмы, миокарда и поперечнополосатой мышцы при ХСН различных ФК. Каждая точка соответствует конкретному пациенту.

Здесь и на рис. 2 и 3: ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс.

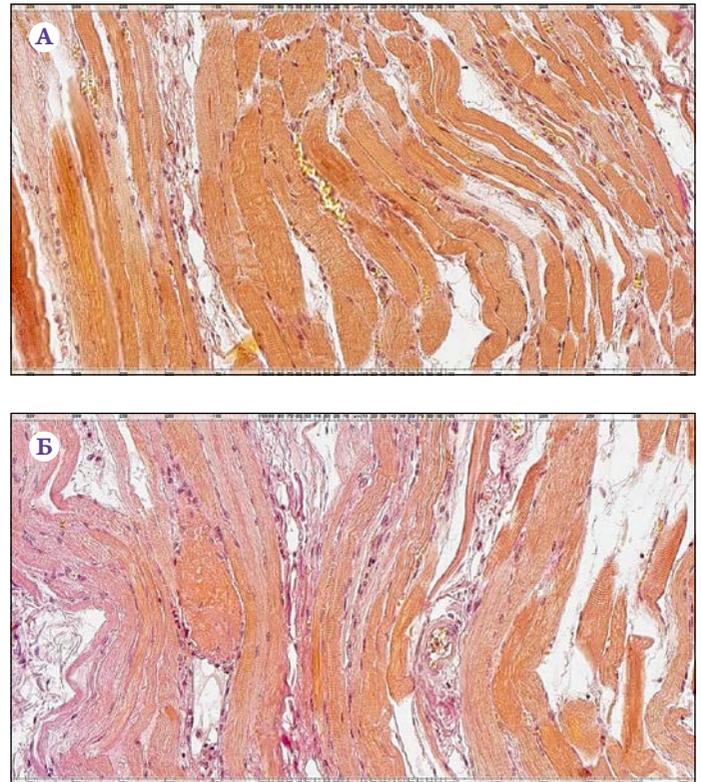


Рис. 2. Аутопнат диафрагмы при ХСН II ФК (А) и ХСН IV ФК (Б). Окраска по Ван Гизону. Ув. 400.

Объяснения в тексте.

отдельными парами переменных). Все гипотезы (помимо апостериорных сравнений) тестировали на уровне значимости 0,05. Апостериорные сравнения с помощью критерия Манна–Уитни и критерия знаков проводили с использованием поправки Бонферрони.

Результаты

1. Соотношение соединительной, мышечной и жировой ткани в гистологических препаратах диафрагмы, поперечнополосатой мышцы и миокарда ПЖ у больных с ХСН различных ФК.

Данные, представленные на рис. 1, 2, свидетельствуют, что с увеличением ФК ХСН происходят существенные изменения в трех изучаемых структурах. Так, в структуре диафрагмы отмечено прогрессирующее уменьшение объема мышечной ткани. Этот процесс развивался с меньшей скоростью и был менее выражен в поперечнополосатой мышце. Сокращение объема мышечной ткани наиболее ярко проявлялось в миокарде ПЖ, причем интенсивность процесса была одинаково высока при всех ФК. Таким образом, относительный объем мышечной ткани в аутоптатах всех изучаемых тканей обратно коррелировал с ФК ХСН. Иными словами, чем тяжелее ХСН, тем меньше относительный объем мышечной ткани в диафрагме, миокарде и икроножной мышце (см. рис. 1, А).

Одновременно со снижением содержания мышечной ткани в изучаемых образцах происходило увеличение объема жировой и соединительной ткани. Оно было наиболее выражено в миокарде ПЖ и диафрагме, а скачкообразный прирост соединительной ткани происходил у пациентов с ФК III, причем выраженность увеличения объема соединительной ткани в диафрагме превосходила этот процесс в периферической мышце и миокарде ПЖ. Однако при ФК IV увеличение объема соединительной ткани превалировало в ПЖ. Уровень ФК ХСН и относительный объем жировой и соединительной ткани в аутоптатах всех изучаемых тканей прямо коррелируют. Иными словами, чем тяжелее ХСН, тем в большей степени мышечная ткань замещается жировой и соединительной тканью (см. рис. 1, Б; табл. 2).

Выявленные различия наглядно представлены на гистологических срезах. Хорошо видно, насколько различается количество соединительной и мышечной ткани при ХСН II и IV ФК. На рис. 2 представлены гистологические препараты, стрелками отмечены мышечные волокна (красная стрелка), жировая ткань (синяя), соединительная ткань (черная).

Динамика уровня фибробластов в аутоптатах имела более сложную закономерность. Данные, представленные на рис. 3, свидетельствуют, что количество фибробластов в мышцах возрастало до III ФК ХСН – на этой

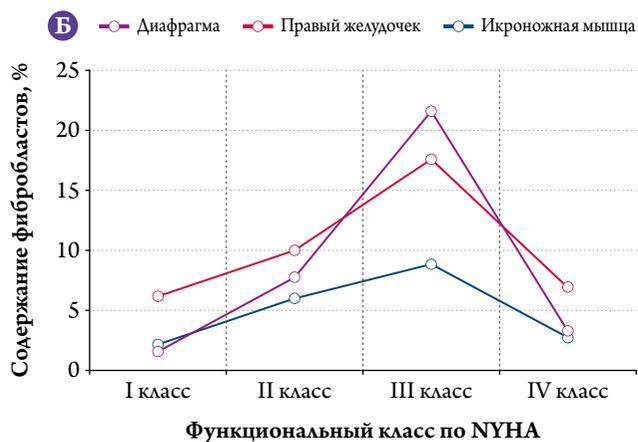


Рис. 3. Процентное содержание фибробластов в аутоптатах диафрагмы, миокарда и поперечно-полосатой мышцы при ХСН различных ФК.

стадии отмечено наибольшее их содержание – и резко уменьшалось у пациентов с ХСН IV ФК. Важно отметить, что процентное содержание мышечной ткани и фибробластов у пациентов с II и III ФК имело обратно пропорциональную связь, а у пациентов с IV ФК она приобрела другой характер, став прямо пропорциональной. Для проверки данной тенденции были проведены статистические тесты на достоверность различий между группами в целом (критерий Краскела–Уоллиса) и между всеми парами групп в частности (критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони). Анализ данных с использованием критерия Краскела–Уоллиса показал, что гипотезы об отсутствии различий по объемам соединительной, мышечной и жировой ткани и фибробластов между пациентами с ХСН различных по NYHA ФК могут быть отвергнуты на уровне значимости $p=0,001$ для всех локализаций (диафрагма, ПЖ, икроножная мышца). Анализ попарных сравнений между ФК с применением поправки Бонферрони (p -value для 6 сравнений равняется 0,0085) показал, что во всех локализациях статистически значимы все попарные различия между классами, кроме различия по количеству фибробластов между I и IV ФК в миокарде ПЖ и икроножной мышце.

Таким образом, исходя из результатов анализа с использованием критерия Фридмана и критерия знаков, можно достоверно утверждать, что изменения в объеме мышечной ткани при ХСН всех ФК по NYHA наиболее выражены в ПЖ и диафрагме и менее выражены в икроножной мышце. Увеличение объема жировой ткани у пациентов с ХСН I–III ФК в максимальной степени выражено в ПЖ и диафрагме и менее выражено в икроножной мышце. У пациентов с ХСН IV ФК наибольший прирост объема жировой ткани регистрируется в диафрагме. Изменение объема соединительной ткани не подчиняется линейной зависимости. Наибольший, скачкообразный прирост

объема соединительной ткани происходил у пациентов с ХСН III ФК в диафрагме, что статистически значительно опережает этот процесс в периферических мышцах и ПЖ, в то время как при IV ФК превалирует соединительная ткань в ПЖ.

2. Взаимосвязь между объемами мышечной и соединительной ткани в диафрагме и силой мышц вдоха.

Данная взаимосвязь изучалась в ходе сопоставления результатов, полученных при гистологическом исследовании аутоптатах диафрагмы, с максимальной толщиной диафрагмальной мышцы на высоте вдоха, измеренной прижизненно ультразвуковым методом, а также с максимальным давлением на вдохе. Максимальная толщина купола диафрагмы отражает ее способность принимать полноценное участие во внешнем дыхании, гарантируя увеличение объема вдоха, пропорциональное росту нагрузки. Просматривалась тенденция, что чем меньше толщина диафрагмальной мышцы на высоте вдоха, тем меньше объем вдыхаемого воздуха и ниже способность пациента увеличить объем физической нагрузки.

Графически взаимосвязи между объемами соединительной и мышечной ткани и максимальной толщиной диафрагмальной мышцы на высоте вдоха (это понятие можно рассматривать, как синоним понятия «сила мышцы») представлены на рис. 2, Б и 3. Данные, представленные на рис. 4, А, свидетельствуют, что чем больше относительный объем соединительной ткани в аутоптате, тем меньше максимальная толщина диафрагмальной мышцы на максимальном вдохе. При относительном объеме соединительной ткани 20% и более максимальная толщина достигает критически низкой, равной 2 мм, что свидетельствует о практически полном отсутствии участия диафрагмы во внешнем дыхании. На рис. 4, Б представле-

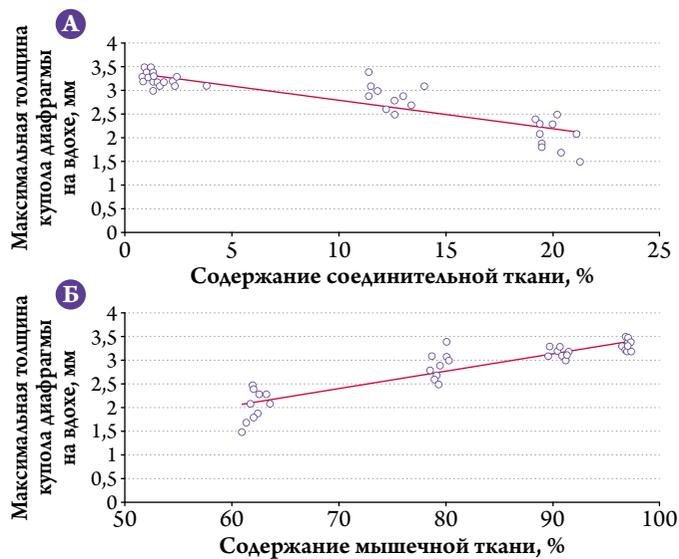


Рис. 4. Максимальная толщина купола диафрагмы в зависимости от объема соединительной (А) и мышечной (Б) ткани в аутоптате диафрагмы.

на взаимосвязь относительного объема мышечной ткани и максимальной толщины диафрагмальной мышцы на глубине вдоха. Данные, представленные на этом рисунке, показывают, что между изучаемыми величинами имеется прямая корреляция. Иными словами, чем больше сохранено мышечной ткани, тем больше вклад диафрагмальной мышцы в полноценное внешнее дыхание и возможность увеличить объем вдоха пропорционально приросту объема физической нагрузки. Для подтверждения взаимосвязей были построены непараметрические (ранговые) корреляции Спирмена. В обеих корреляциях был зафиксирован достоверный коэффициент корреляции более 0,85 и статистически значимая устойчивая взаимосвязь между переменными; для относительного объема мышечной ткани в аутоптате коэффициент корреляции равен 0,88 ($p < 0,01$), для относительного объема соединительной ткани в аутоптате – 0,87 ($p < 0,01$). Важно отметить, что ни в одном из случаев максимальная толщина диафрагмальной мышцы на максимальном вдохе не достигла 4 мм, что соответствует нормальному уровню, а $\frac{3}{4}$ пациентов с ХСН III и IV ФК имели толщину, близкую к 2 мм, т. е. к критически низкому уровню.

Еще одним параметром, отражающим функциональное состояние диафрагмальной мышцы, является максимальное давление, развиваемое пациентом на вдохе в положении лежа с поднятыми вверх руками, что исключает влияние дыхательной мускулатуры. На рис. 5 пред-

ставлены индивидуальные колебания максимального давления на вдохе с содержанием мышечной, жировой и соединительной ткани в аутоптатах. Анализ данных показывает, что максимальное давление на вдохе имеет прямую тесную корреляцию с объемом мышечной ткани в аутоптате и обратную – с объемом жировой и соединительной ткани. В наибольшей степени максимальное давление на вдохе снижается у пациентов с ХСН III ФК, оставаясь низким у пациентов с IV ФК.

Обсуждение

Вдох является результатом движений диафрагмы и грудных мышц, обуславливающих изменение объема грудной полости. При вдохе уплощение купола диафрагмы, увеличение объема легких и одновременное повышение внутрибрюшного давления выдавливают кровь в нижнюю полую вену, что гарантирует постоянный отток венозной крови в правое предсердие. Косвенно функциональное состояние мышц, обеспечивающих вдох, в том числе состояние диафрагмы, можно оценить по величине максимального давления, создаваемого пациентом при дыхании, как через рот, так и через нос [10]. Следует признать, что такая оценка во многом упрощает ситуацию, так как не оценивает вклад изменений в п. phrenicus и нарушений в нервно-мышечном аппарате. Известно, что максимальное давление на вдохе зависит от возраста и пола пациента. Так, в работе [12] установлено, что в возрасте 20–39 лет средние уровни развиваемого максимального давления на вдохе у здоровых людей составляли у мужчин $91,1 \pm 28,6$ см вод. ст., у женщин $67,0 \pm 20,2$ см вод. ст.; в возрасте старше 40 лет – соответственно $82,8 \pm 26,6$ и $59,3 \pm 18,8$ см вод. ст. Значительно меньшие величины максимального давления на вдохе развивают пациенты при следующих хронических заболеваниях: хроническая обструктивная болезнь легких, ожирение, нейромышечная дистрофия, пороки клапанного аппарата сердца, поражение мышц грудной клетки. В нашем исследовании приведенные факторы и нозологические состояния, влияющие на величину максимального давления на вдохе, явились критериями исключения, так как целью нашего исследования было изучение влияния морфологической перестройки диафрагмальной мышцы на величину МПР у больных с ХСН различных ФК.

В исследовании проводилось сопоставление морфологических изменений в диафрагме с величиной МПР, изменениями в поперечнополосатой мускулатуре и мышце ПЖ. Такое сопоставление было необходимо для оценки одномоментности и однонаправленности изменений в мышце диафрагмы, поперечнополосатой мускулатуре и мышце ПЖ.

Полученные нами данные позволяют констатировать, что снижение объемного содержания мышечной массы

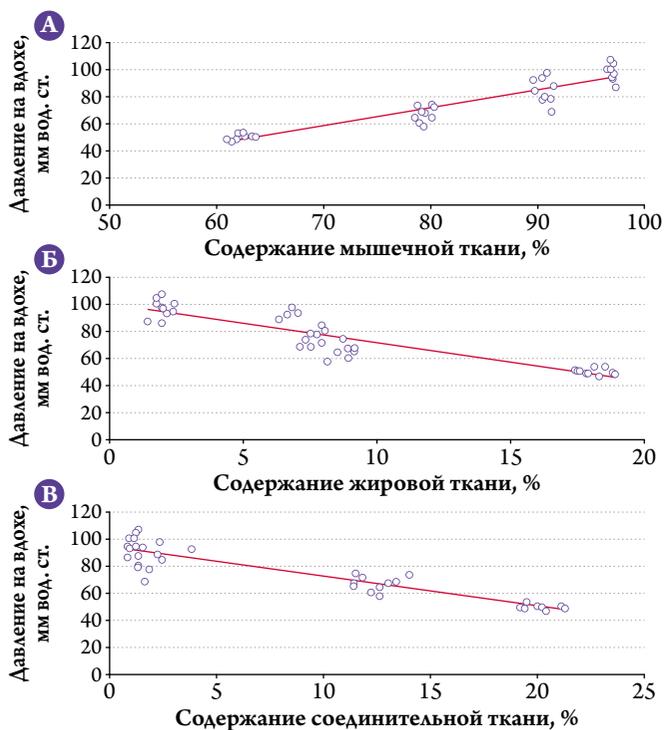


Рис. 5. Показатели мышечной (А), жировой (Б) и соединительной (В) ткани и давления на вдохе у участников исследования (одна точка – одно наблюдение).

Таблица 2. Процентное содержание соединительной ткани в аутоптатах диафрагмы, миокарда и поперечнополосатой мышцы при ХСН различных ФК

Параметр	Все наблюдения	ФК по NYHA			
		I	II	III	IV
Диафрагма					
Среднее значение	9,0	1,1	2,0	12,4	20,0
Медиана	11,4	1,1	1,8	12,4	19,8
Минимум	0,8	0,8	1,3	11,4	19,2
Максимум	21,3	1,3	3,8	14,0	21,3
Стандартное отклонение	8,0	0,2	0,8	0,9	0,7
ПЖ					
Среднее значение	11,3	0,9	8,4	10,9	24,7
Медиана	9,9	0,9	8,4	10,9	24,8
Минимум	0,8	0,8	7,5	9,9	23,8
Максимум	26,0	1,2	9,3	12,0	26,0
Стандартное отклонение	8,8	0,1	0,6	0,6	0,8
Нижняя конечность					
Среднее значение	5,6	1,1	1,9	4,1	14,8
Медиана	2,5	1,2	1,8	4,0	14,8
Минимум	0,8	0,8	1,4	2,3	14,4
Максимум	15,2	1,3	2,5	5,3	15,2
Стандартное отклонение	5,7	0,2	0,4	1,0	0,3

ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ПЖ – правый желудочек.

и увеличение объемного содержания соединительной ткани в диафрагме развивались с меньшей скоростью и имели меньшую выраженность, чем в мышце ПЖ, однако были более выражены, чем в поперечнополосатой мышце (см. табл. 2).

Процентное содержание соединительной ткани в аутоптатах диафрагмы, миокарда и поперечнополосатой мышцы при различных ФК ХСН

Согласно данным, приведенным на рис. 5, Б, морфологические изменения в диафрагме достоверно коррелировали с максимальным давлением на вдохе.

В работе J. Steier и соавт. [13] было установлено, что при хронических заболеваниях, вовлекающих в процесс дыхательную мускулатуру, максимальное давление на вдохе снижается, достигая 44,8 и 31,6 см вод. ст. соответственно у мужчин и женщин. В работах P.L. Enright и соавт. [14, 15] и K. Toler и соавт. [16] установлено, что в возрасте 25–65 лет происходит постепенное снижение максимального давления на вдохе, примерно на 30%. В возрасте старше 80 лет максимальное давление на вдохе снижается на 60–70%. Этот процесс обусловлен саркопенией, и в старших возрастных группах приобретает уровень клинически значимого ухудшения функции внешнего дыхания. Пациенты, принимавшие участие в нашем исследовании, находились в возрасте 55–70 лет,

что позволило минимизировать влияние возрастной саркопении на показатели силы мышц вдоха.

Можно предполагать, что быстро развивающееся нарушение функции внешнего дыхания на фоне морфологической перестройки в диафрагмальной мышце, а также анализ степени выраженности морфологических и функциональных изменений в зависимости от класса ХСН имеет практическое значение, поскольку позволит выбирать индивидуальную программу дыхательных тренировок в рамках реабилитации пациента, основываясь на показателе MIP. Важно помнить, что тренировки не могут изменить соотношение быстрых и медленных волокон, а активность АТФазы, определяющая высвобождение энергии из АТФ, наследуется. Однако тренировки на выносливость могут изменить способ получения энергии, приводя к переходу быстрых мышечных волокон из гликолитических в промежуточные, для которых характерен окислительно-гликолитический способ получения энергии.

Важно отметить, что выраженность дисфункции диафрагмы зависит не от нозологии и генеза ХСН [17–19], а, как показали наши данные, только от процентного содержания жировой, мышечной и соединительной ткани.

Из ранее проведенных работ известно, что толщина диафрагмы менее 4 мм свидетельствует о нарушении функции диафрагмы и тесно коррелирует с величиной максимального давления на вдохе [20]. Снижение максимальной толщины диафрагмы в конце вдоха менее 3,9 мм ассоциировалось с достоверно меньшим расстоянием, пройденным при тесте с 6-минутной ходьбой, и худшим прогнозом для пациента [21]. В нашем исследовании получены данные о том, что толщина диафрагмы зависит от объема в ней мышечной и соединительной ткани. Таким образом, при увеличении процента соединительной ткани и уменьшении мышечной ткани в диафрагме развивается ее дисфункция – поверхностный тип дыхания, что приводит к активации симпатической части вегетативной нервной системы, повышению риска развития фатальных аритмий и невозможности осуществить полноценный кашлевой толчок, нарушению клиренса мокроты и созданию условий для пневмонии [22]. Кроме того, это ведет к изменению отношения объема мертвого пространства к дыхательному объему (VD/VT в норме 0,3). Чем больше нарушена функция диафрагмы, тем меньше дыхательный объем, а значит больше абсолютное значение коэффициента мертвого пространства. Вентиляция мертвого пространства составляет 30% от дыхательного объема и альвеолярная вентиляция – около 70%. Спонтанное дыхание становится невозможным при повышении коэффициента мертвого пространства до 0,7–0,8, поскольку увеличивается дыхательная работа (из-за поверхностного дыхания возрастает частота дыхательных движений),

а CO_2 накапливается в большем количестве, чем может быть удалено. Рост абсолютных значений коэффициента мертвого пространства имеет большее прогностическое значение для оценки тяжести течения ХСН, чем уровень максимального потребления кислорода ($\text{VO}_{2\text{max}}$) [23].

В многочисленных работах установлено, что дисфункция диафрагмы развивается независимо от величины ФВ [24] и не подвергается изменениям после трансплантации сердца [25]. Приведенные данные позволяют считать, что дисфункция диафрагмы, обусловленная морфофункциональной перестройкой мышцы, становится самостоятельным звеном в патогенезе прогрессирования ХСН.

В проведенном исследовании мы получили нелинейную прогрессию увеличения соединительной ткани в диафрагмальной мышце. При ХСН III ФК происходит пикообразное усиление процесса возрастания соединительной ткани с продолжением процесса в IV ФК.

Следует отметить, что в мышце ПЖ происходят значительные усиления в прогрессировании соединительной ткани уже при ХСН II ФК с последующим линейным усилением процесса в III ФК и вновь пикообразным усилением процесса в IV ФК.

Процесс, протекающий в поперечнополосатой мускулатуре, радикально отличается от описанных выше. Он носит линейный характер вплоть до IV ФК, когда у пациентов отмечается параллелизм во всех трех изучаемых мышцах.

Практическая значимость работы

Проведенное нами клинико-морфологическое сравнение позволяет предполагать, что фактором, ограничивающим любое воздействие на функциональное состояние диафрагмальной мышцы, является степень ее морфологической перестройки. Данные об измененных соотношениях мышечной и соединительной ткани служат основой для коррекции принципов реабилитационных тренировок. Выраженное снижение процентного содержания мышечной ткани и повышение – соединительной ткани не позволят тренировкам влиять на прирост или сохранение максимального давления на вдохе. В такой ситуации наибольший успех, а именно максимально долгое сохранение существующего уровня внешнего дыхания пациента, можно предполагать при применении тренировок по преодолению сопротивления на вдохе и выдохе. Такие тренировки [26], как низко-, так и среднедозовые, рассматриваются как стандарт в лечении пациентов с ХСН [27]. Механизм влияния тренировок по преодолению сопротивления на морфологические изменения диафрагмы неизвестен, однако в проспективном исследовании Н. Souza и соавт. [28] показано, что такие тренировки приводят к увеличению максимальной толщины диафрагмальной мышцы при ее сокращении так же, как и у здоро-

вых пожилых людей. Можно предполагать, что наиболее вероятный механизм развития таких изменений обусловлен развивающейся гипертрофией оставшихся и функционирующих мышечных волокон.

Однозначного вывода по влиянию тренировок дыхательной мускулатуры на функциональное состояние диафрагмы в настоящее время не может быть сделано, но логично считать, что они будут эффективны там, где соотношение мышечная ткань: соединительная ткань заведомо больше, чем 80:20.

Ограничения исследования

Исследование одноцентровое. В исследование включены всего 39 пациентов. В нем сравнивались данные инструментальных исследований пациентов с результатами посмертного гистологического исследования, отстоящие друг от друга по времени на срок до 90 дней (среднее время $56,7 \pm 11,9$ дня).

Не изучалось влияние продолжительности ХСН на выявление изменения в диафрагмальной мышце, так как длительность ХСН у включенных пациентов была не менее 3 и не более 7 лет, что не позволяет перенести полученные данные на другой интервал продолжительности болезни.

Вклад авторов в выполнение исследования:

Арутюнов А.Г., Арутюнов Г.П., Ильина К.В., Колесникова Е.А. являются авторами идей и разработчиками дизайна исследования, авторами текста статьи, осуществляли клиническую работу по включению пациентов в регистр, формировали базы данных в исследовании; Тулякова Э.В., Кулагина Н.П. вели клиническую работу, проводили лабораторные исследования, включали пациентов в Павловский регистр, формировали базы данных в исследовании; Пчелин В. В. проводил посмертное исследование, готовил гистологические препараты и проводил их анализ; Токмин Д. С. проводил статистическую обработку результатов исследования.

Благодарности

Коллектив авторов выражает искреннюю благодарность за оказанную помощь в интерпретации морфологического материала заведующей кафедрой патологической анатомии педиатрического факультета РНИМУ им.Н.И. Пирогова Е.А. Тумановой, сотруднику департамента клинической патологии, руководителю отдела цифровой микроскопии и информационных систем ООО ОПЭК ZEISS Group Спиридонову Михаилу Борисовичу, а также сотрудникам иммуногистохимической лаборатории UNIM, Технопарк Сколково Гречишкину А.Н., Журавлеву А.С. независимым экспертам в оценке гистологических препаратов.

Information about the author:

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Ilyina Kseniya V. – cardiologist.

E-mail: doc.ksenia@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Elliott J.E., Greising S.M., Mantilla C.B., Sieck G.C. Functional impact of sarcopenia in respiratory muscles. *Respir Physiol Neurobiol* 2015 DOI: 10.1016/j.resp.2015.10.001.
2. Cacciani N., Ogilvie H., Larsson L. Age related differences in diaphragm muscle fiber response to mid/long term controlled mechanical ventilation. *Exp Gerontol* 2014;59:28–33. DOI: 10.1016/j.exger.2014.06.017.
3. Sieck G.C., Ferreira L.F., Reid M.B., Mantilla C.B. Mechanical properties of respiratory muscles. *Compr Physiol* 2013;3(4):1553–1567. DOI: 10.1002/cphy.c130003.
4. Hooyman P.E., Beishuizen A., Witt C.C. et al. Diaphragm muscle fiber weakness and ubiquitin-proteasome activation in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191(10):1126–1138. DOI: 10.1164/rccm.201412-2214OC.
5. Lindsay D.C., Lovegrove C.A., Dunn M.J. et al. Histological abnormalities of muscle from limb, thorax and diaphragm in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1996;17(8):1239–1250.
6. Stassijns G., Lysens R., Decramer M. Peripheral and respiratory muscles in chronic heart failure. *Eur Respir J* 1996;9(10):2161–2167.
7. Kinugawa S., Takada S., Matsushima S. et al. Skeletal muscle abnormalities in heart failure. *Int Heart J* 2015;56:475–484.
8. Arutyunov A. G., Rylova A. K., Arutyunov G. P. The register of hospitalized patients with circulatory decompensation (Pavlovsky register). First report. Modern clinical characteristics of patients with circulatory decompensation. Clinical phenotypes of patients. *Heart Failure J* 2014;15;1(82):23–32. Russian (Арутюнов А.Г., Рылова А.К., Арутюнов Г.П. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (Павловский регистр). Сообщение 1. Современная клиническая характеристика пациента с декомпенсацией кровообращения. Клинические фенотипы пациентов. Журнал Сердечная Недостаточность 2014;15;1(82):23–32.)
9. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1202–1218.
10. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:518–624.
11. Black L.F., Hyatt R.E. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis* 1969;99:696–702.
12. Obando L.M.G., López A.L., Ávila C.L. Normal values of the maximal respiratory pressures in healthy people older than 20 years old in the City of Manizales – Colombia *Colomb Med (Cali)* 2012;43(2):119–125.
13. Steier J., Kaul S., Seymour J. et al. The value of multiple tests of respiratory muscle strength. *Thorax* 2007;62(11):975–980. DOI: 10.1136/thx.2006.072884.
14. Enright P.L., Adams A.B., Boyle P.J., Sherrill D.L. Spirometry and maximal respiratory pressure references from healthy Minnesota 65- to 85-year-old women and men. *Chest* 1995;108(3):663–669.
15. Enright P.L., Kronmal R.A., Manolio T.A. et al. Respiratory muscle strength in the elderly. Correlates and reference values. Cardiovascular Health Study Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(2 Pt 1):430–438. DOI: 10.1164/ajrccm.149.2.8306041.
16. Tolep K., Higgins N., Muza S. et al. Comparison of diaphragm strength between healthy adult elderly and young men. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(2):677–682. DOI: 10.1164/ajrccm.152.2.7633725.
17. Dall'ago P., Chiappa G.R., Guths H. et al. Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(4):757–763.
18. Ribeiro J.P., Chiappa G.R., Neder J.A., Frankenstein L. Respiratory muscle function and exercise intolerance in heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2009;6(2):95–101.
19. Tager T., Schell M., Cebola R. et al. Biological variation, reference change value (RCV) and minimal important difference (MID) of inspiratory muscle strength (P_{Imax}) in patients with stable chronic heart failure. *Clin Res Cardiol* 2015;104(10):822–830. DOI: 10.1007/s00392-015-0850-3.
20. Yamada K., Kinugasa Y., Sota T. et al. Inspiratory Muscle Weakness is Associated With Exercise Intolerance in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Preliminary Study. *J Card Fail* 2016;22(1):38–47. DOI: 10.1016/j.cardfail.2015.10.010.
21. Mancini D.M., Henson D., LaManca J., Levine S. Respiratory muscle function and dyspnea in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1992;86 (3):909–918.
22. Manning H.L., Schwartzstein R.M. Pathophysiology of dyspnea. *N Engl J Med* 1995;333(23):1547–1553.
23. Woods P.R., Olson T.P., Frantz R.P., Johnson B.D. Causes of breathing inefficiency during exercise in heart failure. *J Card Fail* 2010;16(10):835–842. DOI: 10.1016/j.cardfail.2010.05.003. S1071-9164(10)00209-5 [pii]
24. Ponikowski P., Francis D.P., Piepoli M.F. et al. Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and preserved exercise tolerance: marker of abnormal cardiorespiratory reflex control and predictor of poor prognosis. *Circulation* 2001;103 (7):967–972.
25. Mor A., Thomsen R.W., Ulrichsen S.P., Sorensen H.T. Chronic heart failure and risk of hospitalization with pneumonia: a population-based study. *Eur J Intern Med* 2013;24(4):349–353. DOI: 10.1016/j.ejim.2013.02.013. S0953-6205(13)00079-4 [pii]
26. Cahalin L.P., Arena R., Guazzi M. et al. Inspiratory muscle training in heart disease and heart failure: a review of the literature with a focus on method of training and outcomes. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013;11(2):161–177. DOI: 10.1586/erc.12.191.
27. Kawauchi T.S., Umeda I.K., Braga L.M. et al. Is there any benefit using low-intensity inspiratory and peripheral muscle training in heart failure? A randomized clinical trial. *Clin Res Cardiol* 2017;106(9):676–685. DOI: 10.1007/s00392-017-1089-y
28. Souza H., Rocha T., Pessoa M. et al. Effects of inspiratory muscle training in elderly women on respiratory muscle strength, diaphragm thickness and mobility. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014;69(12):1545–1553. DOI: 10.1093/gerona/glu182.

Поступила 03.09.18 (Received 03.09.18)

Дроботя Н. В., Торосян С. С., Гусейнова Э. Ш., Моргунов М. Н.

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Влияние фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина на ультразвуковые характеристики желудочков сердца у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония, ультразвуковые показатели левого и правого желудочков сердца, эффекты фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина.

Ссылка для цитирования: Дроботя Н. В., Торосян С. С., Гусейнова Э. Ш., Моргунов М. Н. Влияние фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина на ультразвуковые характеристики желудочков сердца у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией. *Кардиология*. 2019;59(1):22–27.

РЕЗЮМЕ

В группе из 32 больных с сочетанием ишемической болезни сердца и артериальной гипертонии анализировали динамику параметров суточного мониторирования АД и ЭКГ, а также ультразвуковых структурных и функциональных показателей левого и правого желудочков сердца на фоне 3-месячной терапии с использованием фиксированной комбинации 10 мг периндоприла аргинина и 5 мг амлодипина. Полученные результаты свидетельствовали о достоверном положительном влиянии использованной комбинации на геометрию, структуру и диастолическую функцию как левого, так и правого желудочков, а также подтвердили ее высокий антиишемический и антигипертензивный эффекты.

Drobotya N. V., Torosyan S. S., Guseynova E. Sh., Morgunov M. N.

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

EFFECT OF PERINDOPRIL/AMLODIPINE FIXED COMBINATION ON ULTRASOUND CHARACTERISTICS OF VENTRICLES OF THE HEART IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND ARTERIAL HYPERTENSION

Keywords: ischemic heart disease; arterial hypertension; ultrasound parameters; cardiac ventricles; perindopril/amlodipine fixed dose combination.

For citation: Drobotya N. V., Torosyan S. S., Guseynova E. Sh., Morgunov M. N. Effect of Perindopril/Amlodipine Fixed Combination on Ultrasound Characteristics of Ventricles of the Heart in Patients with Ischemic Heart Disease and Arterial Hypertension. *Kardiologiya*. 2019;59(1):22–27.

RESUME

In a group of 32 patients with combined ischemic heart disease (IHD) and arterial hypertension (AH) we studied dynamics of parameters of blood pressure and ECG 24-hour monitoring, as well as ultrasound structural and functional parameters of left and right ventricles during 3-month therapy with fixed dose combination of perindopril arginine (10.0 mg) and amlodipine (5.0 mg). The obtained results demonstrated significant positive effect of this combination on the geometry, structure and diastolic function of both left and right ventricles, as well as confirmed its high antiischemic and antihypertensive effects.

Стратегия развития здравоохранения предполагает увеличение продолжительности жизни и профессионального долголетия населения Российской Федерации. Однако сохраняющийся высокий уровень смертности от болезней системы кровообращения и их осложнений препятствует успешному решению данной задачи. По-прежнему основной вклад в структуру сердечно-сосудистой смертности вносят артериальная гипертония (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС).

Для современного больного характерен высокий уровень сердечно-сосудистой коморбидности [1]. Накопленный за последние годы опыт свидетельствует, что все коморбидные заболевания влияют на течение и исход друг друга [2], что затрудняет подбор эффективной терапии и увеличивает риск развития осложнений, в том числе фатальных. По данным различных исследований, наиболее частыми являются варианты сочетаний АГ, ИБС, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и фибрилляции предсердий [3–5].

Характер изменения структурных и функциональных показателей левого желудочка (ЛЖ) у больных АГ детально изучен и описан в многочисленных публикациях [6, 7]. Системная гипертензия сопровождается ремоделированием ЛЖ, развитием концентрической или эксцентрической гипертрофии, а ранним проявлением нарушения функции ЛЖ служит его диастолическая дисфункция, влияющая, в свою очередь, на прогноз [8].

Не менее хорошо изучено и влияние хронической ишемии на морфофункциональное состояние ЛЖ. Наиболее частыми проявлениями ремоделирования ЛЖ служат изменение его конечных систолических и диастолических объемов и размеров; снижение функции ЛЖ находит свое отражение в отрицательной динамике показателей глобальной и региональной сократимости миокарда, снижении фракции выброса (ФВ) по мере прогрессирования заболевания [9, 10].

В то же время данные литературы последних лет и результаты собственных исследований свидетельствуют о вовлеченности в патологический процесс у больных с кардиальной патологией и правого желудочка (ПЖ) сердца [11, 12]. В частности, нами было показано, что ИБС с мультифокальным поражением коронарного русла и инфарктом миокарда ЛЖ в анамнезе сопровождалась формированием диастолической дисфункции ПЖ и тенденцией к снижению показателей его продольной систолической функции [13, 14].

Интерес к изучению структуры и функции ПЖ тесно связан с внедрением в последние годы новых ультразвуковых технологий [15]. Результаты клинических наблюдений, появившиеся в литературе, позволяют предположить, что ремоделирование и дисфункция «недооцененного» ПЖ могут явиться причиной различных осложнений, таких как острая правожелудочковая недостаточность, угрожающие жизни нарушения ритма у больных ИБС, в частности, в ранние сроки после реваскуляризации миокарда [16].

Кардиальная коморбидность в условиях сочетания АГ и ИБС может усугублять ремоделирование обоих желудочков, ухудшать их функцию, а в конечном итоге, повышать риск развития сердечно-сосудистых осложнений, однако сведения о характере и направленности данных изменений малочисленны и разрозненны.

С этих позиций не менее актуальным представляется вопрос о подборе эффективной медикаментозной тактики ведения больных с сочетанием АГ и ИБС, позволяющей обеспечить регресс ремоделирования и улучшение функции обоих желудочков сердца.

Цель настоящего исследования состояла в оценке влияния терапии с применением фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина у больных АГ и ИБС на структурно-функциональные характеристики ЛЖ и ПЖ сердца.

Материалы и методы

Критериями включения больных в исследование являлись возраст 50–70 лет; наличие сочетания АГ и ИБС, низкая эффективность предшествующей антиишемической и антигипертензивной терапии; отсутствие симптоматической АГ; отсутствие ассоциированных клинических состояний; давность сочетания АГ и ИБС не менее 3 лет.

В исследование были включены 32 больных с диагнозом: ИБС, стенокардия напряжения, ФК II; ХСН I; гипертоническая болезнь II стадии, 2-я степень АГ, риск высокий. Оба заболевания были верифицированы клинически и инструментально на основании критериев национальных рекомендаций [17, 18].

Состояние сердечно-сосудистой системы оценивали с помощью электрокардиографии, суточного мониторирования артериального давления (СМАД) и электрокардиограммы – ЭКГ (СМЭКГ), эхокардиографии, биохимических исследований крови.

СМАД проводили с помощью аппаратного комплекса «ДМС Передовые Технологии» (Россия). Результаты анализировали на основании среднесуточных, дневных и ночных значений систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД, показателей нагрузки давлением – индексов измерений (ИИ) и индексов времени (ИВ) для САД и ДАД, вариабельности (Var. САД, Var. ДАД) и амплитуды (Ампл. САД, Ампл. ДАД) утреннего подъема САД и ДАД, а также суточного индекса. При проведении СМАД интервал между дневными измерениями АД составлял 15 мин, между ночными – 30 мин. Суточный профиль АД считали информативным при получении 50 и более достоверных измерений АД.

СМЭКГ также осуществляли с помощью аппаратного комплекса «ДМС Передовые Технологии» (Россия). В процессе СМЭКГ определяли число эпизодов болевой (БИМ) и безболевой (ББИМ) ишемии миокарда и их суммарную продолжительность. При этом за эпизод ишемии на ЭКГ принимали наличие горизонтальной или косонисходящей депрессии сегмента ST не менее 1 мм от изолинии в точке, отстоящей на 80 мс от точки J, длительностью не менее 1 мин, с временным интервалом между подобными эпизодами не менее 1 мин. Подтверждением БИМ служили дневниковые записи больных с указанием на приступы типичной для стенокардии загрудинной боли.

Эхокардиографию проводили на аппарате Vivid E95 («General Electric Company», США) с использованием комплекса основных показателей, характеризующих структурные и функциональные особенности ЛЖ и ПЖ. Структурные особенности ЛЖ оценивали по следующим показателям: индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), конечный диастолический объем ЛЖ (КДО ЛЖ), конечный систолический объем ЛЖ (КСО ЛЖ), индексы

сферичности в систолу и диастолу ЛЖ (ИСс, ИСд ЛЖ). Вычисляли также индекс относительной толщины стенки ЛЖ (2Н/Д), рассчитываемый по формуле:

$$2 \text{ Н/Д} = (\text{МЖПд} + 3\text{СЛЖд}) / \text{КДР ЛЖ},$$

где МЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, 3СЛЖд – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу, КДР – конечно-диастолический размер. Структурные особенности ПЖ изучали по таким показателям, как конечный диастолический и конечный систолический объемы ПЖ (соответственно КДО ПЖ, КСО ПЖ), толщина передней стенки ПЖ (ТПСПЖ), индексы сферичности в систолу и диастолу ПЖ (ИСс, ИСд ПЖ).

Систолическую функцию обоих желудочков оценивали по ФВ ЛЖ и ФВ ПЖ. Диастолическую функцию ЛЖ изучали на основании показателей трансмитрального кровотока – максимальной скорости наполнения в фазу раннего диастолического наполнения (Е), максимальной скорости наполнения в фазу позднего диастолического наполнения (А), отношения пиковых скоростей (Е/А), времени изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT) и времени замедления раннего диастолического наполнения (DT). Диастолическую функцию ПЖ определяли на основании аналогичных показателей транстрикуспидального кровотока: Е/А и DT.

Помимо перечисленных параметров для выявления возможной диссинхронии ЛЖ использовали показатель SPWD, отражающий время задержки между пиком амплитуды сокращения задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки, а для интегральной оценки миокардиальной сократимости изучали динамику показателя Tei, который в настоящее время рассматривается как прогностически значимый ультразвуковой показатель.

Все пациенты получали фиксированную комбинацию периндоприла аргинина 10 мг и амлодипина 5 мг (престанс, «Сервье», Франция), имеющую в настоящее время два официально зарегистрированных показания – для лечения АГ и ИБС.

Значения исследуемых показателей оценивали исходно и через 3 мес от начала терапии. Отмывочный период перед назначением фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина составлял 2–3 дня.

Полученные результаты были обработаны статистически с использованием программы Statistica 8.0 с учетом типа распределения данных. Различия между показателями считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Средние значения представлены в виде $M \pm m$.

Результаты и обсуждение

Общая характеристика больных АГ и ИБС, включенных в исследование, приведена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика включенных в исследование 32 больных с сочетанием ИБС и АГ

Показатель	Значение
Пол, м/ж	19/13
Возраст, годы	59±7,1
Продолжительность АГ, годы	6,5±2,11
Продолжительность ИБС, годы	4,2±1,93
Продолжительность сочетания АГ и ИБС, годы	3,3±0,77
Семейный анамнез АГ или ИБС, %	56,2
САД, мм рт. ст.	165,8±4,6
ДАД, мм рт. ст.	93,2±5,19
Число приступов стенокардии (в неделю)	4±1,1
Наличие факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний	
• менее 3	9
• 3 и более	23

Здесь и в табл. 2, 3: ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертензия; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

Значения показателей СМАД у больных ИБС и АГ в динамике терапии фиксированной комбинацией периндоприла и амлодипина представлены в табл. 2.

Достоверная положительная динамика показателей СМАД подтвердила отчетливый антигипертензивный эффект фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина; при этом через 3 мес терапии целевых уровней АД достигли 84% больных.

Таблица 2. Значения показателей СМАД у больных ИБС и АГ в динамике терапии фиксированной комбинацией периндоприла и амлодипина

Показатель	Исходно	Через 3 мес терапии
САДср., мм рт. ст.	156,3±5,25	130,6±6,11*
ДАДср., мм рт. ст.	89,1±3,15	82,4±3,55*
САДд., мм рт. ст.	166,8±7,24	135,4±6,82*
ДАДд., мм рт. ст.	94,3±4,18	86,2±3,44*
САДн., мм рт. ст.	152,7±7,35	120,6±5,51*
ДАДн., мм рт. ст.	80,8±3,21	71,9±5,38*
ИБ САД, %	35,2±5,83	16,3±4,22*
ИБ ДАД, %	25,8±4,54	15,2±4,67*
ИИ САД, %	37,2±4,43	15,8±5,26*
ИИ ДАД, %	31,6±5,79	14,2±6,86*
Var. САД, мм рт. ст.	19,7±2,08	15±1,99*
Var. ДАД, мм рт. ст.	17,3±2,11	13,2±2,13*
Ампл. САД, мм рт. ст.	31,4±5,48	16,7±4,52*
Ампл. ДАД, мм рт. ст.	26,6±4,27	15,2±6,31*
Суточный индекс САД, %	7±1,2	12±2,34*
Суточный индекс ДАД, %	9±2,3	13±3,31

Здесь и в табл. 3, 4 данные представлены в виде $M \pm m$. * – $p < 0,05$ при сравнении с исходными значениями показателя. САДср., ДАДср. – средние значения САД и ДАД соответственно; САДд., ДАДд. – дневные САД и ДАД соответственно; САДн., ДАДн. – ночные САД и ДАД соответственно; ИВ – индекс времени; ИИ – индекс измерений; Var. САД, Var. ДАД – вариабельность САД и ДАД соответственно; Ампл. САД, Ампл. ДАД – амплитуды САД и ДАД соответственно.

Таблица 3. Значения показателей СМЭКГ у больных ИБС и АГ в динамике терапии фиксированной комбинацией периндоприла и амлодипина

Показатель	Исходно	Через 3 мес терапии
Число эпизодов БИМ	4±1,1	1±0,8*
Число эпизодов ББИМ	3±0,9	–
Суммарная продолжительность эпизодов БИМ, мин	4,5±1,22	1,1±0,91*
Суммарная продолжительность эпизодов ББИМ, мин	3,6±1,17	–

* – $p < 0,05$ при сравнении с исходными значениями показателя. СМЭКГ – суточное мониторирование ЭКГ; БИМ – болевая ишемия миокарда; ББИМ – безболевая ишемия миокарда.

Таблица 4. Значения эхокардиографических структурных и функциональных показателей ЛЖ и ПЖ у больных ИБС и АГ в динамике терапии фиксированной комбинацией периндоприла и амлодипина

Показатель	Исходно	Через 3 мес терапии
ЛЖ		
ИММ	139,8±6,09	130,4±5,13
КСО, мл	46,6±3,94	41,8±4,23
КДО, мл	115,6±7,09	113,4±6,65
ИСс, ед.	0,6±0,11	0,4±0,08*
ИСд, ед.	1,0±0,15	0,7±0,14*
2 Н/Д, ед.	0,5±0,01	0,4±0,03*
ФВ, %	64,0±4,75	63,2±5,95
SPWD, мс	65,4±5,33	77,6±8,11
Е/А	0,80±0,03	0,95±0,08*
DT, мс	187,5±5,36	179,2±6,22
IVRT, мс	85,6±4,93	69,6±5,92*
Tei	0,51±0,02	0,44±0,06
ПЖ		
КСО, мл	15,0±0,58	16,3±0,73
КДО, мл	36,0±4,89	27,4±5,62*
ТПС, мм	4,7±0,14	4,1±0,52
ИС, ед.	0,6±0,03	0,5±0,02*
ФВ, %	58,5±4,69	59,9±3,55
Е/А	0,9±0,04	1,05±0,06*
DT, мс	233,5±5,02	221,4±6,22*

* – $p < 0,05$ при сравнении с исходными значениями показателя. ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек; ИММ – индекс массы миокарда; КДО – конечный диастолический объем; ИСс, ИСд – индексы сферичности в систолу и диастолу; 2 Н/Д – индекс относительной толщины стенки; ФВ – фракция выброса; SPWD – время задержки между пиком амплитуды сокращения задней стенки ЛЖ/ПЖ и межжелудочковой перегородки; Е/А – отношение пиковых скоростей в фазу раннего диастолического наполнения (Е) и фазу позднего диастолического наполнения (А); DT – время замедления раннего диастолического наполнения; IVRT – время изоволюметрического расслабления ЛЖ/ПЖ; Tei – суммарный индекс систолической и диастолической функции миокарда; ТПС – толщина передней стенки.

Значения показателей СМЭКГ у больных ИБС и АГ в динамике терапии с применением фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина представлены в табл. 3.

Высокая антиишемическая эффективность фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина нашла

подтверждение в достоверном снижении числа эпизодов БИМ и их продолжительности, а также полном исчезновении эпизодов ББИМ при проведении ХМЭКГ через 3 мес терапии.

В табл. 4 отражена динамика значений эхокардиографических структурных и функциональных показателей ЛЖ и ПЖ у больных ИБС и АГ исходно и через 3 мес терапии с применением фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина.

Исходно у больных с сочетанной кардиальной патологией имелись определенные нарушения структуры и функции ЛЖ. Структурные нарушения проявлялись отклонением от нормы таких показателей, как ИСс и ИСд ЛЖ, а также повышением индекса относительной толщины стенок ЛЖ (2 Н/Д), что в комплексе свидетельствовало об изменении геометрии и наличии признаков гипертрофии ЛЖ. Снижение трансмитрального кровотока (Е/А) и увеличение IVRT (при DT в пределах верхней границы нормы) указывало на наличие диастолической дисфункции ЛЖ. Систолическая функция ЛЖ, оцениваемая по ФВ и индексу Tei, находилась в пределах возрастной нормы.

Измененные значения КДО ПЖ и ИС ПЖ, а также Е/А ПЖ и DT ПЖ позволили констатировать также нарушения структуры и диастолической функции ПЖ при его сохраненной систолической функции.

Эффект 3-месячной терапии с применением фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина проявился в достоверной динамике ряда ультразвуковых показателей ЛЖ и ПЖ, исходно измененных в описываемой группе больных. Так, нормализация геометрии ЛЖ нашла отражение в снижении индексов сферичности ($p \leq 0,05$), а регресс гипертрофии – в уменьшении индекса относительной толщины стенок ЛЖ ($p \leq 0,05$).

Положительная динамика структуры и геометрии ЛЖ, с точки зрения современных представлений, является не только следствием непосредственно антиишемических и антигипертензивных свойств использованной комбинации, но также органопротективных и плейотропных эффектов каждого из составляющих ее компонентов, имеющих солидную доказательную базу [19–25].

Аналогичная динамика была выявлена и при оценке направленности изменений структурных показателей

ПЖ: через 3 мес терапии отмечалось достоверное снижение КДО и ИС ($p \leq 0,05$). Малочисленность сведений об изолированном влиянии медикаментозной терапии на состояние ПЖ не позволяет однозначно определить, явилась ли положительная динамика показателей следствием воздействия фиксированной комбинации непосредственно на ПЖ или опосредованно через ЛЖ с учетом тесных анатомических, функциональных и сосудистых связей левых и правых отделов сердца [26].

В современной литературе подчеркивается прогностически значимая роль диастолической дисфункции ЛЖ, даже ее начальных проявлений, в развитии различных сердечно-сосудистых осложнений и ухудшении прогноза у больных с патологией сердца [27, 28]. Нарушенная диастолическая функция ПЖ не может не оказать дополнительного отрицательного влияния на течение и прогноз АГ и ИБС. Соответственно, коррекция диастолической дисфункции обоих желудочков должна рассматриваться как важное условие эффективности медикаментозной терапии.

Полученные результаты свидетельствуют, что применение фиксированной комбинации периндоприла

и амлодипина обеспечивало улучшение диастолической функции как ЛЖ, так и ПЖ, что находило отражение в нормализации показателей трансмитрального и транстрикуспидального кровотока.

Выводы

1. Фиксированная комбинация периндоприла и амлодипина (престанс 10 мг/5 мг, «Сервье», Франция) в условиях 3-месячной терапии подтвердила высокую антиишемическую и антигипертензивную эффективность у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией.
2. У больных ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией имеются нарушения структуры и функции не только левого, но и правого желудочков сердца.
3. Эхокардиографическая оценка структурных и функциональных особенностей правого желудочка наряду с традиционно изучаемым левым желудочком дает дополнительную информацию о характере ремоделирования и дисфункции желудочков сердца.

Information about the author:

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Cardiology, Reumatology and Functional Diagnostic Department

Drobotya Natalia V. - MD, professor.

E-mail: drobotya@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kovalevskaya E. A., Krylova N. S., Poteshkina N. G. Hypertrophic cardiomyopathy and ischemic heart disease: the problem of pathology combination. *Kardiologiya* 2018;58(S1):31–35. Russian (Ковалева Е. А., Крылова Н. С., Потешкина Н. Г. Гипертрофическая кардиомиопатия и ишемическая болезнь сердца: проблема сочетания патологий. *Кардиология* 2018;58(1):31–35).
2. Clinical guidelines. Comorbid pathology in clinical practice. *Cardiovascular therapy and prevention* 2017;16(6):5–56. Russian (Клинические рекомендации. Коморбидная патология в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2017;16(6):5–56).
3. Mironchuk N. N., Amineva L. Kh., Mirsaeva G. Kh., Yunusova A. Sh. Features of structural heart remodeling in chronic atrial fibrillation against the background of coronary artery disease with hypertension. *Therapeutic archive* 2018;90(4):29–34. Russian (Мирончук Н. Н., Аминова Л. Х., Мирсаева Г. Х., Юнусова А. Ш. Особенности структурного ремоделирования сердца при хронической фибрилляции предсердий на фоне ишемической болезни сердца с артериальной гипертензией. *Терапевтический архив* 2018;90(4):29–34).
4. Ostroumova O. D., Kochetkov A. I., Guseva T. F. Blood pressure variability in hypertension associated with coronary heart disease: prognostic value and management approaches. *Arterial Hypertension* 2018;24(2):246–256. Russian (Остроумова О. Д., Кочетков А. И., Гусева Т. Ф. Вариабельность артериального давления при артериальной гипертензии в сочетании с ишемической болезнью сердца: прогностическая значимость и возможности коррекции в реальной клинической практике. *Артериальная гипертензия* 2018;24(2):246–256).
5. Dzau V., Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J* 1991;121(4 Pt 1):1244–1263.
6. Canau A., Devereux R. B., Roman M. J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Col Cardiol* 1992;(19):1550–1558.
7. Preobrazhenskij A. V., Sidorenko B. A., Alekhin M. N. et al. Left ventricular hypertrophy in hypertension. Part 1. Criteria for the diagnosis of left ventricular hypertrophy and its prevalence. *Kardiologiya* 2003;43(10):99–104. Russian (Преображенский А. В., Сидоренко Б. А., Алехин М. Н. и др. Гипертрофия левого желудочка при гипертонической болезни. Часть 1. Критерии диагностики гипертрофии левого желудочка и ее распространенность. *Кардиология* 2003;43(10):99–104).
8. Ovchinnikov A. G., Potekhina A. V., Ozhereljeva M. V., Ageev F. T. Left ventricular dysfunction in hypertensive heart: Current view of the pathogenesis and treatment. *Kardiologiya* 2017;57(S2):367–382. Russian (Овчинников А. Г., Потехина А. В., Ожерельева М. В., Агеев Ф. Т. Дисфункция левого желудочка при гипертоническом сердце: современный взгляд на патогенез и лечение. *Кардиология* 2017;57(S2):367–382).
9. Braunwald E., Kloner R. A. The stunned myocardium: Prolonged, post-ischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982;66:1146–1149.
10. Bokeria L. A., Rabotnikov V. S., Buziashvili Yu. I. et al. Ischemic heart disease in patients with low myocardial contractility of the left ventricle (diagnosis, tactics of treatment). M.: NCSSH

- im. A.N. Bakuleva RAMN, 2001:195. Russian (Бокерия Л.А., Работников В.С., Бузиашвили Ю.И. и др. Ишемическая болезнь сердца у больных с низкой сократительной способностью миокарда левого желудочка (диагностика, тактика лечения). М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2001:195).
11. Buslenko N.S., Buziashvili Yu.I., Koksheneva I.V. et al. The relationship between the functional state of the right ventricle and the degree of heart failure in patients with ischemic heart disease with low contractile function of the left ventricle. *Kardiologiya* 2005;45(12):25–30. Russian (Бусленко Н.С., Бузиашвили Ю.И., Кокшенева И.В. и др. Взаимосвязь между функциональным состоянием правого желудочка и степенью сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца с низкой сократительной функцией левого желудочка. *Кардиология* 2005;45(12):25–30).
 12. Buziashvili Yu.I., Asymbekova E.U., Madalimov R.R. et al. The diastolic function of the left and right ventricles in patients with ischemic heart disease and its changes under the influence of angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Bulletin NCSSH im. A.N. Bakuleva RAMN* 2011;12(2):33–43. Russian (Бузиашвили Ю.И., Асымбекова Э.У., Мадаимов Р.Р. и др. Состояние диастолической функции левого и правого желудочков у больных ИБС и ее изменения под влиянием ингибитора ангиотензинпревращающего фермента. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН* 2011;12(2):33–43).
 13. Drobotya N.V., Koudryashova E.A., Vasilikhina D.V., Kaltykova V.V. Functional characteristics of left and right heart parts in patients with ischemic heart disease and multifocal coronary lesions. *Bulletin of the National medical and surgical Center name's N.I. Pirogov* 2014;9(4):32–34. Russian (Дроботья Н.В., Кудряшова Е.А., Василихина Д.В., Калтыкова В.В. Функциональные характеристики левых и правых отделов сердца у больных ишемической болезнью сердца с мультифокальным поражением коронарного русла. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова* 2014;9(4):32–34).
 14. Drobotya N.V., Koudryashova E.A. Effect of coronary bypass surgery on the structural and functional state of the left and right ventricles in patients with ischemic heart disease. *RMJ. Kardiologiya* 2015;15:914–918. Russian (Дроботья Н.В., Кудряшова Е.А. Влияние коронарного шунтирования на структурно-функциональное состояние левого и правого желудочков у больных ишемической болезнью сердца. *РМЖ. Кардиология* 2015; 15:914–918).
 15. Islamova M.R., Lazarev P.V., Safarova A.F., Kobalava Zh.D. The value of right ventricular dysfunction and right ventricular-pulmonary artery coupling in chronic heart failure: the role of echocardiography. *Kardiologiya* 2018;58(5):82–90. Russian (Исламова М.Р., Лазарев П.В., Сафарова А.Ф., Кобалава Ж.Д. Значение дисфункции правого желудочка, правожелудочно-артериального сопряжения при хронической сердечной недостаточности: роль эхокардиографии. *Кардиология* 2018;58(5):82–90).
 16. Bokeria L.A., Gudkova R.G. *Cardiovascular surgery*. М.: NCSSH im. A.N. Bakuleva RAMN, 2013:200. Russian (Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. *Сердечно-сосудистая хирургия*. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН 2013; 200).
 17. *Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Clinical guidelines*. М., 2013:63. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. М., 2013:63).
 18. *Stable ischemic heart disease. Clinical guidelines*. М., 2016:51. Russian (Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации. М., 2016:51).
 19. Deanfield J.E., Detry J.-M., Sellier P. et al. Medical treatment of myocardial ischemia in coronary artery disease: effect of drug regime and irregular dosing in the CAPE II Trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;(40):917–925.
 20. Fagard R.H. The ALLHAT trial: strengths and limitations. *J Hypertens* 2003;(21):229–232.
 21. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;(262):782–788.
 22. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P. et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomised controlled trial. *JAMA* 2004;292(18):2217–2225.
 23. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimes of amlodipine adding perindopril versus atenolol adding bendroflumethiazide as required in ASCOT-BPLA: multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9489):895–906.
 24. Bertrand M.E., Ferrari R., Remme W.J. et al. Clinical Synergy of Perindopril and Calcium channel Blocker in the Prevention of Cardiac Events and Mortality in Patients with Coronary Artery Disease. Post Hoc Analysis of the EUROPA Study. *Am Heart J* 2010;159(5):795–802.
 25. Bezuglova E.I., Luneva Yu.V., Kornilov A.A., Povetkin S.V. Assessment of efficacy of combined pharmacotherapy with fixed perindopril/amlodipine combination in patients with combined cardiovascular pathology in outpatient practice. *Kardiologiya* 2018;58(3):37–42. Russian (Безуголова Е.И., Лулева Ю.В., Корнилов А.А., Поветкин С.В. Оценка эффективности комбинированной фармакотерапии с использованием фиксированной комбинации периндоприл/амлодипин у больных с сочетанной сердечно-сосудистой патологией в условиях обычной амбулаторной практики. *Кардиология* 2018;58(3):37–42).
 26. Fatenkov V.N. A new look at the heart biomechanics. *Cardiology and cardiovascular surgery* 2009;5:65–71. Russian (Фатенков В.Н. Новый взгляд на биомеханику сердца. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия* 2009;5:65–71).
 27. Vasyuk Y.A., Kozina A.A. Peculiarities of diastolic function and remodeling in patients with arterial hypertension. *Heart failure* 2003;4(2):79–80. Russian (Васюк Ю.А., Козина А.А. Особенности диастолической функции и ремоделирования у больных с артериальной гипертензией. *Сердечная недостаточность* 2003;4(2):79–80).
 28. Mrikaev D.V. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with heart failure. *Creative Cardiology* 2017;11(2):145–58. Russian (Мрикаев Д.В. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных с сердечной недостаточностью. *Креативная кардиология* 2017;11(2):145–58).

Поступила 03.10.18 (Received 03.10.18)

Сумин А. Н., Корок Е. В., Короткевич А. А., Качурина Е. Н., Коков А. Н., Барбараш О. Л.
ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ОБСТРУКТИВНЫХ ПОРАЖЕНИЙ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПРИ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ВОЗМОЖНОСТИ ОДНОФОТОННОЙ ЭМИССИОННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография.

Ссылка для цитирования: Сумин А. Н., Корок Е. В., Короткевич А. А., Качурина Е. Н., Коков А. Н., Барбараш О. Л.
Сложности диагностики обструктивных поражений коронарных артерий при стабильной ишемической болезни
сердца и возможности однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. Кардиология. 2019;59(1):28–35.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка диагностических возможностей однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) в выявлении обструктивных поражений коронарных артерий (КА) в зависимости от наличия критериев использования теста. **Материалы и методы.** В ретроспективный анализ включены результаты обследования 107 пациентов, находившихся в клинике НИИ КПССЗ в 2012–2015 гг. с установленным ранее диагнозом ишемической болезни сердца (ИБС) или обратившихся для его исключения. В целях выявления гемодинамически значимых стенозов КА всем больным проводили коронарографию (КГ) и ОФЭКТ, интервал между исследованиями не превышал 3 мес. Разделение на группы осуществлялось согласно балльной системе показаний к выполнению ОФЭКТ: 1-я группа – 7–9 баллов (проведение ОФЭКТ целесообразно; $n=88$), 2-я группа – 1–6 баллов (сомнительные показания или отсутствие показаний к проведению ОФЭКТ; $n=19$). **Результаты.** Типичная клиническая картина стенокардии преимущественно встречалась у больных 1-й группы ($p=0,499$), а пациенты без симптомов, наоборот, чаще были во 2-й группе ($p<0,001$). При этом у больных 1-й группы превалировала «высокая» претестовая вероятность (ПТВ) ИБС (более 90%; $p<0,001$), а у пациентов 2-й группы – «низкая» ПТВ (5–10%; $p<0,001$). Средний показатель ПТВ составил 77% в 1-й группе и 58% во 2-й группе ($p=0,003$). По данным ОФЭКТ положительный результат наличия значимого поражения КА чаще отмечался в 1-й группе (31,8%) по сравнению со 2-й группой (10,5%; $p=0,060$). Анализ распространенности и локализации гемодинамически значимого поражения коронарного русла показал преобладание двух- и трехсосудистого поражения у больных 1-й группы (25 и 14,7% соответственно), хотя данные не достигли статистической значимости ($p=0,057$ и $p=0,073$ соответственно). При этом стенозы КА более 70% у больных 1-й группы встречались достоверно чаще, чем во 2-й: передняя нисходящая артерия (52,3 и 5,3%, соответственно, $p<0,001$), огибающая артерия (35,2 и 10,5% соответственно, $p=0,034$), правая КА (34,1 и 10,5%, соответственно, $p=0,041$). Чувствительность в обеих группах была достаточно низкой (40 и 25% соответственно), специфичность составила 83% в 1-й группе и 93% во 2-й. **Заключение.** При обследовании больных ИБС, имеющих показания к проведению ОФЭКТ, чаще выявляли обструктивные поражения КА (63,6%), чем у пациентов с сомнительными показаниями или без таковых (21,1%), однако частота положительных результатов стресс-теста с ОФЭКТ в группах была низкой и достоверно не различалась ($p=0,06$). При достаточно высокой специфичности чувствительность ОФЭКТ была невысокой в обеих группах.

Sumin A. N., Korok E. V., Korotkevitch A. A., Kachurina E. N., Kokov A. N., Barbarash O. L.
Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease, Kemerovo, Russia

DIFFICULTIES OF DIAGNOSTICS OF OBSTRUCTIVE CORONARY ARTERY LESIONS IN PATIENTS WITH STABLE ISCHEMIC HEART DISEASE AND POSSIBILITIES OF SINGLE- PHOTON EMISSION COMPUTED TOMOGRAPHY

Keywords: ischemic heart disease; coronary angiography; single-photon emission computed tomography.

For citation: Sumin A. N., Korok E. V., Korotkevitch A. A., Kachurina E. N., Kokov A. N., Barbarash O. L.
Difficulties of Diagnostics of Obstructive Coronary Artery Lesions in Patients with Stable Ischemic Heart Disease
and Possibilities of Single-Photon Emission Computed Tomography. Kardiologia. 2019;59(1):28–35.

SUMMARY

Purpose: to assess diagnostic capabilities of single-photon emission computed tomography (SPECT) in the detection of obstructive coronary artery (CA) lesions, depending on the meeting appropriate use criteria. **Materials and Methods:** We used in this retrospective analysis data from 107 patients with previously diagnosed ischemic heart disease (IHD) or in need to exclude it, who were

hospitalized in inpatient departments of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases in the period from 2012 to 2015. All patients underwent coronary angiography (CAG) and SPECT (the time interval between the studies did not exceed 3 months) for detection of hemodynamically significant CA stenoses. Patients were distributed into two groups according SPECT imaging appropriateness score: group 1—88 patients with score 7–9 (in whom SPECT imaging was appropriate), group 2—19 patients with score 1–6 (in whom SPECT imaging was uncertain, possibly appropriate, or inappropriate). *Results.* Clinical signs and symptoms of angina pectoris were predominantly found in group 1 patients ($p=0.499$). Asymptomatic patients were more likely to be found in group 2 ($p<0.001$). Group 1 patients commonly had high pretest probability (PTP) (over 90%, $p<0.001$), whereas group 2 patients commonly had low PTP (5–10%, $p<0.001$). Mean PTP was 77 and 58% in groups 1 and 2, respectively ($p=0.003$). According to positive SPECT imaging, significant CA lesions were more often found in group 1 compared to group 2 (31.8 and 10.5%, respectively, $p=0.060$). Two- and three-vessel disease prevailed in group 1 (25% and 14.7%) according the analysis of prevalence and location of hemodynamically significant CA lesions, although the data did not reach statistical significance ($p=0.057$ and $p=0.073$). Stenoses $>70\%$ were more commonly detected in group 1, compared to group 2: in anterior descending artery 52.3 vs. 5.3% ($p<0.001$), circumflex artery 35.2 vs. 10.5%; ($p=0.034$), right coronary artery 34.1 vs. 10.5% ($p=0.041$). The sensitivity in both groups was rather low (40% vs. 25%), whereas specificity was 83% in group 1 and 93% in group 2. *Conclusion.* According to clinical examination, patients with IHD and indications for SPECT imaging more often had obstructive CA lesions (63.6%), than patients with questionable or no indications (21.1%). However, rate of positive findings during stress tests with SPECT imaging was low in both groups and did not differ significantly ($p=0.06$). Despite high specificity of SPECT imaging, its sensitivity was low in both groups.

Коронарография (КГ) является «золотым стандартом» в диагностике ишемической болезни сердца (ИБС), позволяя также выявить пациентов, которым показана реваскуляризация миокарда [1, 2]. Казалось бы, традиционная схема обследования больного с подозрением на ИБС (клиническая оценка характера болевого синдрома в грудной клетке, результаты неинвазивных нагрузочных тестов) в стабильном состоянии вполне способна выявить таких больных, а роль КГ должна состоять только в определении вида вмешательства по реваскуляризации миокарда и конкретного места воздействия. Однако клиническая практика свидетельствует о совершенно другой картине – у значительного числа больных КГ не выявляет поражений коронарных артерий (КА). Конечно, у некоторых категорий пациентов (перед операциями по поводу клапанных пороков сердца, при нарушениях ритма сердца, после перенесенной трансплантации сердца) выявление интактных КА ожидаемо [3], что может влиять на частоту их обнаружения в целом среди всей когорты больных, которым проведена КГ. Тем не менее и среди пациентов с подозрением на ИБС доля необструктивных поражений КА, по данным КГ, очень высока и достигает 50% и более по данным крупных регистровых исследований [4–6]. Среди более ранних российских исследований этот процент меньше (20–25%) [7], тем не менее данные последних лет [3] свидетельствуют об увеличении числа больных с интактными КА при КГ. Складывается парадоксальная ситуация: все более совершенствуются диагностические алгоритмы, что отражается в соответствующих международных рекомендациях, становятся доступными новые современные методы диагностики, но это никак не влияет на частоту выявления обструктивных поражений КА при КГ. Высказывается мнение, что врачи меньше стали уделять внимание оценке клинической картины заболевания, не придерживаются

предлагаемых алгоритмов обследования, необоснованно игнорируют неинвазивные методы диагностики [7]. Однако похоже, что ситуация не столь однозначна. Во-первых, мы знаем, что если рассматривать симптомы заболевания, то почти 20% пациентов имеют микрососудистую форму стенокардии [8, 9], и в таком случае наличие типичной стенокардии будет сочетаться с интактными эпикардиальными КА. При этом КГ у больных без симптомов (при периферическом атеросклерозе, нарушениях ритма сердца, клапанных пороках) нередко выявляет существенные поражения КА [10–12]. При накоплении таких клинических случаев в личной практике врач сомневается в своих способностях уверенно различать пациентов по клиническим симптомам с наличием коронарной обструкции или без таковой. Во-вторых, помогать в стратификации риска у больных и в определении оптимальной диагностической стратегии должна оценка претестовой вероятности (ПТВ) ИБС, что рекомендуется во всех руководствах [1, 2]. Однако при их рассмотрении оказывается, что они существенно завышают вероятность выявления обструктивного поражения КА [13]. Кроме того, большинству пациентов, относящихся к группе промежуточного риска наличия ИБС, рекомендуется проводить неинвазивные тесты, что вполне очевидно. Следует также отметить, что существуют различные шкалы оценки ПТВ [13], предлагаются на их основе и разные алгоритмы обследования пациентов [1, 2, 14], что свидетельствует, на наш взгляд, об отсутствии оптимальной диагностической стратегии. В-третьих, важным этапом обследования больных с подозрением на ИБС являются неинвазивные тесты на выявление ишемии с помощью визуализации (стресс-эхокардиография, сцинтиграфия миокарда и т.д.). Поскольку данные тесты способны выявлять ишемию миокарда на ранних стадиях так называемого ишемического каскада (до появления

изменений на электрокардиограмме – ЭКГ и болевого синдрома в грудной клетке), то высокие показатели чувствительности и специфичности данных тестов не вызывают особых сомнений. Тем более интересны данные M. R. Patel и соавт. [6], которые показали, что неинвазивные тесты имели минимальную добавочную ценность по сравнению с клиническими данными в прогнозировании обструктивных поражений КА (С-индекс составил 0,74 для клинических факторов против 0,75 для данных неинвазивных тестов).

Таким образом, вопрос о способности выявлять больных с обструктивными поражениями КА при помощи неинвазивных тестов не однозначен и требует дополнительного рассмотрения. По-видимому, это было одной из причин разработки в США критериев использования сцинтиграфии миокарда для диагностики ИБС [15]. Выше приведенные соображения послужили основанием для проведения настоящего исследования, целью которого была оценка диагностических возможностей однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) в выявлении обструктивных поражений КА в зависимости от наличия критериев использования теста.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов обследования 107 пациентов, находившихся в клинике НИИ КПССЗ в период 2012–2015 гг. с установленным ранее диагнозом ИБС или обратившихся в целях его исключения. Для выявления гемодинамически значимых стенозов КА всем больным проводили КГ и ОФЭКТ, интервал между исследованиями не превышал 3 мес. Разделение на группы проводилось согласно балльной системе оценки показаний к выполнению ОФЭКТ, предложенной в ACCF/ASNC/ANA/ASE/SCCT/SCMR/SNM2009 [15]: 1-я группа – 7–9 баллов (проведение ОФЭКТ целесообразно, n=88), 2-я группа – 1–6 баллов (сомнительные показания или отсутствие показаний к проведению ОФЭКТ, n=19). Число баллов определяли исходя из наличия симптомов, определения ПТВ ИБС, результатов исследований, предшествующих ОФЭКТ (КГ, неинвазивных стресс-тестов, мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий – МСКТ КА), необходимости оценки риска перед некардиальной операцией, а также в течение 3 мес после острого коронарного синдрома, после реваскуляризации миокарда, при оценке жизнеспособности (ишемии) и функции левого желудочка (ЛЖ).

Группы были сопоставлены по клинико-anamnestическим данным, показателям лабораторного и инструментального обследования. Проведен анализ клинических проявлений стенокардии с последующим рас-

четом ПТВ наличия поражения коронарного русла в зависимости от пола и возраста. Изучены уровень глюкозы, липидный состав крови, данные эхокардиографии (ЭхоКГ) с оценкой фракции выброса (ФВ) ЛЖ по методу Симпсона. Атеросклеротическое поражение каротидного бассейна, артерий нижних конечностей, брюшной аорты было верифицировано при помощи цветового дуплексного сканирования. КГ проводили на ангиографических установках Innova 3100 и, Artis, оснащенных программой для количественного анализа, по методике Сельдингера через бедренный или лучевой артериальные доступы. В выделенных группах представлена распространенность и локализация коронарного атеросклероза. ОФЭКТ миокарда проводили на комбинированной двухдетекторной системе ОФЭКТ/КТ Discovery NM/CT 670, в качестве радиофармпрепарата (РФП) использовали технетрил, меченный ^{99m}Tc, вводимая активность 740 МБк. Исследование проводили в покое и после фармакологической нагрузочной пробы (по двухдневному протоколу). Сбор данных в каждом случае осуществлялся с ЭКГ-синхронизацией. Фармакологический нагрузочный тест выполняли с препаратом трифосаденин (натрия аденозинтрифосфат «Дарница»), исследование проводили натощак, за 48 ч пациенту отменяли антиангинальную терапию и за 24 ч обследуемый прекращал прием продуктов, содержащих кофеин. Препарат вводили через периферический венозный катетер в течение 6 мин со скоростью 0,14 мг/кг/мин. Для всех пациентов протокол сбора данных включал проведение низкодозовой нативной компьютерной томографии грудной клетки в целях получения изображений с коррекцией поглощения (attenuation correction). Данные ОФЭКТ обрабатывали при помощи пакетов Myovation и QGS/QPS/ARG с использованием итеративного метода (OSEM/MLEM) для реконструкции изображений. Для оценки перфузии миокарда ЛЖ использовали 17-сегментарную модель. В зависимости от уровня фиксации РФП каждому сегменту присваивался балл от 0 до 4, где 0 – нормальная перфузия, 4 – полное отсутствие перфузии. Изменения перфузии миокарда ЛЖ оценивали на основании значений показателей SRS (Summed Rest Score), SSS (Summed Stress Score) и показателя SDS (Summed Difference Score), отражающего разницу перфузии миокарда в покое и при нагрузке. Для каждого пациента анализировали наборы данных с коррекцией (АС) и без коррекции (пАС) поглощения. Сравнивали клинико-функциональные параметры у больных с положительным результатом ОФЭКТ в зависимости от наличия гемодинамически значимых стенозов КА (≥70%) по данным КГ. Дополнительно были рассчитаны чувствительность, специфичность, прогностическая

ценность положительного (ПЦПР) и отрицательного (ПЦОР) результатов ОФЭКТ.

Работа выполнена в соответствии с Хельсинкской декларацией, одобрена локальным этическим комитетом. Все участники исследования подписали информированное согласие.

Для статистической обработки данных исследования использовали стандартный пакет прикладных программ Statistica 8.0. Качественные значения представляли в абсолютных числах (n) и процентах (%), сравнение проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия

Колмогорова–Смирнова. Для всех количественных переменных распределение отличалось от нормального, данные представлены в виде медианы и квартилей – Me [LQ; UQ]. При сравнении более двух групп по качественному и количественному признакам использовали метод рангового анализа вариаций Краскела–Уоллиса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Сравнительный анализ показал (табл. 1), что лица мужского пола преобладали в 1-й группе по сравнению с 2-й группой (70,5%; $p=0,005$). По возрасту, индексу мас-

Таблица 1. Общая характеристика больных

Показатель	1-я группа (n=88)	2-я группа (n=19)	p
Мужчины, абс. (%)	62 (70,5)	7 (36,8)	0,005
Возраст, Me [LQ; UQ], годы	61 [55,5; 65,5]	63 [57; 67]	0,341
Индекс массы тела, Me [LQ; UQ], кг/м ²	29,5 [25,8; 32,1]	26,8 [25,2; 30,5]	0,205
Курение, абс. (%)	19 (21,6)	2 (10,5)	0,270
Артериальная гипертензия, абс. (%)	71 (80,7)	16 (84,2)	0,720
Стенокардия, абс. (%)	75 (85,2)	6 (31,6)	<0,001
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс. (%)	52 (59,1)	8 (42,1)	0,176
ХСН, абс. (%)	81 (92,1)	17 (89,5)	0,714
Сахарный диабет, абс. (%)	16 (18,2)	2 (10,5)	0,418
ХОБЛ, абс. (%)	4 (4,6)	0	0,343
ОНМК в анамнезе, абс. (%)	5 (5,7)	1 (5,3)	0,942
КШ в анамнезе, абс. (%)	15 (17,1)	3 (15,8)	0,894
ЧКВ в анамнезе, абс. (%)	33 (37,5)	9 (47,4)	0,424
КШ/ЧКВ в анамнезе, абс. (%)	45 (51,1)	10 (52,6)	0,905
Стенозы ПАБ, абс. (%)	11 (12,5)	2 (10,5)	0,811
Стенозы БЦА >50%, абс. (%)	8 (9,1)	1 (5,3)	0,585
Стенозы АНК >50%, абс. (%)	8 (9,1)	1 (5,3)	0,585

ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; КШ – коронарное шунтирование; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ПАБ – периферический артериальный бассейн; БЦА – брахиоцефальные артерии; АНК – артерии нижних конечностей.

Таблица 2. Характеристика стенокардии в обследованных группах пациентов

Показатель	1-я группа (n=88)	2-я группа (n=19)	p
Стенокардия, абс. (%)	75 (85,2)	6 (31,6)	<0,001
Типичная, абс. (%)	63 (71,6)	3 (15,8)	<0,001
Атипичная, абс. (%)	9 (10,2)	2 (10,5)	0,968
Кардиалгия, абс. (%)	3 (3,4)	1 (5,3)	0,699
Пациенты без симптомов, абс. (%)	13 (14,8)	13 (68,4)	<0,001
ФК I, абс. (%)	2 (2,3)	0	0,507
ФК II, абс. (%)	47 (53,4)	2 (10,5)	<0,001
ФК III, абс. (%)	9 (10,2)	0	0,145
ФК IV, абс. (%)	5 (5,7)	1 (5,3)	0,942
ПТВ, Me [LQ; UQ]	77 [58; 84]	58 [47; 58]	0,003
Высокая ПТВ (более 90%), абс. (%)	57 (67,8)	3 (15,8)	<0,001
Промежуточная ПТВ (10–90%), абс. (%)	18 (20,5)	2 (10,5)	0,314
Низкая ПТВ (5–10%), абс. (%)	13 (14,8)	12 (63,2)	<0,001
Очень низкая ПТВ (менее 5%), абс. (%)	0	2 (10,5)	0,002

ФК – функциональный класс; ПТВ – претестовая вероятность.

сы тела, наличию среди пациентов курильщиков группы были сопоставимы ($p=0,341$; $p=0,205$; $p=0,270$ соответственно). Группы не имели достоверных различий по распространенности артериальной гипертензии ($p=0,720$), инфаркта миокарда ($p=0,176$) и инсульта в анамнезе ($p=0,942$), а также хронической сердечной недостаточности ($p=0,714$) и сахарного диабета ($p=0,418$). При этом клиническая картина стенокардии в 1-й группе встречалась чаще, чем во 2-й (85,2 и 31,6% соответственно; $p<0,001$). Реваскуляризации миокарда в анамнезе подверглись 51,1% больных 1-й группы и 52,6% больных 2-й группы ($p=0,905$). По наличию атеросклеротического поражения периферических артериальных бассейнов статистически значимых межгрупповых отличий не выявлено ($p=0,811$).

При оценке клинических проявлений и выраженности стенокардии отмечено (табл. 2), что типичная стенокардия преимущественно встречалась у больных 1-й группы (71,6%; $p=0,499$), при этом преобладал II функциональный класс (53,4 и 10,5% соответственно; $p<0,001$). Больные без симптомов, наоборот, досто-

верно чаще встречались во 2-й группе (68,4%; $p<0,001$). Согласно рекомендациям АСС/АНА, с учетом клинических признаков стенокардии, пола и возраста пациента была рассчитана ПТВ наличия поражения коронарного русла. Так, у больных 1-й группы превалировала «высокая» ПТВ (более 90%) – 67,8% ($p<0,001$), а у пациентов 2-й группы – «низкая» ПТВ (5–10%) – 63,2% ($p<0,001$). Средний показатель ПТВ составил 77% в 1-й группе и 58% во 2-й группе ($p=0,003$).

При сопоставлении лабораторных данных, параметров ЭхоКГ (табл. 3) достоверных межгрупповых различий выявлено не было ($p>0,05$). Медиана ФВ ЛЖ в 1-й и 2-й группах составила 60 и 61% соответственно ($p=0,531$).

По данным ОФЭКТ (табл. 4), положительный результат наличия клинически значимого поражения КА чаще был отмечен в 1-й группе (31,8%) по сравнению со 2-й группой (10,5%; $p=0,060$). Анализ распространенности и локализации гемодинамически значимого поражения коронарного русла показал преобладание двух- и трехсосудистого поражения у пациентов 1-й группы

Таблица 3. Результаты лабораторных и эхокардиографических показателей в группах пациентов

Показатель	1-я группа (n=88)	2-я группа (n=19)	p
Глюкоза, ммоль/л	5,8 [5,3; 7,2]	5,8 [4,9; 7,1]	0,662
Общий холестерин, ммоль/л	4,7 [4,1; 5,7]	4,5 [3,9; 5,3]	0,437
ХС ЛВП, ммоль/л	1 [0,8; 1,2]	1,2 [1,0; 1,4]	0,242
ХС ЛНП, ммоль/л	2,6 [2,2; 3,9]	2,5 [2,2; 3,4]	0,757
Триглицериды, ммоль/л	1,8 [1,2; 2,4]	1,2 [1,0; 1,6]	0,067
КДО ЛЖ, мл	160 [135; 216]	124 [113; 216]	0,189
КСО ЛЖ, мл	66 [47; 124]	45,5 [38; 102]	0,130
ФВ ЛЖ, %	60 [43; 65]	61 [50; 65]	0,531

Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Me [LQ; UQ]. ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Таблица 4. Результаты КГ и ОФЭКТ

Показатель	1-я группа (n=88)	2-я группа (n=19)	p
Результаты ОФЭКТ			
ОФЭКТ «+»	28 (31,8)	2 (10,5)	0,060
Распространенность коронарного атеросклероза по данным КГ			
1 КА, абс. (%)	21 (23,9)	3 (15,8)	0,444
2 КА, абс. (%)	22 (25)	1 (5,3)	0,057
3 КА, абс. (%)	13 (14,7)	0	0,073
Локализация (стенозы)			
ПНА, абс. (%)	46 (52,3)	1 (5,3)	<0,001
ОА, абс. (%)	31 (35,2)	2 (10,5)	0,034
ПКА, абс. (%)	30 (34,1)	2 (10,5)	0,041
Локализация (окклюзии)			
ПНА, абс. (%)	15 (17,1)	0	0,052
ОА, абс. (%)	10 (11,4)	0	0,122
ПКА, абс. (%)	17 (19,3)	2 (10,5)	0,363

КГ – коронарография; ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография; КА – коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия.

Таблица 5. Результаты КГ и ОФЭКТ в диагностике ИБС у пациентов с целесообразным проведением ОФЭКТ

Показатель	Стенозы КА более 70%	Стенозы КА менее 70%
ОФЭКТ «+»	Истинный положительный результат (n=23), a	Ложный положительный результат (n=5), b
ОФЭКТ «-»	Ложный отрицательный результат (n=34), c	Истинный отрицательный результат (n=26), d
<i>Чувствительность</i> = $a/a+c = (23/23+34) \times 100\% = 40\%$		
<i>Специфичность</i> = $d/b+d = (25/5+25) \times 100\% = 83\%$		
<i>ПЦПР</i> = $a/(a+b) = 23/(23+5) \times 100\% = 82\%$		
<i>ПЦОР</i> = $d/(c+d) = 26/(34+26) \times 100\% = 43\%$		

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография; КГ – коронарография; КА – коронарная артерия; ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата; ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата.

(25 и 14,7%), хотя данные не достигли статистической значимости ($p=0,057$ и $p=0,073$ соответственно). При этом стенозы КА более 70% у больных 1-й группы встречались достоверно чаще, чем во 2-й группе: передняя нисходящая артерия (52,3 и 5,3% соответственно, $p<0,001$), огибающая артерия (35,2 и 10,5% соответственно, $p=0,034$), правая КА (34,1 и 10,5% соответственно, $p=0,041$).

В табл. 5 представлены расчеты чувствительности, специфичности, ПЦПР и ПЦОР ОФЭКТ отдельно для каждой из выделенных групп. Таким образом, чувствительность в обеих группах была низкой (40 и 25% соответственно), специфичность составила 83% в 1-й группе и 93% во 2-й группе. При этом ПЦПР была значительно выше в 1-й группе (82 и 50% соответственно), а ПЦОР, наоборот, во 2-й группе (82 и 43% соответственно).

Обсуждение

В настоящем исследовании в группе больных с наивысшими баллами по критериям соответствующего использования ОФЭКТ обструктивные поражения КА выявлялись чаще, чем у больных с более низкими баллами по данным критериям, однако частота положительных результатов стресс-теста с ОФЭКТ в группах была низкой и достоверно не различалась. При достаточно высокой специфичности чувствительность ОФЭКТ была невысокой в обеих группах и составила 40 и 25% соответственно.

Наши данные заметно расходятся с представлениями, которые имеются в международных рекомендациях [2] и позиционируют стресс-сцинтиграфию миокарда как один из ведущих неинвазивных методов диагностики обструктивных поражений КА у больных с промежуточной ПТВ ИБС (класс рекомендаций IA). Действительно, в настоящем руководстве приводятся показатели чувствительности стресс-ОФЭКТ с вазодилататором – 90–91%, специфичности – 75–84% [2].

Чем можно объяснить такие существенные различия? Складывается впечатление, что приведенные результаты получены в очень селективных выборках пациентов, а в клинической практике данные показа-

тели ниже. Так, в работе В. А. Кузнецова и соавт. [16] было показано, что чувствительность стресс-ОФЭКТ в выявлении гемодинамически значимых стенозов КА составила 67,9%, специфичность – 70,9%. Среди возможных причин снижения чувствительности известно влияние методологического подхода в определении эффективности теста клинического исследования («post-test referral bias»): пациент с положительным результатом неинвазивной нагрузочной пробы имеет больше шансов быть направленным на КГ, чем пациент с отрицательным результатом стресс-теста. Такой подход увеличивает чувствительность, но уменьшает специфичность [16]. При использовании математических формул, позволяющих нивелировать эффект work-up bias, можно рассчитать истинную диагностическую ценность ОФЭКТ в диагностике ИБС: чувствительность 65–67%, специфичность 67–75% [17], что уже ближе к полученным в исследовании В. А. Кузнецова и соавт. значениям, а не данным руководства [2]. В нашей работе данного эффекта не было, поскольку исходно пациентам планировалось проведение и ОФЭКТ, и КГ, независимо от результата ОФЭКТ. Кроме того, следует учитывать, что в настоящем исследовании при КГ были выявлены трехсосудистые поражения КА, а также окклюзии КА, которые также могли привести к отрицательным фармакологическим стресс-тестам и дополнительно снизить чувствительность ОФЭКТ в выявлении обструктивного поражения КА. Мы посчитали некорректным исключать таких пациентов из анализа, поскольку в клинической практике при проведении ОФЭКТ невозможно предсказать, какие поражения КА имеются у пациента. В проведенных недавно исследованиях ложноотрицательные результаты ОФЭКТ были ассоциированы с увеличением возраста, наличием типичной стенокардии, более высокой ПТВ, увеличением объемов ЛЖ [18, 19], что вполне согласуется с нашими результатами.

Надо также понимать, что на специфичность ОФЭКТ могут влиять наличие у больного нарушений внутрисердечной проводимости, сахарного диабета, гипертрофии ЛЖ [16]. Кроме того, наличие микросо-

Таблица 6. Результаты КГ и ОФЭКТ в диагностике ИБС у пациентов с сомнительными/отсутствующими показаниями к проведению ОФЭКТ

Показатель	Стенозы КА более 70%	Стенозы КА менее 70%
ОФЭКТ «+»	Истинный положительный результат (n=1), a	Ложный положительный результат (n=1), b
ОФЭКТ «-»	Ложный отрицательный результат (n=3), c	Истинный отрицательный результат (n=14), d
$Чувствительность = a/a+c = (1/1+3) \times 100\% = 25\%$		
$Специфичность = d/b+d = (14/1+14) \times 100\% = 93\%$		
$ПЦПР результата = 1/(1+1) = 6/(6+0) \times 100\% = 50\%$		
$ПЦОР = d/(c+d) = 14/(3+14) \times 100\% = 82\%$		

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография; КГ – коронарография; КА – коронарная артерия.

судистой формы стенокардии может вызвать кардиальные симптомы, которые выявляются при неинвазивном функциональном тестировании, но не при инвазивной КГ, особенно у женщин, у которых распространенность микрососудистой дисфункции значительно больше и связана с неблагоприятным прогнозом [8, 9]. Поскольку выявление микрососудистой дисфункции обычно требует инвазивного провокационного тестирования, отсутствие таких тестов в настоящем исследовании, возможно, ошибочно увеличивало частоту ложноположительных тестов ОФЭКТ.

При рассмотрении результатов настоящего исследования становится понятным, что критерии американских коллег по показаниям для проведения ОФЭКТ действительно оказались способны более четко дифференцировать больных по наличию обструктивных поражений КА. Так, при наличии показаний к проведению ОФЭКТ такие поражения выявлены в 63,6% случаев, а при сомнительных показаниях либо в их отсутствие – лишь в 21,1%. Но собственно тест с ОФЭКТ заметно реже давал положительные результаты в обеих группах (в 31,8 и 10,5% случаев соответственно). Эти данные вполне согласуются с результатами многоцентровых исследований [20, 21], в которых отмечена лишь умеренная точность ОФЭКТ в выявлении ИБС – значения ROC-кривой были в пределах 0,67–0,69. У целого ряда исследователей [13, 22] складывается впечатление, что это является общей проблемой для неинвазивных тестов по выявлению ишемии миокарда, которые уступают в диагностических возможностях МСКТ-ангиографии КА.

С практической точки зрения, настоящая работа подчеркивает, что предложенный в настоящее время диагностический алгоритм не может уверенно выявлять больных с высокой вероятностью наличия обструктивных поражений, а зачастую, наоборот, настраивает клиници-

стов на избыточное обследование больных. Тем не менее, как замечают авторы недавнего обзора [23], эти подходы редко используются формально. Скорее традиционные модели практики, клиническая оценка, давление пациента или лечащего врача, правовые вопросы или даже догадки чаще используются в качестве основы для направления на дорогостоящее специализированное тестирование. Помимо существующего несовпадения между увеличением доступности специализированных и дорогостоящих тестов для диагностики ИБС и факторов, используемых для определения ПТВ ИБС и соответствующего применения критериев рационального доступа к этим тестам [23], существует проблема выбора оптимального диагностического теста. Поэтому предлагается приоритетное использование МСКТ в качестве неинвазивного теста, а не функциональных тестов с визуализацией [9, 13].

Заключение

При обследовании больных ишемической болезнью сердца, имеющих показания к проведению однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, чаще выявляли обструктивные поражения коронарных артерий (63,6%), чем у пациентов с сомнительными показаниями или без показаний (21,1%), однако частота положительных результатов стресс-теста с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией в 1-й и 2-й группах была низкой (31,8 и 10,5% соответственно) и достоверно не различалась ($p=0,06$). При достаточно высокой специфичности чувствительность однофотонной эмиссионной компьютерной томографии была невысокой в обеих группах (40 и 25% соответственно). Результаты настоящего исследования целесообразно учитывать при разработке подходов к диагностике обструктивной ишемической болезни сердца.

Information about the author:

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

Sumin Alexey N. – MD, PhD.

E-mail: an_sumin@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Fihn S.D., Gardin J.M., Abrams J. et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:e44–e164, DOI:10.1016/j.jacc.2012.07.013.
- Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/eh296.
- Korok E.V., Sumin A.N., Sinkov M.A. et al. The prevalence of intact coronary arteries in relation with indications for scheduled coronary arteriography. *Russ J Cardiol* 2016;2(130):52–59. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-2-52-59. Russian (Корок Е.В., Сумин А.Н., Синьков М.А. и др. Частота выявления интактных коронарных артерий в зависимости от показаний для плановой коронарной ангиографии. *Российский кардиологический журнал* 2016;2(130):52–59. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-2-52-59).
- Patel M.R., Peterson E.D., Dai D. et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 2010;362(10):886–895. DOI: 10.1056/NEJMoa0907272.
- Genders T.S., Steyerberg E.W., Alkadhi H. et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: Validation, updating, and extension. *Eur Heart J* 2011;32:1316–1330. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr014.
- Patel M.R., Dai D., Hernandez A.F. et al. Prevalence and predictors of nonobstructive coronary artery disease identified with coronary angiography in contemporary clinical practice. *Am Heart J* 2014;167(6):846–852. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.03.001.
- Gaisenk O.V., Martsevich S.Yu. Determination of Indications for Coronary Angiography in Asymptomatic Patients and Patients With Stable Angina. *Kardiologiya* 2014;10:57–62. Russian (Гайсенко О.В., Марцевич С.Ю. Определение показаний к проведению коронарографии у пациентов без клинических проявлений заболевания и больных со стабильной стенокардией. *Кардиология* 2014;10:57–62).
- Sharaf B., Wood T., Shaw L. et al. Adverse outcomes among women presenting with signs and symptoms of ischemia and no obstructive coronary artery disease: findings from the National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) angiographic core laboratory. *Am Heart J* 2013;166:134–141. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.04.002.
- Neglia D., Rovai D., Caselli C. et al., EVINCI Study Investigators. Detection of significant coronary artery disease by non-invasive anatomical and functional imaging. *Circ Cardiovas Imaging* 2015;8:e002179. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.114.002179.
- Arakelyan V.S., Bortnikova N.V., Papitashvili V.G. Impact of cardiac risk factors on treatment strategy for patients with coronary artery disease and aortoiliac lesions. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyh zabolevanij* 2013;4:77–82. Russian (Аракелян В.С., Бортникова Н.В., Папиташвили В.Г. Оценка влияния корональных факторов риска на тактику лечения больных с сочетанным атеросклеротическим поражением аорто-подвздошного сегмента и коронарных артерий. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний* 2013;4:77–82).
- Barbarash L.S., Sumin A.N., Barbarash O.L., Ivanov S.V. Preoperative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. *Kardiologiya* 2012;5:77–87. Russian (Барбараш Л.С., Сумин А.Н., Барбараш О.Л., Иванов С.В. Оценка и коррекция периоперационного риска сердечно-сосудистых осложнений при некардиальных операциях. *Кардиология* 2012;5:77–87).
- Ivanov S.V., Sumin A.N., Kazachek Y.V. et al. Options for revascularization outcomes optimization in patients with polyvascular disease. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyh zabolevanij* 2013;3:26–35. Russian (Иванов С.В., Сумин А.Н., Казачек Я.В. и др. Пути оптимизации результатов реваскуляризации у пациентов с мультифокальным атеросклерозом. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний* 2013;3:26–35).
- Sechtem U., Mahrholdt H., Ong P. et al. Testing in patients with stable coronary artery disease — The debate continues. *Circ J* 2016;80(4):802–810. DOI: 10.1253/circj.CJ-16-0220.
- Smeeth L., Skinner J.S., Ashcroft J. et al.; Chest Pain Guideline Development Group. NICE clinical guideline: chest pain of recent onset. *Br J Gen Pract* 2010;60(577):607–610. DOI: 10.3399/bjgp10X515124.
- ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009 Appropriate Use Criteria for Cardiac Radionuclide Imaging A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the American Society of Nuclear Cardiology, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Nuclear Medicine. *Circulation* 2009;119:e561–e587. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192519.
- Kuznetsov V.A., Yaroslavskaya E.I., Gorbatenko E.A. Predictors of hemodynamically significant coronary stenosis in patients with disturbed myocardial perfusion based on the results of single-photon emission computed tomography. *Klinicheskaya meditsina* 2012;7:25–30. Russian (Кузнецов В.А., Ярославская Е.И., Горбатенко Е.А. Предикторы гемодинамически значимых коронарных стенозов у пациентов с нарушениями миокардиальной перфузии по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда. *Клиническая медицина* 2012;7:25–30).
- Miller T.D., Hodge D.O., Christian T.F. et al. Effects of adjustment for referral bias on the sensitivity and specificity of single photon emission computed tomography for the diagnosis of coronary artery disease. *Am J Med* 2002;112:290–297.
- Yuan J.W., Wang Y.T., Lu C.Z. Coronary arteriography in the diagnosis results and prognosis analysis of suspected coronary artery disease in patients with normal SPET myocardial perfusion imaging. *Hell J Nucl Med* 2015;18(3):215–221.
- Nakanishi R., Gransar H., Slomka P. et al. Predictors of high-risk coronary artery disease in subjects with normal SPECT myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2016;23(3):530–541. DOI: 10.1007/s12350-015-0150-3.
- Schwittler J., Wacker C.M., Wilke N. et al. MR-IMPACT II: Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary artery disease Trial: perfusion-cardiac magnetic resonance vs. single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease: a comparative multicentre, multivendor trial. *Eur Heart J* 2013;34(10):775–781. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs022.
- Greenwood J.P., Maredia N., Younger J.F. et al. Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. *Lancet* 2012;379(9814):453–460. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61335-4.
- Rahsepar A.A., Arbab-Zadeh A. Cardiac CT vs. Stress Testing in Patients with Suspected Coronary Artery Disease: Review and Expert Recommendations. *Curr Cardiovasc Imaging Rep* 2015;8(8). pii: 29. DOI:10.1007/s12410-015-9344-y.
- Tashakkor A.Y., Stone J., Mancini G.B. Is it Time to Update How Suspected Angina Is Evaluated prior to the Use of Specialized Tests Implications Based on a Systematic Review. *Cardiology* 2016;133(3):181–190. DOI: 10.1159/000441562.

Поступила 12.05.18 (Received 12.05.18)

Кузьмина Н. М., Максимов Н. И.

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Россия

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К МЕДИКАМЕНТОЗНОМУ ЛЕЧЕНИЮ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ И ЧРЕСКОЖНОЕ КОРОНАРНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО

Ключевые слова: острый коронарный синдром, чрескожное коронарное вмешательство, реваскуляризация миокарда, статины, антитромбоцитарная терапия.

Ссылка для цитирования: Кузьмина Н. М., Максимов Н. И. Приверженность к медикаментозному лечению у пациентов, перенесших острый коронарный синдром и чрескожное коронарное вмешательство. Кардиология. 2019;59(1):36–38.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка приверженности к терапии пациентов после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) при остром коронарном синдроме (ОКС). **Материалы и методы.** Ретроспективно изучено 127 историй болезни пациентов, поступивших с ОКС для выполнения ЧКВ в 2015 г. Критерии включения: возраст 25–75 лет; подтвержденный ОКС; проведение стентирования коронарных артерий впервые. Критерии исключения: беременность; недееспособность лица; ранее перенесенное ЧКВ или аортокоронарное шунтирование. Спустя 2 года после проведения ЧКВ проведен опрос 95 пациентов, с помощью которого определялась приверженность к терапии статинами и двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии (ДАТ). Кроме того, оценивались дозы статинов, которые принимали пациенты с ОКС после ЧКВ. **Результаты.** В 2015 г. в Удмуртии пациентам с ОКС проводилось ЧКВ в основном отсроченного характера (более 6 ч от начала симптомов). В проведенном исследовании отмечена высокая приверженность пациентов к терапии антиагрегантами и статинами: 83% пациентов через 2 года после ЧКВ принимали статины регулярно. Это показатель расценен как благоприятный для населения Удмуртии в плане снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений. ДАТ в течение 1 года и более получали 85% больных, предупреждая тем самым риск развития тромбозов. **Заключение.** Данная категория пациентов относится к группе с очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, поэтому дозы статинов должны быть адекватными для снижения риска развития фатальных осложнений. Наблюдается высокая приверженность к ДАТ в течение 1 года и более среди пациентов с перенесенным ОКС и ЧКВ. Необходимо дальнейшее совершенствование маршрутизации пациентов из районов Удмуртии в центр с возможностью проведения ЧКВ для своевременной реваскуляризации миокарда.

Kuzmina N. M., Maximov N. I.

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

ADHERENCE TO MEDICAL TREATMENT IN PATIENTS WHO HAVE EXPERIENCED ACUTE CORONARY SYNDROME AND PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

Keywords: acute coronary syndrome; percutaneous coronary intervention; myocardial revascularization; statins; antiplatelet therapy.

For citation: Kuzmina N. M., Maximov N. I. Adherence to Medical Treatment in Patients who Have Experienced Acute Coronary Syndrome and Percutaneous Coronary Intervention. Kardiologiya. 2019;59(1):36–38.

SUMMARY

Purpose: to study adherence to therapy after percutaneous coronary intervention (PCI) for acute coronary syndrome (ACS). We analyzed retrospectively 127 case histories of patients who underwent PCI for ACS in 2015 (in Udmurtia at that time PCIs were mostly carried out later than 6 hours after onset of symptoms). Inclusion criteria: age 25–75 years; confirmed ACS; stenting of coronary arteries for the first time. Exclusion criteria: pregnancy; prisoners; incompetent persons; history of PCI or coronary artery bypass grafting. In two years after the PCI 95 patients were questioned concerning use of statins (including their doses) and dual antiplatelet therapy (DAPT). **Results.** In 2 years after index PCI 83% of patients took statins regularly. DAPT for 1 year or more after PCI received 85% of patients. **Conclusion.** Adherence to therapy with statins and antiplatelet therapy was found to be high. PCI in patients with ACS was mainly delayed (more than 6 hours from the onset of symptoms). It is necessary to further improve the routing of patients to PCI performing centers from Udmurtia regions for the timely myocardial revascularization.

Острый коронарный синдром (ОКС) характеризуется внезапностью развития, непредсказуемым течением, динамичностью состояния и высокой летальностью [1–3]. Согласно Рекомендациям АНА/АСС (2016) по оптимальной длительности двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) у пациентов

с ОКС с подъемом сегмента ST или без подъема сегмента ST, длительность терапии ингибиторами рецепторов P2Y₁₂ (клопидогрел, прасугрел или тикагрелор) независимо от типа стента должна составлять не менее 12 мес (класс I) [1]. У пациентов с ОКС (любой формой) после имплантации стента, хорошо переносящих ДАТ без развития гемorragических осложнений, а также в отсутствие повышенного риска кровотечения (например, кровотечение на фоне ДАТ в анамнезе, коагулопатия, прием антикоагулянтов) может быть оправдано продление ДАТ (клопидогрел, прасугрел или тикагрелор) более 12 мес (класс IIb). Согласно Европейским рекомендациям, статины должны быть назначены всем пациентам с ОКС. Розувастатин должен быть назначен в дозе 20–40 мг, аторвастатин – 40–80 мг [3].

Цель исследования: изучить приверженность пациентов к медикаментозному лечению после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) при ОКС.

Материалы и методы

Ретроспективно изучено 127 историй болезни пациентов, поступивших в Республиканский клиничко-диагностический центр в 2015 г. с диагнозом ОКС для проведения ЧКВ и проходивших лечение в отделении острого инфаркта миокарда № 1. Критерии включения: возраст 25–75 лет; подтвержденный ОКС; проведение стентирования коронарных артерий впервые. Критерии исключения: беременность; недееспособность; ранее перенесенное ЧКВ или аортокоронарное шунтирование. Спустя 2 года после ЧКВ проведен опрос 95 пациентов. Данные анализировали с помощью программы Microsoft Excel с расчетом основных статистических данных. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Возраст пациентов составил в среднем 59 лет (от 34 до 75 лет). Индекс массы тела достигал в среднем $27,02 \pm 2,87$ кг/м². ОКС без подъема сегмента ST выявлен у 47 пациентов (37%), с подъемом сегмента ST – у 80 (63%). Время от начала болей до ЧКВ у 28 пациентов составило 1–6 ч, у 24 пациентов – 6–12 ч, у 75 пациентов – более 12 ч. У 77% пациентов на момент поступления сформировался патологический зубец Q. Тромболитическая терапия на догоспитальном этапе проведена в 27% случаев. Полная реваскуляризация достигнута у 51 (40%) пациента, на симптомсвязанной артерии – у 76 (60%).

Из 95 пациентов, согласно результатам опроса, 76 продолжают принимать статины, из них аторвастатин принимают 58: в дозе 10 мг – 16 (17%) пациентов, 20 мг – 40 (54%), 40 мг – 1 (2%); розувастатин принимают 16 пациентов: в дозе 5 мг – 2 пациента (5%), 10 мг – 13 (17%), 20 мг – 1 (1%); симвастатин принимает 1 пациент (1%), симвастатин в комбинации с эзетролом – 1 (1%) (рис. 1). Ацетилсалициловую кислоту регулярно принимают 83 пациента. ДАТ в течение 1 года принимали 44 (46%) пациента, более 1 года – 37 (39%), менее 1 года – 14 (15%) (рис. 2).

Таким образом, из полученных данных можно сделать вывод об активной маршрутизации пациентов с ОКС в Удмуртии для проведения ЧКВ с 2015 г. Как правило, в 2015 г. время от начала симптомов составляло более 6 ч. Через 2 года после ЧКВ 83% пациентов принимали статины регулярно. Это благоприятный показатель для населения Удмуртии в плане снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений. ДАТ в течение года и более принимали более 85% пациентов, предупреждая тем самым риск развития тромбозов.

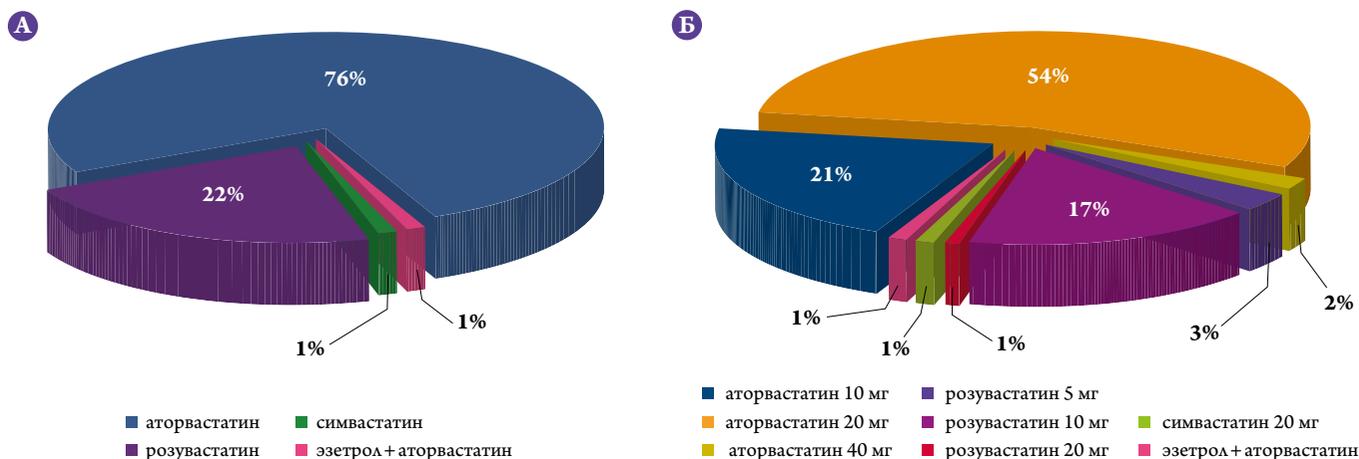


Рис. 1. Приверженность пациентов к терапии статинами.

А – через 2 года после ЧКВ и ОКС; Б – дозы препаратов. ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ОКС – острый коронарный синдром.

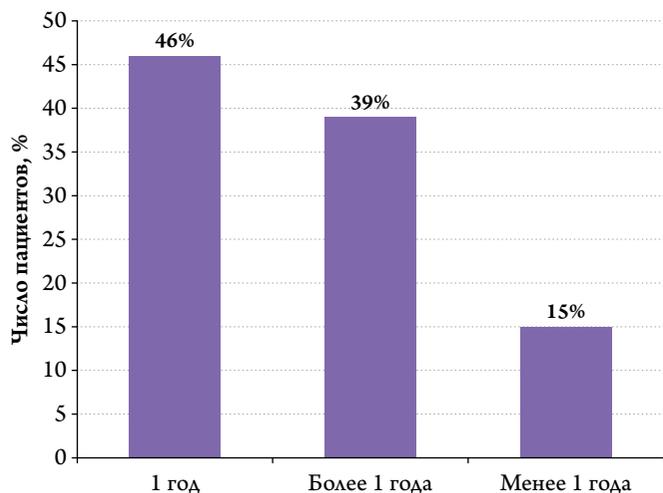


Рис. 2. Приверженность пациентов к ДАТ.
 ДАТ – двухкомпонентная антитромбоцитарная терапия.

Заключение

В Удмуртии в 2015 г. преимущественно проводилось отсроченное и спасительное чрескожное коронарное вмешательство на симптомсвязанной артерии. Среди пациентов отмечена высокая приверженность к лечению как антиагрегантами, так и статинами, но в недостаточных дозах.

Данная категория пациентов относится к группе с очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, поэтому дозы статинов должны быть адекватными для снижения риска развития фатальных осложнений. Наблюдается высокая приверженность к двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии в течение 1 года и более у пациентов после острого коронарного синдрома и чрескожного коронарного вмешательства. Необходимо дальнейшее совершенствование маршрутизации пациентов из районов Удмуртии в центр с возможностью проведения чрескожного коронарного вмешательства для своевременной реваскуляризации миокарда.

Information about the author:

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

Department of Hospital Therapy With Courses of Cardiology and Functional Methods of Diagnostics

Kuzmina Natalya M. – post-graduate student.

E-mail: natalyes89@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Shahmatova O.O. Recommendations of the ANA / ACC on the optimal duration of double antiplatelet therapy (fragments) 2016. <http://www.noat.ru/Go/ViewArticle/id=220>. Russian (Шахматова О.О. Рекомендации АНА/АСС 2016г. по оптимальной длительности двойной антитромбоцитарной терапии (фрагменты). <http://www.noat.ru/Go/ViewArticle/id=220>).
2. Catapano A.L., Graham I., Backer G. D. et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. Russian Cardiology Journal 2017;5(145):7-77. Russian (Catapano A.L., Graham I., Backer G. D. et al. Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016. Российский кардиологический журнал 2017;5(145):7-77). DOI: 10.15829/1560-4071-2017-5-7-77
3. Karpov Yu.A., Bulkina O.S. European recommendations for the treatment of dyslipidemia – 2016. Lipidnizhayuschaya therapy in patients with acute coronary syndrome and percutaneous coronary interventions. Medical Council 2016;17:18-23. Russian (Карпов Ю.А., Булкина О.С. Европейские рекомендации по лечению дислипидемий – 2016. Липидснижающая терапия у пациентов с острым коронарным синдромом и чрескожными коронарными вмешательствами. Медицинский совет 2016;17:18-23). DOI: 10.21518/2079-701X-2016-17-18-23.

Поступила 12.01.18 (Received 12.01.18)

Министерство здравоохранения РФ, Российская академия наук
ФГБУ НМИЦ ПМ Минздрава России, Всемирная Федерация Сердца
Фонд содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс»

VIII МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ

27–29 марта 2019 г., г. Москва

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в VIII Международном Форуме кардиологов и терапевтов, который состоится 27–29 марта 2019 г. в г. Москва, в Новом здании Президиума Российской академии наук по адресу: Ленинский проспект, 32А; проезд: ст. метро «Ленинский проспект».

Тематика Форума

- Совершенствование организации помощи кардиологическим и терапевтическим больным.
- Неотложная и скорая помощь при сердечно-сосудистых и других соматических заболеваниях.
- Новые медицинские технологии в диагностике, лечении и реабилитации кардиологических больных.
- Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.
- Интервенционная кардиология и хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний.
- Коморбидные заболевания (состояния) в практике врача терапевта: особенности диагностики, лечения, профилактики.
- Надвигающиеся эпидемии: ожирение, сахарный диабет и другие эндокринные заболевания.
- Хронические легочные заболевания в терапевтической практике.
- Заболевания почек.
- Желудочно-кишечные патологии.
- Психосоматические и неврологические расстройства в практике терапевта.
- Системные заболевания соединительной ткани.
- Семейная медицина.
- Сестринское дело в клинике внутренних болезней.

Научная программа Форума включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады и школы для практикующих врачей с участием российских и международных экспертов. По традиции, в рамках Форума будет организован симпозиум молодых ученых, в котором могут принять участие лица в возрасте до 35 лет.

Для официального участия специалистов в работе Форума будут изданы соответствующие приказы Департамента здравоохранения г. Москвы, Министерства здравоохранения Московской области, а также Министерства здравоохранения РФ.

Полная научная программа будет размещена на официальном сайте Форума (www.cardioprogress.ru) за 1 месяц до начала мероприятия. Информация о Международном форуме кардиологов и терапевтов доступна на официальном сайте Форума www.cardioprogress.ru, а также сайтах партнеров: www.roscardio.ru, www.rpcardio.ru, www.internist.ru, www.bionika-media.ru, www.medvestnik.ru, www.pharmvestnik.ru.

Тезисы

Сборник тезисов Форума будет опубликован в виде приложения журнала, рекомендованного ВАК (Кардиоваскулярная терапия и профилактика). Наиболее интересные работы будут отобраны для стендовых и устных докладов. Просим внимательно ознакомиться с правилами оформления тезисов.

Последовательность действий для направления тезисов:

1. Сохранить файл с тезисами как **ИвановИИМосква1**
Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, **ИвановИИМосква1** для одной (первой) работы и **ИвановИИМосква2** для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов.
2. Создать файл с контактной информацией **КонтактИвановИИМосква1**, где необходимо указать: название тезисов, авторы, учреждение, город, страна, Фамилия Имя Отчество одного из авторов для переписки, его адрес, телефон/факс, e-mail.
3. Тезисы направлять в электронном виде в формате Word на tesis.cardio@gmail.com. В теме письма указать **ТезисыИвановИИМосква1**.

Письмо должно содержать:

- файл с тезисами (в одном файле должны содержаться одни тезисы);
- файл с информацией о контактном лице;
- скан платежного документа.

Адрес Оргкомитета:

127106, Москва, Гостиничный проезд, дом 6, корпус 2, оф. 213.

Регистрация

Регистрационные взносы для участия делегатов в работе VIII Международного форума кардиологов и терапевтов не требуются. Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до 3 марта 2019 г. по электронному адресу: registraciya.cardio@gmail.com.

Батурина О. А.¹, Андреев Д. А.¹, Ананичева Н. А.²,
Гиляров М. Ю.¹, Сычев Д. А.³, Сыркин А. Л.¹, Щекочихин Д. Ю.¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С. С. Юдина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва, Россия

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ И ОСОБЕННОСТИ НАЗНАЧЕНИЯ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Ключевые слова: анти тромботическая терапия, анти тромботические препараты, геморрагические осложнения, оральные антикоагулянты, острый коронарный синдром, тромбоемболические осложнения, фибрилляция предсердий.

Ссылка для цитирования: Батурина О. А., Андреев Д. А., Ананичева Н. А., Гиляров М. Ю., Сычев Д. А., Сыркин А. Л., Щекочихин Д. Ю. Распространенность фибрилляции предсердий при остром коронарном синдроме и особенности назначения пероральных анти тромботических препаратов. *Кардиология*. 2019;59(1):40–48.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить распространенность фибрилляции предсердий (ФП) при остром коронарном синдроме (ОКС) и изучить особенности назначения анти тромботической терапии у этой группы больных. *Материалы и методы.* Мы последовательно включали всех (n=1155) пациентов с ОКС, поступивших в период с октября 2017 г. по февраль 2018 г. в два сосудистых центра Москвы (более 500 чрескожных коронарных вмешательств [ЧКВ] в год). ФП была диагностирована у 204 пациентов (17,7%). Оценка риска развития тромбоемболических осложнений проводилась по шкале CHA₂DS₂-VASc. Риск геморрагических осложнений рассчитывался по шкале HAS-BLED. *Результаты.* Распространенность известной ФП составила 13,6%, у 4,1% пациентов аритмия была выявлена впервые. Среди выписанных 179 больных с ФП низкий риск острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) отмечен только в 2 случаях. 83,8% пациентов с показаниями к приему пероральных антикоагулянтов (ПОАК) была назначена антикоагулянтная терапия, при этом в группе известной ФП антикоагулянты назначались значительно чаще, чем в группе с впервые зарегистрированной ФП (125 (91,9%) против 25 (58,1%); p<0,001). Прямые пероральные антикоагулянты (ППОАК) назначали в 4 раза чаще, чем антагонисты витамина К (120 (80,0%) против 29 (19,3%); p<0,001). Чаще всего использовали ривароксабан (51,3%). Целевое международное нормализованное отношение при приеме варфарина на момент выписки было достигнуто только в 10,3% случаев (3 пациента из 29). Среди 107 пациентов с проведенным ЧКВ в 80% случаев (n=77) рекомендована трехкомпонентная терапия (в 74% случаев – на 1 мес), в 10,3% (n=11) – двухкомпонентная терапия, 16,8% пациентов (n=18) назначены два антиагреганта. При комбинировании антиагреганта с ПОАК в рамках трехкомпонентной терапии был использован только клопидогрел. Частота назначения трехкомпонентной терапии без выполнения ЧКВ достигала 43,1%. *Заключение.* Отмечена высокая распространенность ФП при ОКС. Назначение ПОАК в целом отражает достаточную осведомленность врачей о необходимости профилактики тромбоемболических осложнений у больных данной категории.

Baturina O. A.¹, Andreev D. A.¹, Ananicheva N. A.²,
Gilyarov M. Yu.¹, Sychev D. A.³, Syrkin A. L.¹, Shchekochihin D. Yu.¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

² City Clinical Hospital named after S. S. Yudin, Moscow, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia.

PREVALENCE OF ATRIAL FIBRILLATION AND USE OF ORAL ANTITHROMBOTIC THERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

Keywords: antithrombotic therapy; antithrombotic agents; hemorrhagic complications; oral anticoagulants; acute coronary syndrome; thromboembolic complications; atrial fibrillation.

For citation: Baturina O. A., Andreev D. A., Ananicheva N. A., Gilyarov M. Yu., Sychev D. A., Syrkin A. L., Shchekochihin D. Yu. Prevalence of Atrial Fibrillation and use of Oral Antithrombotic Therapy in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Kardiologiia*. 2019;59(1):40–48.

SUMMARY

Purpose: To assess the prevalence of atrial fibrillation (AF) and use of antithrombotic agents in adult patients with acute coronary syndrome (ACS). *Materials and Methods.* We consecutively enrolled all ACS patients (n=1155) who were hospitalized in two Moscow-based percutaneous coronary intervention centers (each center performs over 500 PCIs a year) between October 2017 and February 2018. AF was diagnosed in 204 patients (17.7%). The risk of thromboembolic complications was assessed using the CHA₂DS₂-VASc Score. The risk of hemorrhagic complications was assessed using the HAS-BLED Score. The data were processed using StatSoft Statistica 10.0 and IBM SPSS Statistics v.23 software. *Results.* The prevalence of diagnosed AF was 13.6%, while the prevalence of undiagnosed AF was 4.1%. Of the 179 discharged patients with AF, only 2 had a low risk of ischemic stroke (IS). One hundred and fifty patients (83.8%) eligible for oral anticoagulant therapy received oral anticoagulants. Patients with diagnosed AF were administered oral anticoagulants (OACs) significantly more often than patients with undiagnosed AF [125 (91.9%) vs. 25 (58.1%), p<0.001]. Novel oral anticoagulants (NOACs) were administered four times more often than vitamin K antagonists [120 (80.0%) vs. 29 (19.3%), p<0.001]. Rivaroxaban was used in 51.3% of cases. Of the 29 patients treated with warfarin, only 3 (10.3%) achieved the target international normalized ratio (INR) at discharge. Of the 107 patients who underwent percutaneous coronary intervention (PCI), 77 patients (80%) received an OAC and two antiplatelet agents (with 74% receiving this three-agent therapy for one month), 11 patients (10.3%) received an OAC and an antiplatelet agent, and 18 patients (16.8%) received two antiplatelet agents. The only antiplatelet agent used as part of the three-agent therapy was clopidogrel. The three-agent therapy without PCI was administered in 43.1% of cases. *Conclusion.* We found that the prevalence of AF in patients with ACS was high. The fact that doctors administered NOACs suggests that they are aware of the need to use these agents to prevent thromboembolic complications in AF patients.

Пациенты с фибрилляцией предсердий (ФП) имеют повышенный риск развития тромбоэмболических осложнений и поэтому должны получать пожизненную антикоагулянтную терапию с учетом риска развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и/или системной эмболии [1]. Препараты из группы прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК) предпочтительнее, чем антагонисты витамина К, вследствие более высокой эффективности и безопасности. Развитие острого коронарного синдрома (ОКС) у больного с ФП требует добавления антитромбоцитарной терапии [1]. Сочетание одного антиагреганта с пероральным антикоагулянтом (ПОАК) получило название двухкомпонентной или двойной терапии, за комбинацией двух антиагрегантов с ПОАК закрепилось название трехкомпонентной, или тройной, терапии. Данные практики свидетельствуют об отсутствии преимуществ у трехкомпонентной терапии перед двухкомпонентной в отношении профилактики сердечно-сосудистых осложнений (повторный инфаркт миокарда – ИМ, смерть, ОНМК, тромбоз стента) у пациента с ФП после ИМ при существенном увеличении числа кровотечений [2, 3].

Рандомизированные клинические исследования (РКИ) по сравнительной оценке двухкомпонентной схемы против трехкомпонентной показали значительное уменьшение числа геморрагических осложнений без существенного увеличения риска развития тромбоэмболических осложнений [4–6]. Эти результаты легли в основу рекомендаций Европейского общества кардиологов по двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии от 2017 г., в которых назначение пероральных антитромботических средств у пациента, перенесшего чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и имеющего показания к ПОАК, определяется риском развития ишемических

и геморрагических осложнений. Трехкомпонентная терапия может назначаться на срок 1–6 мес при преобладании риска развития ишемических осложнений, двухкомпонентная терапия показана при высоких, с точки зрения врача, рисках кровотечения [7].

Цель исследования: оценить распространенность ФП при ОКС и особенности назначения пероральных антитромботических препаратов.

Материалы и методы

Исследование представляет собой регистр, в который последовательно включались все пациенты с подозрением на ОКС, поступившие в два сосудистых центра г. Москвы (более 500 ЧКВ в год) в период с октября 2017 г. по февраль 2018 г. В данном сообщении представлены результаты госпитального этапа лечения. Регистрировались все поступившие пациенты с подозрением на ОКС, включение происходило при постановке окончательного диагноза, как правило, в течение первых суток. Не включали больных с ИМ типов 4а и 5. Особенности течения госпитального периода заболевания регистрировали ретроспективно – при выписке больного или наступлении летального исхода. Среди форм ФП были выделены известная (пароксизмальная или постоянная) и впервые зарегистрированная ФП (длительность пароксизма не менее 30 сек). Впервые зарегистрированная ФП была разделена на раннюю (первые 48 ч от момента развития ОКС, в том числе выявленную на догоспитальном этапе) и позднюю (более 48 ч от момента развития ОКС). Для подтверждения известной формы ФП требовалась предшествующая медицинская документация (выписные эпикризы или электрокардиограмма). Оценка назначения антитромботической терапии проводилась согласно выписным эпикризам среди выживших пациентов.

Статистический анализ. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием пакета программ StatSoft Statistica 10.0 и IBM SPSS Statistics v23. Качественные показатели представлены в виде частот и процентов, количественные показатели – в виде средних арифметических значений с указанием среднеквадратического отклонения и медиан с указанием квартильного размаха [25-й перцентиль; 75-й перцентиль]. Проверку нормальности распределения количественных признаков проводили с использованием критерия Шапиро–Уилкса и Колмогорова–Смирнова. В целях оценки достоверности различий между группами для количественных переменных использовали критерий U Манна–Уитни и критерий Стьюдента; для качественных переменных – критерий χ^2 и точный метод Фишера. С целью выявления факторов, влияющих на выбор режима антитромботической терапии, применяли метод множественной логистической регрессии с процедурой пошагового исключения переменных для отбора наиболее информативных факторов. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

За период наблюдения в стационары поступили 2307 человек с предварительным диагнозом ОКС, который подтвердился у 1155 (50,1%) госпитализированных. Распространенность ФП при ОКС составила 17,7% ($n=204$). В табл. 1 отражены сравнительные характеристики пациентов с ОКС и ОКС+ФП. У 67 (5,8%) больных имелась постоянная форма ФП, у 90 (7,8%) – пароксизмальная, у 47 (4,1%) – ФП была зарегистрирована впервые. В последней группе у 14 больных аритмия была выявлена на догоспитальном этапе, у 19 – в первые 48 ч госпитализации, в 14 случаях ФП развилась в более поздние сроки. Во всех случаях впервые выявленной ФП при выписке регистрировался синусовый ритм.

Оценка назначения антитромботической терапии при ФП проводилась среди выживших пациентов. Из стационара были выписаны 179 больных. Риск развития тромбоемболических осложнений по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ составил в среднем $5,1 \pm 1,8$ балла. У 177 пациентов он составил 2 балла и более (рис. 1). У всех женщин отмечалось не менее 3 баллов, только у 2 мужчин – 1 балл. Средняя оценка по шкале HAS-BLED достигала $2,7 \pm 1,0$ балла. Низкий риск кровотечения (0–1 балл) был зафиксирован у 23 человек, 2 балла и более – у 156 (рис. 2).

Всего 150 (83,8%) пациентам при выписке из стационара была рекомендована антикоагулянтная терапия. Причина отказа от назначения приведена в 17 (58,6%) историях болезни. Всего 125 (91,9%) пациентам с известной ФП и в 25 (58,1%) случаях впервые зарегистрированной ФП были назначены антикоагулянты ($p < 0,001$).

Таблица 1. Сравнительная характеристика обследованных пациентов

Показатель	Группа		p
	ОКС (n=1155)	ОКС и ФП (n=204)	
Возраст, годы	66,0 [58,0; 77,0]	74,5 [64,0; 82,0]	<0,001
Мужчины/женщины	698/457 (60,4/39,6)	109/95 (53,4/46,6)	0,025
ОКС			
• ИМ с подъемом ST	412 (35,7)	64 (31,4)	0,16
• ИМ без подъема ST	379 (32,8)	85 (41,7)	0,003
• нестабильная стенокардия	364 (31,5)	55 (27)	0,12
ЧКВ	759 (65,7)	122 (59,8)	0,051
	525/197	81/34	
• имплантация BMS/DES	(45,5/17,1)	(39,7/16,7)	0,55
• ТБКА	37 (3,1)	7 (3,4)	0,84
• 1 имплантированный стент	528 (45,7)	74 (36,2)	0,017
• ≥ 2 имплантированных стентов	191 (16,5)	41 (20,2)	0,017
Имплантированные стенты, медиана; n [25;75]	1,0 [0,0; 1,0]	1,0 [1,0; 2,0]	0,41
ОСН, класс по Killip			
• I–II	1024 (88,7)	163 (79,9)	<0,001
• III–IV	131 (11,3)	41 (20,1)	<0,001
Смерть	74 (6,4)	25 (12,3)	<0,001
Продолжительность пребывания в стационаре, дни	8,0 [6,0; 9,0]	9,0 [7,0; 12,0]	<0,001

Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) либо медианы [25-й перцентиль; 75-й перцентиль]. ОКС – острый коронарный синдром; ОСН – острая сердечная недостаточность; ФП – фибрилляция предсердий; ИМ – инфаркт миокарда; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; BMS – големеталлические стенты; DES – стенты с лекарственным покрытием; ТБКА – транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика.

Антикоагулянтная терапия при ФП, зарегистрированной в ранний (<48 ч) период, назначалась значительно реже, чем при ФП, зарегистрированной в поздний (>48 ч) период (45,2% против 91,7%; $p=0,006$).

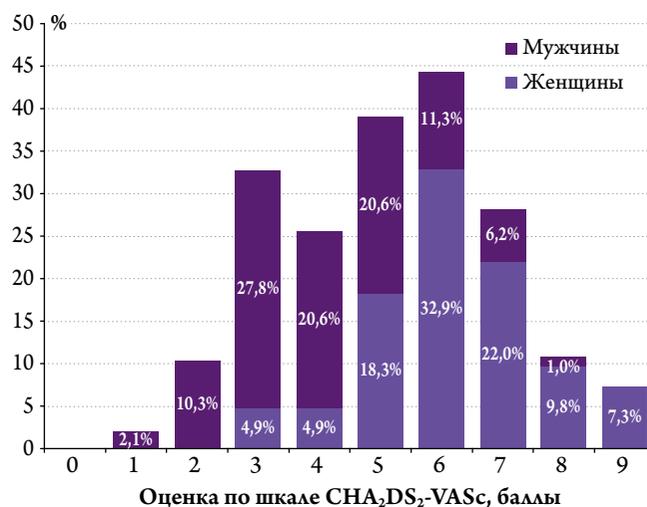


Рис. 1. Распределение больных в зависимости от оценок по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$.

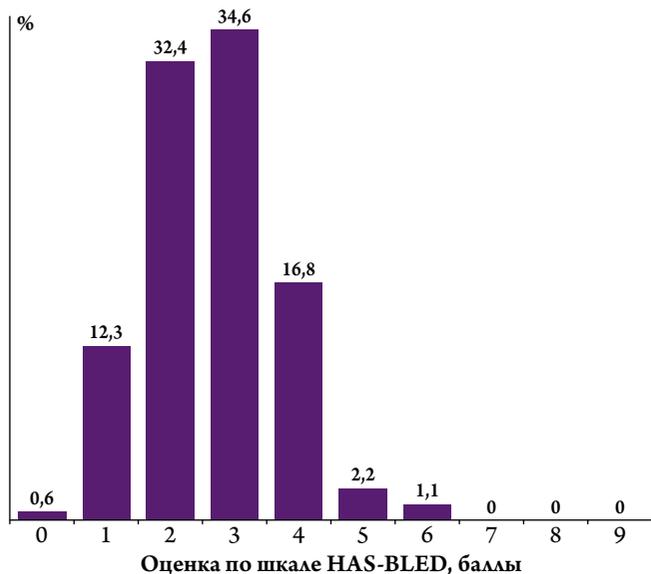


Рис. 2. Распределение больных в зависимости от оценки по шкале HAS-BLED.

Наиболее часто, в 77 (51,3%) случаев, назначался ривароксабан (рис.3), который в дозе 15 мг был рекомендован 68 (45,3%) пациентам, в дозе 20 мг – 9 (6%), 14 (9,3%) пациентов получили апиксабан в дозе 2,5 мг, 14 (9,3%) – в дозе 5 мг. Варфарин был назначен в 29 (19,3%) случаях; при этом на момент выписки целевое значение Международного нормализованного отношения (МНО) было достигнуто только у 3 (10,3%) пациентов. Дабигатран в дозе 110 мг был использован у 12 (8%) пациентов, в дозе 150 мг – у 3 (2%). Эноксапарин применялся у 1 (0,7%) пациента, причиной назначения послужила хроническая болезнь почек (ХБП) 4 стадии. В табл. 2 представлены данные по особенностям назначения антитромботических препаратов в зависимости от проведения ЧКВ. В рамках трехкомпонентной терапии клопидогрел был назначен 108 (100%) пациентам. При назначении двухкомпонентной терапии (ПОАК + антиагрегант) клопидогрел был рекомендован 33 (91,7%) пациентам, ацетилсалициловая кислота (АСК) – 3 (8,3%). При назначении двухкомпо-

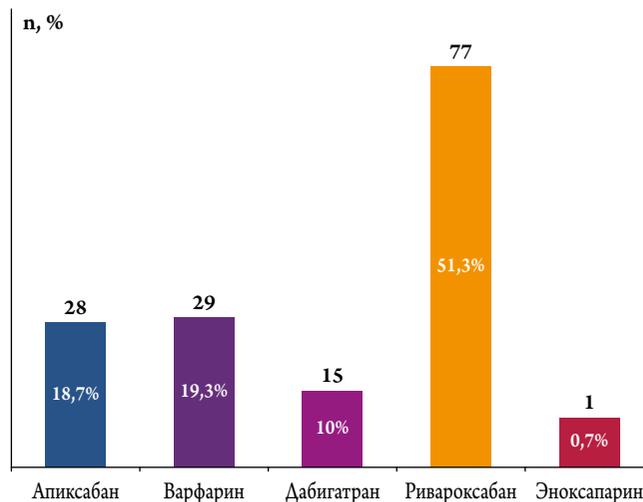


Рис. 3. Антикоагулянты, назначаемые пациентам с ОКС и ФП.

ОКС – острый коронарный синдром; ФП – фибрилляция предсердий.

нентной антиагрегантной терапии (ДАТ) клопидогрел был использован у 11 (40,7%) больных, тикагрелор – у 16 (59,3%). Во всех случаях ДАТ была рекомендована на 12 мес. Продолжительность комбинированной терапии с использованием ПОАК указана в табл. 3.

Объем антитромботической терапии после ЧКВ определяется, по-видимому, не только риском кровотечения по шкале HAS-BLED, но и особенностями течения ИМ: так, двухкомпонентная терапия значительно чаще была назначена пациентам с различными осложнениями во время текущей госпитализации, значительно увеличившими длительность пребывания больных в стационаре (табл. 4). У пациентов без ЧКВ нам не удалось найти различия в группах двухкомпонентной и трехкомпонентной терапии, за исключением несколько большей частоты тяжелых форм ОЧН (табл. 5). Для оценки влияния различных факторов на вероятность назначения трехкомпонентной терапии проведен однофакторный анализ, в который включили следующие переменные: ХБП, анемия, артериальная гипертензия, возраст, пол, ожи-

Таблица 2. Комбинированная антитромботическая терапия при ОКС и ФП

Вид терапии	Реваскуляризация		P
	пациенты с ЧКВ (n=107)	пациенты без ЧКВ (n=72)	
Трехкомпонентная	77 (80)	31 (43,1)	<0,001
Двухкомпонентная	11 (10,3)	25 (34,7)	<0,001
Двухкомпонентная антитромбоцитарная	18 (16,8)	9 (12,5)	0,43
Монотерапия антикоагулянтом	–	6 (8,3)	0,003
Монотерапия антиагрегантом	1 (0,9)*	–	0,41
Без антитромботической терапии	–	1 (1,4)**	0,22

* – пациенту с состоявшимся желудочно-кишечным кровотечением была назначена терапия клопидогрелом 150 мг/сут; ** – терапия не была назначена в связи с опухолью мочевого пузыря и макрогематурией. ОКС – острый коронарный синдром; ФП – фибрилляция предсердий; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 3. Рекомендованная продолжительность комбинированной антитромботической терапии

Продолжительность терапии, мес	Терапия			
	трехкомпонентная (n=108)		двухкомпонентная (n=36)	
	ЧКВ (n=77)	без ЧКВ (n=31)	ЧКВ (n=11)	без ЧКВ (n=25)
1	57 (74)	27 (87,1)	1 (9,1)	6 (24)
3	5 (6,5)	–	–	–
6	13 (16,9)	4 (12,9)	–	1 (4)
12	–	–	10 (90,9)	14 (56)
Не определена	2 (2,6)	–	–	4 (16)

Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%). ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 4. Характеристика больных, перенесших ЧКВ

Показатель	Двухкомпонентная терапия (n=11)	Трехкомпонентная терапия (n=77)	Р
Возраст, годы	77,5±9,1	71,5±10,8	0,086
Мужчины / женщины	5/6 (45,5/54,5)	43/34 (55,8/44,2)	0,52
ОКС			
• ИМ с подъемом ST	3 (27,3)	34 (44,2)	0,29
• ИМ без подъема ST	5 (45,5)	28 (36,4)	0,56
• нестабильная стенокардия	3 (27,2)	15 (19,4)	0,55
Осложнения текущей госпитализации			
• повторный ИМ	1 (9,1)	–	0,008
• ТЭО	2 (18,2)	1 (1,3)	0,004
• инфекционные процессы	3 (27,3)	4 (5,2)	0,012
• любые кровотечения	3 (27,3)	2 (2,6)	<0,001
• гемодиализ	1 (9,1)	–	0,008
Оценка по шкале CHA ₂ DS ₂ VASc ≥3 баллов	11 (100)	70 (90,9)	0,30
Оценка по шкале HAS-BLED ≥3 баллов	9 (81,8)	37 (48,1)	0,036
ОСН, класс по Killip			
• I	9 (81,8)	54 (70,1)	0,42
• II–IV	2 (18,2)	23 (29,9)	0,42
Сахарный диабет	6 (54,5)	25 (32,5)	0,15
ХОБЛ	1 (9,1)	18 (23,4)	0,28
Анемия			
• легкой степени	1 (9,1)	15 (19,4)	0,41
• средней и тяжелой степени	5 (45,5)	0	<0,001
ХБП			
• 3-й стадии	3 (27,3)	20 (26,0)	0,93
• 4–5-й стадии	2 (18,2)	7 (9,1)	0,35
Шкала SYNTAX, баллы	21,5 [7,0; 34,0]	17,0 [9,0; 25,5]	0,33
ЧКВ			
• ТБКА	2 (18,2)	3 (3,9)	0,056
• BMS	2 (18,2)	55 (71,4)	<0,001
• DES	7 (63,6)	19 (26,7)	0,009
Продолжительность пребывания в стационаре, дни	13,0 [12,0; 29,0]	7,0 [9,0; 12,0]	<0,001

Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) либо медианы [25-й перцентиль; 75-й перцентиль]. ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ОКС – острый коронарный синдром; ИМ – инфаркт миокарда; ТЭО – тромбоемболические осложнения; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХБП – хроническая болезнь почек; ОСН – острая сердечная недостаточность; ТБКА – транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика.

рение, проведение ЧКВ, острая сердечная недостаточность (ОСН), балльные оценки по шкалам HAS-BLED, SYNTAX, CHA₂DS₂VASc, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, ОНМК, хроническая сердечная недостаточность, постинфарктный кардиосклероз, реваскуляризация миокарда в анамнезе, фракция выброса левого желудочка. По результатам отмечено, что вероят-

ность назначения трехкомпонентной терапии повышалась при проведении ЧКВ и ОСН, снижалась при анемии любой степени тяжести. При многофакторном анализе влияние данных факторов сохранялось: вероятность назначения трехкомпонентной схемы достоверно повышалась при выполнении ЧКВ (отношение шансов – ОШ 5,96 при 95% доверительном интервале – ДИ от 2,44 до

Таблица 5. Характеристика больных, получивших только медикаментозное лечение

Показатель	Двухкомпонентная терапия (n=25)	Трехкомпонентная терапия (n=31)	P
Средний возраст, годы	74,2±11,1	75,6±10,0	0,62
Мужчины/женщины	11/14 (44/56)	15/16 (48,4/51,6)	0,74
ОКС			
ИМ с подъемом ST	1 (4)	–	0,26
ИМ без подъема ST	8 (32)	17 (54,8)	0,09
нестабильная стенокардия	16 (64)	14 (45,2)	0,16
Оценка по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥3 баллов	24 (96)	31 (100)	0,26
Оценка по шкале HAS-BLED ≥3 баллов	16 (64)	22 (71)	0,58
ОСН, класс по Killip			
• I	22 (88)	20 (64,5)	0,044
• II–IV	3 (12)	11 (35,5)	0,044
Сахарный диабет	5 (20)	11 (35,5)	0,20
ХОБЛ	3 (12)	8 (25,8)	0,20
Анемия			
• легкой степени	8 (32)	8 (25,8)	0,61
• средней степени	–	–	–
ХБП			
• 3-й стадии	7 (28)	7 (22,6)	0,65
• 4–5-й стадии	1 (4)	3 (9,7)	0,41
Оценка по шкале SYNTAX, баллы	20,1±18,6	18,7±16,2	0,86
Продолжительность пребывания в стационаре, дни	8,8±3,9	8,5±3,4	0,77

Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) либо медианы [25-й процентиль; 75-й процентиль]. ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ОКС – острый коронарный синдром; ИМ – инфаркт миокарда; ТЭО – тромбоэмболические осложнения; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХБП – хроническая болезнь почек; ОСН – острая сердечная недостаточность; ТБКА – транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика.

14,57) и наличия ОСН (ОШ 4,52 при 95% ДИ от 1,34 до 15,23), вероятность уменьшалась при наличии анемии (ОШ 0,29 при 95% ДИ от 0,11 до 0,77).

Обсуждение

Зарубежные регистры и данные РКИ сообщают о широком диапазоне распространенности ФП при ИМ – от 2 до 21% [8]. Анализируя немногочисленные российские работы, следует отметить, что полученная в представленном исследовании распространенность ФП наиболее сопоставима с результатами регистра Рекорд-2, в котором ФП отмечена в 18,2% случаев у 935 больных с ОКС без подъема сегмента ST [9, 10]. В задачи исследования не входило изучение особенностей течения ИМ у пациентов с ФП, однако следует указать, что эта популяция была старше, характеризовалась более тяжелым течением ИМ, в связи с чем длительность пребывания в стационаре и летальность были значительно выше. Распространенность ФП оказалась выше при ИМ без подъема сегмента ST, что согласуется как с отечественными данными, так и с результатами некоторых зарубежных работ [11, 12]. Впервые выявленная ФП наблюдалась у 4% пациентов, причем чаще аритмия регистрировалась на догоспитальном этапе и в течение первых 1–2 сут, что было отмечено и в предшествующих публикациях [13].

У 177 (98,9%) больных имелись показания к назначению антикоагулянтной терапии (на основании шкалы

CHA₂DS₂-VASc), которая была рекомендована в 83,8% случаев. Это указывает на высокую приверженность к соблюдению рекомендаций по ведению таких пациентов. При невозможности назначения ПОАК в большинстве выписных эпикризов корректно указаны причины, среди которых основными являются ожидаемые сложности контроля МНО на амбулаторном этапе, невозможность приобретения ППОАК или высокий риск кровотечения, по мнению лечащих врачей. В датском национальном регистре, включившем 9359 больных с ФП после ИМ и/или ЧКВ с 2011 по 2016 г., частота назначения ПОАК составила 60% [14]. В этом исследовании динамика назначения ПОАК во времени не анализировалась. В польском регистре ОКС не более 25% больных с ФП получали ПОАК в составе комбинированной терапии в 2017 г. по сравнению с примерно 12% в 2007 г. [12]. В настоящем исследовании ППОАК были назначены в 4 раза чаще, чем антагонисты витамина К (80,0% и 19,3% соответственно; p<0,001). Врачи использовали все лекарственные средства из группы ППОАК, но наиболее часто (51,3%) рекомендовали ривароксабан. Следует отметить, что доказательная база при ФП и ОКС имеется только у ривароксабана и дабигатрана, однако рекомендации и мнение экспертов не ограничивают врачей в выборе именно этих препаратов. В условиях непродолжительного (в среднем 8–9 дней) пребывания в стационаре пациентов с ОКС выбор ПОАК из группы антагонистов

витамина К приводит к тому, что только у 10,3% больных достигается целевое значение МНО.

При анализе комбинированной терапии у тех, кто перенес ЧКВ, отмечено, что 80% больных была рекомендована трехкомпонентная терапия, только 10,3% пациентов получили двухкомпонентную схему. Вероятность назначения трехкомпонентной терапии достоверно возросла в случае проведения ЧКВ и при наличии тяжелой ОСН и достоверно снижалась при наличии анемии. Такие факторы, как возраст, пол, наличие сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких, артериальной гипертензии, перенесенный в прошлом ИМ, ожирение, ОНМК, хроническая сердечная недостаточность, реваскуляризация миокарда в анамнезе, ХБП, систолическая функция сердца, балльные оценки по шкалам SYNTAX, CHA₂DS₂VASc и HAS-BLED, не оказали достоверного влияния на выбор режима антитромботической терапии.

К началу проведения данного регистра были опубликованы результаты 3 РКИ, изучавших возможность снижения интенсивности антитромботического лечения у лиц с показанием к ПАОК после ЧКВ. В исследовании WOEST 573 пациента с показаниями к приему ПАОК (ФП, венозные тромбоэмболии, механические протезы клапанов сердца) были распределены в группы лечения варфарином и клопидогрелом по сравнению с трехкомпонентной терапией (варфарин, клопидогрел, АСК) [15]. В течение года наблюдения 19,4% больных из первой группы (двойная терапия) перенесли эпизод кровотечения против 44,4% из второй группы (тройная терапия) (ОР 0,36 при 95% ДИ от 0,26 до 0,50; $p < 0,0001$). По большим кровотечениям (критерии TIMI и GUSTO) достоверных различий не получено. Необходимость в гемотрансфузии была существенно ниже в первой группе – 3,9% против 9,5% (ОР 0,39 при 95% ДИ от 0,17 до 0,84; $p = 0,011$). Необходимо отметить, что смертность от всех причин оказалась ниже на 61% (ОР 0,31 при 95% ДИ от 0,16 до 0,93) при приеме двух антитромботических препаратов. Результаты данной работы оказали сильное влияние на планирование аналогичных исследований с ППОАК, первое из которых – PIONEER AF-PCI – было завершено в 2016 г. В этом исследовании 2124 пациента с ФП, перенесшие ЧКВ (51% по поводу ОКС), были рандомизированы в 3 группы: 1-й группе назначена двухкомпонентная терапия ривароксабан 15 мг (при скорости клубочковой фильтрации [СКФ], 30–49 мл/мин – 10 мг) плюс ингибитор P2Y₁₂-рецепторов, 2-й группе – ривароксабан 2,5 мг плюс АСК и ингибитор P2Y₁₂-рецепторов, 3-я группа получала варфарин плюс АСК и ингибитор P2Y₁₂-рецепторов на протяжении периода времени по усмотрению лечащих врачей [5]. После 12 мес наблюдения первичная конечная точка (большие и малые кровотечения по классификации TIMI или кровотечения,

требующие медицинского вмешательства) составила 16,8, 18 и 26,7% в 1, 2 и 3-й группах соответственно. Снижение относительного риска между 1-й и 2-й группами составило 41% (ОР 0,59 при 95% ДИ от 0,47 до 0,76; $p < 0,001$), между 2-й и 3-й группами – 37% (ОР 0,63 при 95% ДИ от 0,50 до 0,80; $p < 0,001$). Вторичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, ОНМК и тромбоз стента) между группами достоверно не различалась. Полученные результаты позволяют рассчитать, что для профилактики одного кровотечения необходимо пролечить 11–12 больных одной из доз ривароксабана в комбинации с клопидогрелом. Последующий анализ данных не выявил факторов, влияющих на основные результаты исследования (срочность реваскуляризации, число имплантированных стентов, общая длина стентированного сегмента, локализация стеноза, наличие коронарного тромба при имплантации стента, тип стента) [16]. По результатам указанных исследований в Европейские рекомендации по двухкомпонентной антитромботической терапии от 2017 г. внесены изменения: двухкомпонентная терапия (ПАОК + клопидогрел) получила класс рекомендаций IIa и могла быть использована в тех случаях, когда врач расценивал риск кровотечения как превосходящий риск развития ишемических осложнений. Презентация новых рекомендаций совпала с публикацией результатов третьего РКИ – REDUAL-PCI, в которое была включена та же популяция больных, что и в PIONEER AF-PCI. В этой работе сравнивались две известные дозы дабигатрана в комбинации с ингибитором P2Y₁₂ рецепторов, при этом в контрольной группе была назначена терапия варфарином в сочетании с АСК и клопидогрелом [6]. Общее число больных составило 2725. Лица старше 80 лет, включенные за пределами США, получали только дабигатран 110 мг или варфарин, и поэтому численность группы варфарина для проведения сравнительного анализа с группой дабигатрана 150 мг оказалась меньше вследствие исключения данной категории пациентов. Первичная конечная точка (сумма больших и клинически значимых кровотечений по критериям ISTH) составила 15,4% в группе дабигатрана 110 мг и 26,9% в группе варфарина, 20,2% в группе дабигатрана 150 мг и 25,7% в сопоставимой группе варфарина. Снижение относительного риска кровотечений составило 48% для группы дабигатрана 110 мг (ОР 0,52 при 95% ДИ от 0,42 до 0,63; $p < 0,001$) и 28% для группы с дозой 150 мг (ОР 0,72 при 95% ДИ от 0,58 до 0,88; $p = 0,002$). В целом достоверных различий по показателям эффективности не обнаружено, однако в группе ингибитора P2Y₁₂ рецепторов + дабигатрана 110 мг отмечено увеличение частоты такой комбинированной конечной точки, как смерть или тромбоэмболические осложнения (ИМ, ОНМК и/или системная эмболия) на 30% (ОР 1,30 при 95% ДИ от 0,98 до 1,73) на грани статистической достоверности

($p=0,07$). Абсолютное число случаев тромбоза стента было недостоверно больше – 15 в группе дабигатрана 110 мг и 8 – в группе варфарина.

В 2018 г. были опубликованы несколько рекомендательных документов относительно использования ППОАК при ЧКВ у больных с ФП: в Европе – согласительный документ ассоциации по нарушениям ритма сердца и рекомендации по реваскуляризации миокарда, в США – позиция североамериканских экспертов [17, 18]. Основными общими положениями в документах являются предпочтение ППОАК перед варфарином в составе комбинированной терапии, а также признание более безопасной двухкомпонентной перед трехкомпонентной терапией. Относительно рекомендованной «по умолчанию» антитромботической схемы эксперты в Европе и США расходятся: североамериканские специалисты считают двухкомпонентную схему предпочтительнее в отличие от европейских рекомендаций, которые указывают, что 3 антитромботических препарата в течение как минимум 1 мес должны получать большинство пациентов с ФП после ЧКВ. Основным аргумент в защиту трехкомпонентной терапии – недостаточное число больных в перечисленных РКИ, которое не позволяет уверенно судить о сопоставимой с трехкомпонентной терапией эффективности подхода ППОАК + антиагрегант. Однако эксперты из США указывают на результаты нескольких мета-анализов, подтвердивших безопасность двухкомпонентной схемы без увеличения риска развития сердечно-сосудистых осложнений (смерть, ИМ, ОНМК, тромбоз стента, реваскуляризации). Касаясь практического использования ППОАК, все экспертные группы сходятся во мнении, что в случае выбора дабигатрана предпочтительнее использовать дозу 150 мг, так как в группе, получавшей дозу 110 мг, была отмечена сильная тенденция к увеличению риска развития ишемических осложнений (ИМ, системная тромбоэмболия, тромбоз стента). При назначении ривароксабана европейские рекомендации отдают предпочтение дозе 15 мг, североамериканский документ подчеркивает, что ППОАК должны использоваться в тех дозах, которые были испытаны в РКИ по ЧКВ при ФП, т.е. ривароксабан может быть назначен в дозах 15 и 10 мг (при СКФ менее 30 мл/мин). Именно данные дозировки были зарегистрированы в РФ в августе 2018 г. для больных с ФП, перенесших ЧКВ. Следует обратить внимание, что во всех документах подчеркивается невозможность применения тех ППОАК, исследования с которыми при ЧКВ еще не закончены.

В настоящем регистре достаточно неожиданными оказались схемы антитромботической терапии в группе без ЧКВ, в которой 43,1% больных проводилась трехкомпонентная терапия. Согласно рекомендациям по ФП, в тех случаях, когда проводится только фармакологическое лечение ОКС, достаточно назначения одного антиагреганта

в дополнение к ППОАК [1]. Очевидно, что в этой подгруппе произошло «автоматическое» перенесение практики ведения пациента с ФП после ЧКВ на тех, кто получал лечение без инвазивного подхода.

Одна из наиболее интересных подгрупп с точки зрения назначения ППОАК – пациенты с впервые выявленной ФП, в которой ППОАК назначались значительно реже, чем в группе с известной ФП, – 58,1 и 91,9% соответственно ($p<0,001$). Опубликованные в 2017 г. рекомендации по ведению пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST указывают на необходимость длительной терапии ППОАК при впервые зарегистрированной ФП в зависимости от риска развития тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂VASc (класс рекомендаций – IIa), т.е. предлагают расценивать данное нарушение ритма, не учитывая собственно условия возникновения аритмии [19]. Основанием для подобного подхода являются данные о повышении частоты возникновения ФП в течение 3 лет наблюдения у таких больных [20]. Тем не менее сведения о влиянии ППОАК на клинические исходы при впервые выявленной ФП при ОКС отсутствуют, поэтому можно предположить, что врачи относятся к этому типу ФП как к транзиторной аритмии, спровоцированной острым периодом ИМ, и поэтому расценивают риск рецидива как низкий.

К ограничениям проведенной работы относится анализ назначения антитромботической терапии только в двух центрах, что, безусловно, делает невозможным экстраполяцию полученных результатов на более широкую популяцию больных с ФП и ОКС. Группа больных, перенесших ЧКВ с назначением двухкомпонентной терапии, слишком немногочисленна для анализа всех факторов, повлиявших на выбор данной схемы. Особенности стационаров, в которых проводилась работа, являются высокая частота выполнения ЧКВ, возможность назначения всех зарегистрированных препаратов из группы ППОАК, а также непосредственное участие в практической работе центров сотрудников Первого МГМУ им. И. М. Сеченова в рамках программы «Университетская клиника». Полученные данные не позволяют судить о приверженности к использованию ППОАК на амбулаторном этапе. Как и любое наблюдательное исследование, настоящий регистр отражает реальную практику только на момент проведения работы.

Заключение

Таким образом, в проведенном исследовании показана высокая распространенность фибрилляции предсердий при остром коронарном синдроме, достигающая 17,7%. У 98,9% таких больных имеются показания к назначению пероральных антикоагулянтов, которые были рекомендованы в 83,8% случаев. Из комбинированной терапии предпочтение отдается трехкомпонентной схеме, длительность которой у 74% пациентов составляет 1 мес.

Information about the author:

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Baturina Olga A. – post-graduate student.

E-mail: o.a.baturina@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration With EACTS. *Russian Journal of Cardiology* 2017;(7):7–86. (Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. и др. Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(7):7–86.) DOI: 10.15829/1560-4071-2017-7-7-86.
- Holmes D.R. Jr, Kereiakes D.J., Kleiman N.S. et al. Combining Antiplatelet and Anticoagulant Therapies. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;54(2):95–109. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.03.044.
- Lamberts M., Olesen J.B., Ruwald M.H. et al. Bleeding After Initiation of Multiple Antithrombotic Drugs, Including Triple Therapy, in Atrial Fibrillation Patients Following Myocardial Infarction and Coronary Intervention A Nationwide Cohort Study. *Circulation* 2012;126(10):1185–1193. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.114967.
- Dewilde W.J., Oirbans T., Verheugt F.W. et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet* 2013;381(9872):1107–1115. DOI:10.1016/S0140-6736(12)62177-1.
- Gibson C.M., Mehran R., Bode C. et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *New England Journal of Medicine* 2016;375(25):2423–2434. DOI: 10.1056/NEJMoa1611594.
- Cannon C.P., Bhatt D.L., Oldgren J. et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *The New England Journal of Medicine* 2017;377(16):1513–1524. DOI: 10.1056/NEJMoa1708454.
- Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A. et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* 2018;39(3):213–254. DOI:10.1093/eurheartj/ehx419.
- Schmitt J., Duray G., Gersh B.J., Hohnloser S.H. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *European Heart Journal* 2009;30(9):1038–1045. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn579.
- Jerlikh A.D., Gratsiansky N.A. Ostryj koronarnyj sindrom bez podemov segmenta ST v praktike rossijskih stacionarov: sravnitel'nye dannye registrov REKORD-2 i REKORD. *Kardiologiya* 2012;52(10):9–16. Russian (Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Острый коронарный синдром без подъемов сегмента ST в практике российских стационаров: сравнительные данные регистров РЕКОРД-2 и РЕКОРД. *Кардиология* 2012;52(10):9–16).
- Martsevich S. Yu., Ginsburg M. L., Kutishenko N. P. et al. Issledovanie LIS (Ljubereckoe issledovanie smertnosti bol'nyh, perenesshih ostryj infarkt miokarda): portret zabolevniyego. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2011;10(6):89–93. Russian (Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П. и др. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда): портрет заболевшего. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011;10(6):89–93).
- Jerlikh A.D., Gratsiansky N.A. Rossiiskii registr ostrogo koronarnogo sindroma "REKORD-3". *Narakteristika pacientov i lechenie do vypiski iz stacionara. Kardiologiya* 2016;56(4):16–24. Russian (Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Российский регистр острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3». Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. *Кардиология* 2016;56(4):16–24). DOI: 10.18565/cardio.2016.4.16-24. ISSN: 0022-9040.
- Hudzik B., Budaj A., Gierlotka M. et al. Antithrombotic management in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndromes – the results from the Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PL-ACS). *European Heart Journal* 2018;39(1):1008. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy563.P4801.
- Jabre P., Jouven X., Adnet F. et al. Atrial Fibrillation and Death After Myocardial Infarction. A Community Study. *Circulation* 2011;123(19):2094–2100. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.990192.
- Sindet-Pedersen C., Staerk L., Lamberts M. et al. Use of oral anticoagulants in combination with antiplatelet(s) in atrial fibrillation. *Heart* 2018;104(11):912–920. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-311976.
- Dewilde W.J., Oirbans T., Verheugt F.W. et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;381(9872):1107–1115. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62177-1.
- Kerneis M., Gibson C.M., Chi G. et al. Effect of Procedure and Coronary Lesion Characteristics on Clinical Outcomes Among Atrial Fibrillation Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Insights From the PIONEER AF-PCI Trial. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2018;1(7):626–634. DOI: 10.1016/j.jcin.2017.11.009.
- Lip G.Y.H., Collet J.P., Haude M. et al. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *Europace* 2018. DOI: 10.1093/europace/euy174.
- Angiolillo D.J., Goodman S.G., Bhatt D.L. et al. Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Oral Anticoagulation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention A North American Perspective-2018 Update. *Circulation* 2018;138(5):527–536. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034722.
- Ibanez B., James S., Agewall S. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2018;39(2):119–177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.
- Guenancia C., Toucas C., Fauchier L. et al. High rate of recurrence at long-term follow-up after new-onset atrial fibrillation during acute myocardial infarction. *Europace* 2018;0:1–10. DOI:10.1093/europace/euy168.

Поступила 19.09.18 (Received 19.09.18)

Глезер М. Г.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

ПОЛОВАЯ И ВОЗРАСТНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКИ СМЕРТНОСТИ ОТ ЗАБОЛЕВАНИЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ В МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ. ДАННЫЕ 2016 ГОДА

Ключевые слова: смертность населения, сердечно-сосудистые заболевания, половые и возрастные различия

Ссылка для цитирования: Глезер М. Г. Половая и возрастная характеристики смертности от заболеваний системы кровообращения в Московской области. Данные 2016 года. Кардиология. 2019;59(1):49–56.

РЕЗЮМЕ

Вклад заболеваний системы кровообращения в общую смертность населения остается высоким. В связи с этим необходимо изучать факторы, которые вносят наиболее существенный вклад в региональную заболеваемость и смертность, для разработки целевых программ профилактических мероприятий, которые будут направлены на работу с определенными группами населения. Целью настоящего исследования явилось провести анализ различий в смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у людей разного пола и возраста, проживающих на территории Московской области. *Материалы и методы.* Для анализа были взяты данные федеральной службы государственной статистики (Росстат) и территориальной службы государственной статистики Московской области по смертности за 2016 г. Анализ был проведен у мужчин и женщин, разделенных по возрасту на группы до 50 лет, 50–59 лет, 60–69 лет, 70–79 лет, 80 лет и старше. Разделения по заболеваниям были произведены в соответствии с МКБ X. *Результаты.* На территории Московской области численность населения на 1 января 2016 г. составила 7 318 647 человек (из них мужчин 46,2% и женщин 53,8%). Лица трудоспособного возраста составили 58,9%. В структуру смертности у женщин хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярные заболевания вносят больший вклад (80%), чем у мужчин (68%, $p < 0,0001$). У мужчин же вклад острой ИБС, заболеваний сердца, не связанных с ИБС, и сосудистых заболеваний значимо больший (30%), чем у женщин (18%, $p < 0,0001$). В возрасте старше трудоспособного коэффициенты смертности существенно более высокие, чем в трудоспособном возрасте. Но если у мужчин коэффициенты смертности повышаются в 10–20 раз, то у женщин в 30–130 раз. *Заключение.* Несмотря на положительную динамику смертности от заболеваний системы кровообращения (снижение с 2008 по 2016 гг. на 45,3%), необходимо увеличивать усилия по коррекции факторов риска ИБС и проводить своевременную диагностику и коррекцию заболеваний, не связанных с ИБС.

Glezer M. G.

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

GENDER AND AGE CHARACTERISTICS OF MORTALITY FROM DISEASES OF THE CIRCULATORY SYSTEM OF THE MOSCOW REGION. DATA 2016 YEAR

Keywords: population mortality; cardiovascular diseases; gender specific differences; age specific differences.

For citation: Glezer M. G. Gender and Age Characteristics of Mortality From Diseases of the Circulatory System of the Moscow region. Data 2016 year. *Kardiologiya*. 2019;59(1):49–56.

SUMMARY

Contribution of diseases of the circulatory system to total mortality of the population remains high. Therefore it is necessary to study factors with most substantial impact on regional morbidity and mortality for elaboration of targeted programs of preventive measures aimed at definite population groups. *Purpose* of this study was to perform analysis of differences of mortality from cardiovascular diseases (VVD) of Moscow region inhabitants of various gender and age. *Materials and methods.* Data on 2016 mortality of Federal Service of State Statistics (Rosstat) and territorial service of state statistics of the Moscow Region were used in this analysis. Analysis was conducted for men and women divided in age groups ≤ 50 , 50–59, 60–69, and ≥ 50 years. Diseases were classified in accordance with 10th Revision of International Statistical Classification of Diseases (ICD10). *Results.* Population of the Moscow Region territory on January 1, 2016, amounted 7 318 647 (men 46.2, women 53.8%, persons of working age 58.9%). Contribution in the mortality structure of chronic ischemic heart disease (IHD) and cerebro-vascular diseases in women was greater than in men (80 vs. 68%, respectively, $p < 0.0001$). Contribution of acute IHD, IHD unrelated heart diseases, and vascular diseases in men was significantly greater than in women (30 vs. 18%, respectively, $p < 0.0001$). In the age group over working age mortality indexes were substantially higher compared with those in working age. In men these indexes became 10–20 times while in women – 30–130 times higher. *Conclusion.* Despite positive dynamics of mortality from diseases of the circulatory system (45.3% lowering from 2008 to 2016) it is necessary to strengthen efforts directed to correction risk factors of IHD and implementation of timely diagnostics and correction of IHD unrelated diseases.

Московская область является вторым (после г. Москвы) по численности населения регионом Российской Федерации. Численность населения на 1 января 2016 г. составила 7 318 647 человек. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают устойчивое первое место в структуре общей смертности во многих странах мира [1], в том числе и в Московской области. Несмотря на то что в последние годы в Московской области отмечается положительная динамика в виде снижения сердечно-сосудистой смертности (рис. 1), тем не менее, она остается довольно высокой, значимо превышающей показатели смертности в развитых странах [2]. В связи с этим необходимо изучать факторы, которые вносят наиболее существенный вклад в региональную заболеваемость и смертность, для разработки целенаправленных профилактических мероприятий, с учетом региональных особенностей.

Целью настоящего исследования явилось проведение анализа различий в смертности от ССЗ у людей разного пола и возраста, проживающих на территории Московской области.

Материалы и методы

Для анализа были взяты данные федеральной службы государственной статистики (Росстат) [3] и территориальной службы государственной статистики Московской области по смертности за 2016 г. [4].

Анализ был проведен для мужчин и женщин, разделенных по возрасту на группы до 50 лет, 50–59 лет, 60–69 лет, 70–79 лет, 80 лет и старше. Кроме того, проведен анализ смертности в группах трудоспособного возраста и старше трудоспособного возраста. Возрастные категории были определены как не достигшие трудоспособного возраста – мужчины и женщины в возрасте 0–15 лет,

лица трудоспособного возраста – мужчины в возрасте 16–59 лет, женщины – 16–54 лет и в возрасте старше трудоспособного – мужчины в возрасте 60 лет и старше, женщины в возрасте 55 лет и старше. Данные приведены в абсолютных значениях, долях значений в группах (%). Смертность приведена в абсолютных значениях (число умерших людей) и коэффициенты смертности – в расчете на 100 000 населения.

Разделение по причинам смерти было проведено в соответствии с МКБ X. Так, к смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) были отнесены смерти, имеющие коды I.20–I.25, от хронических форм ИБС – I.25, от острых форм I.20–I.22, I.24, I.46; от артериальной гипертензии – I.10–I.15, от других заболеваний сердца, не связанных с ИБС – I.26–I.52, от цереброваскулярных заболеваний – I.60–I.69, инсультов – I.60–I.67 и заболеваний сосудов – I.70–I.89 соответственно.

Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета прикладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System). Оценку статистической значимости различий по частоте «бинарных» показателей, т. е. имеющих числовые коды «0 – нет; 1 – да» в двух сравниваемых группах пациентов выполняли как с помощью параметрического t-критерия Стьюдента с учетом арксинус-преобразования Фишера для сравниваемых частот, так и по ряду непараметрических критериев: в частности, по критерию χ^2 Пирсона и по критерию точной вероятности Фишера.

Результаты

Из общей численности населения в Московской области, составляющей на 1 января 2016 г. 7 318 647 человек, мужчин – 3 381 138 человек (46,2%) и женщин 3 937 509 (53,8%) человек. Таким образом, численность женского населения превышает численность мужчин, на 1000 мужчин приходится 1165 женщин. При этом с учетом возрастных категорий на 1000 лиц мужского пола приходится в группе моложе трудоспособного возраста 939,3 женщин, в группе трудоспособного возраста 917,2 женщин, в группе возраста старше трудоспособного это превышение значительное и составляет 2476,3 женщин. Для сравнения в Российской Федерации эти цифры составляют соответственно по возрастным группам 949,8; 914,5 и 2403,1. В Московской области доля мужчин в возрасте старше трудоспособного несколько ниже, чем в среднем в РФ, что может свидетельствовать о более высокой смертности мужчин в более молодом возрасте.

Среди населения Московской области лица трудоспособного возраста составили 4 313 118 человек (58,9%), соответственно среди мужчин 66,5% и среди женщин 52,4% (табл. 1). Каждый четвертый человек относится к возрасту старше трудоспособного (25,1%), соответственно среди мужчин 15% и среди женщин вдвое больше – 33,2%.

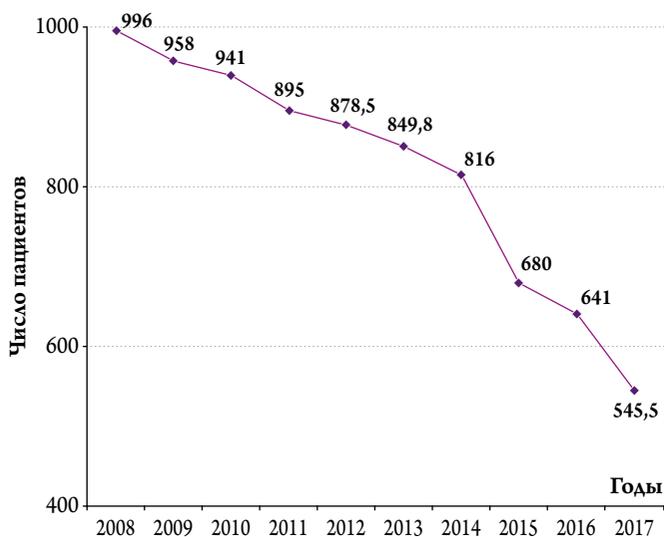


Рис. 1. Динамика смертности от заболеваний системы кровообращения в Московской области (2008–2017 гг.) на 100 000 населения.

Таблица 1. Распределение населения Московской области по возрастным группам

Возрастные группы	Все население	Мужчины	%	Женщины	%
Все население	7 318 647	3 381 138	46,2	3 937 509	53,8
Трудоспособного возраста	4 313 118	2 249 667	52,2	2 063 451	47,8
% от общего числа населения	58,9	66,5		52,4	
Старше трудоспособного возраста	1 834 977	527 847	28,8	1 307 101	71,2
% от общего числа населения	25,1	15,6		33,2	



Рис. 2. Структура общей смертности в Московской области в 2016 г.

В целом из группы лиц старше трудоспособного возраста 71,2% приходится на женщин. Остальное население составляют лица, не достигшие трудоспособного возраста.

В 2016 г. в Московской области умерло 95 569 человек. Как уже указывалось, коэффициент смертности от заболеваний системы кровообращения снижается (рис. 1).

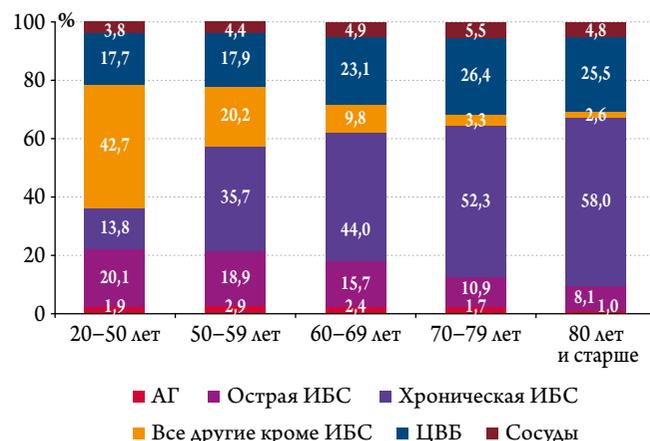


Рис. 3. Вклад различных заболеваний сердечно-сосудистой системы в структуру смертности у мужчин разных возрастных групп.

АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЦВБ – цереброваскулярная.

Заболевания сердечно-сосудистой системы составили 49% в структуре общей смертности (рис. 2).

В табл. 2 представлено распределение умерших людей по полу и возрасту от различных ССЗ. Общее число

Таблица 2. Число умерших от различных ССЗ мужчин и женщин в зависимости от возраста в 2016 г.

Причина смерти	16-50 лет	50-59 лет	60-69 лет	70-79 лет	80 лет и старше	Всего
Мужчины						
АГ	37	102	135	90	46	410
Острые формы ИБС, включая внезапную смерть	396	661	884	581	360	2 882
Хроническая ИБС	273	1251	2 475	2 800	2 563	9 362
Другие заболевания сердца, не связанные с ИБС	843	709	551	174	113	2 390
Цереброваскулярные заболевания	349	627	1 299	1 415	1 127	4 817
Смерть от заболеваний сосудов	74	154	277	292	212	1 009
Итого	1 972	3 504	5 621	5 352	4 421	20 870
%	9,4	16,8	26,9	25,6	21,2	100
Женщины						
АГ	17	53	107	168	248	593
Острые формы ИБС, включая внезапную смерть	48	122	362	752	989	2 273
Хроническая ИБС	59	327	1 268	3 692	8 081	13 427
Другие заболевания сердца, не связанные с ИБС	283	253	262	226	315	1 339
ЦВБ	127	326	813	2 165	3 863	7 294
Смерть от заболеваний сосудов	43	73	154	258	551	1 079
Итого	577	1 154	2 966	7 261	14 047	26 005
%	2,2	4,4	11,4	27,9	54,0	100

Здесь и в табл. 3, 4: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЦВБ – цереброваскулярные болезни.

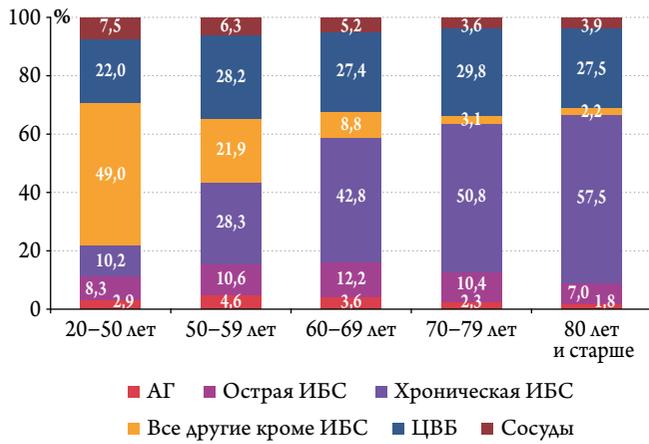


Рис. 4. Вклад различных заболеваний сердечно-сосудистой системы в структуру смертности у женщин разных возрастных групп.

умерших женщин было большим, чем мужчин. В возрасте до 70 лет умерло 53% мужчин и 18,1% женщин, в то время как в возрасте старше 70 лет умирает менее половины мужчин (47%) и 82% женщин.

Проведен анализ вклада различных заболеваний в структуру смертности от заболеваний системы кровообращения. Отчетливо видно, что у мужчин (табл. 2 и рис. 3), начиная с возраста 50 лет, возрастает вклад таких причин, как ИБС и цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ). В то же время существенно снижается вклад острых форм ИБС (двукратно) и других болезней сердца, не связанных с ИБС (двадцатикратно). Вклад же хронической ИБС постепенно увеличивается и составляет к 70–79 годам половину, а у 80-летних – 2/3 случаев в структуре смертности. Вклад заболеваний, связанных с поражением сосудов (I.70–I.89 по МКБ X), в разных возрастных группах остается малым и неизменным – около 5%.

У женщин динамика с возрастом во многом аналогична той, что наблюдается у мужчин (рис. 4). В частности, вклад хронической ИБС у женщин 50–59 лет становится в 2,6 раза выше по сравнению с более молодым возрастом, и с увеличением возраста наблюдается дальнейшее повышение вклада хронической ИБС в структуру сердечно-сосудистой смертности (ССС). В отличие от мужчин, у женщин и до 50 лет вклад ЦВЗ составляет 22%, что на 20% больше чем у мужчин. С увеличением возраста вклад цереброваскулярных заболеваний в структуру ССС увеличивается и держится на постоянном уровне 27–29% в разных возрастных группах. Вклад острых форм ИБС в смертность у женщин меньше, чем у мужчин во всех возрастных группах. После 50 лет у женщин вклад заболеваний сосудов в структуру ССС уменьшается, и в возрасте 70 и более лет становится вдвое меньшим, чем до 50 лет.

Если проанализировать причины смертности у мужчин и у женщин вне зависимости от возраста, то в структуру смертности хроническая ИБС и ЦВЗ вносят боль-

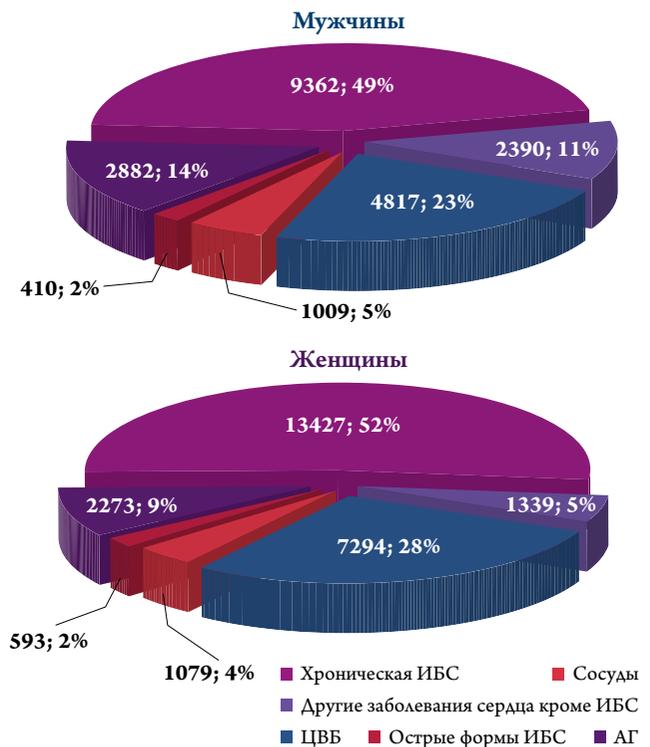


Рис. 5. Структура смертности от заболеваний системы кровообращения у лиц разного пола (все возраста).

ший вклад у женщин, чем у мужчин ($p < 0,0001$). Вклад острой ИБС, заболеваний сердца, не связанных с ИБС, и сосудистых заболеваний значимо больший у мужчин, чем у женщин (во всех случаях $p < 0,0001$) (рис. 5).

Следует отметить, что соотношение смертности у мужчин и женщин от различных заболеваний изменяется с возрастом.

Видно, что вклад артериальной гипертонии и вклад смертей от ЦВЗ в структуру смертности от ССЗ во всех возрастных группах у мужчин меньше, чем у женщин (см. рис. 3 и рис. 4). В то же время в смертности от острых форм ИБС соотношение мужчины/женщины выше в возрасте от 20 до 69 лет, затем различия между мужчинами и женщинами стираются. При хронической ИБС вклад у мужчин выше в возрасте 20–50 и 50–59 лет, а затем вклад у мужчин и женщин становится практически одинаковым. Вклад других заболеваний сердца, не связанных с ИБС, высокий в более молодом возрасте, особенно у мужчин, затем снижается. Вклад заболеваний сосудов в структуру смертности в группах женщин более молодого возраста больше, чем у мужчин, но в старших возрастных группах соотношение у мужчин становится даже большим (на 20%), чем у женщин.

Коэффициенты смертности, рассчитанные на 100 000 населения, при всех ССЗ у мужчин выше, чем у женщин. Особенно отчетливые различия наблюдаются у людей в трудоспособном возрасте (табл. 3). У лиц старше

Таблица 3. Коэффициенты смертности при различных формах сердечно-сосудистых заболеваний в возрасте трудоспособном и старше трудоспособного у мужчин и у женщин

Показатель	Всего мужчин	В т. ч. трудоспособного возраста	Старше трудоспособного возраста	Всего женщин	В т. ч. трудоспособного возраста	Старше трудоспособного возраста
Население, чел.	3 381 138	2 249 667	527 847	3 937 509	2 063 451	1 307 101
Смертность от ССЗ	618,5	244,3	2 920,4	662,8	48,9	1919,4
Смертность от АГ	12,1	6,2	51,3	15,1	1,7	42,7
Смертность от ИБС	360,6	112,8	1828,9	398,3	12,3	1180,4
Смертность от ИМ	57,0	22,9	267,5	49,8	1,7	147,3
Смертность от всех острых форм, включая внезапную	85,2	47,1	346,9	57,7	4,3	164,3
Смертность от хронической ИБС	276,1	65,7	1482,1	340,7	7,9	1016,1
Смертность от всех других заболеваний сердца, кроме ИБС	70,7	69,1	158,4	34,0	19,0	50,7
Смертность от ЦВЗ	142,8	43,5	729,0	183,5	11,5	534,6
Смертность от инсультов	109,4	40,1	529,9	132,1	11,0	371,4
Смертность от заболеваний сосудов	43,4	10,2	148,1	26,7	3,8	74,6

Таблица 4. Выраженность изменения коэффициентов смертности (на 100 000 человек населения) в возрасте старше трудоспособного по сравнению с трудоспособным возрастом у мужчин и женщин

Показатель	Мужчины	Женщины
Смертность от ССЗ	12,0	39,2
Смертность от АГ	8,3	25,1
Смертность от ИБС	16,2	96,3
Смертность от ИМ	11,7	84,4
Смертность от всех острых форм, включая внезапную	7,4	38,1
Смертность от хронической ИБС	22,6	127,8
Смертность от всех других заболеваний сердца, кроме ИБС	2,3	2,7
Смертность от цереброваскулярных заболеваний	16,8	46,4
Смертность от инсультов	13,2	33,9
Смертность от заболеваний сосудов	14,6	19,7

ИМ – инфаркт миокарда.

трудоспособного возраста коэффициенты смертности у мужчин выше, чем у женщин в 1,5–3 раза.

Важно, что в возрасте старше трудоспособного коэффициенты смертности существенно более высокие, чем в трудоспособном возрасте. Но если у мужчин повышение коэффициентов смертности происходит в 10–20 раз, то у женщин коэффициенты повышаются в 30–130 раз (табл. 4). Особенно большая разница у женщин выявлена в отношении смертности от ИБС, в том числе и от инфаркта миокарда (ИМ) и от хронических форм ИБС. Наименьшее увеличение коэффициентов смертности старше трудоспособного возраста и у мужчин, и у женщин касается смертности от заболеваний сердца, не относящихся к ИБС.

Обсуждение

В данной статье нами представлены статистические данные о вкладе различных нозологических форм в структуру общей смертности и смертности от ССЗ в Московской области за 2016 г. Эти данные показывают, что болезни системы кровообращения в Московской области занимают почти половину в структуре общей смертности. По дан-

ным, приводимым статистикой США, вклад заболеваний сердца составляет около 30% [1]. Если рассмотреть подробнее саму структуру ССС в США, то основная часть смертей приходится на ИБС (47,7%), смерти, обусловленные артериальной гипертонией, занимают 8,3%, заболеваниями артерий – 3,3%, на долю инсультов приходится около 16%. В Московской области на все ЦВЗ приходится 23–28% смертей, на инсульты – 18%. Важно, что в США выделяют отдельно вклад смертей от сердечной недостаточности (СН). К сожалению, в России статистика по СН не ведется, и смертность от СН «скрывается» в таких состояниях как хроническая ИБС или различные кардиопатии.

Еще один важный аспект, на котором следует остановиться: в возрасте до 75 лет в США от ССЗ умирает 35% людей, в Московской области в этом возрасте умирает 41,2% людей. Более того, из числа умерших мужчин на этот возраст приходится 2/3 случаев (61,1%), что свидетельствует о существенно более ранней смертности от ССЗ у мужчин в Московской области.

В Канаде ситуация отличается значительно: там 79% смертей по любой причине (общая смертность) прихо-

дится на возраст старше 65 лет, при этом 38% приходится на возраст старше 85 лет [5].

В Европе последние опубликованные данные по смертности касаются периода 2010–2014 гг. [6]. Смертность значительно различается в разных европейских странах. Но тем не менее, ССЗ в структуре общей смертности составляют 46%, у мужчин 42% и у женщин 51%. При этом вклад ИБС составляет 20% в среднем, у мужчин 20% и у женщин 21%, вклад ЦВЗ 12%, у мужчин 10%, у женщин 14% и вклад других болезней – 14%, у мужчин 12% и у женщин 16%. Анализ по возрасту показывает, что в возрасте до 75 лет умирает 37% человек, а до 65 лет 30% пациентов, среди мужчин эти показатели составляют соответственно 36 и 31%, у женщин – 37 и 27%.

Как показано выше, в Московской области отмечается значимое снижение смертности от ССЗ (на 45%, рис. 1), что соответствует общей тенденции в Российской Федерации, наблюдаемой в последние годы [7, 8]. Подобное улучшение показателей можно объяснить общими изменениями в системе здравоохранения, в частности, в связи со специальной программой в Московской области, направленной на улучшение ситуации с оказанием помощи больным кардиологического профиля, реструктуризацией учреждений, оказывающих помощь больным с ССЗ, изменением подчиненности медицинских организаций с муниципального уровня на областной (Министерству здравоохранения), введением унифицированных подходов к лечению основных заболеваний сердечно-сосудистой системы, созданием в течение последних 4 лет сети сосудистых центров и первичных сосудистых отделений для лечения пациентов с острым коронарным синдромом и инсультами, значительным обновлением оснащенности медицинских организаций и прочее. Важно, что эти изменения происходят на фоне снижения и смертности от всех причин (общей смертности). Все же показатели смертности от ССЗ значительно превышают показатели в большинстве развитых стран [2, 6], даже если учесть все неточности и сложности в кодировании причин смерти [9, 10].

Сравнивая данные, приведенные по странам Европы, с данными в Московской области по возрасту, они незначительно различаются, и доля умерших в возрасте до 60 лет составляет 34,5%, у мужчин 26,2%, а у женщин 6,6% (см. табл. 2).

Учитывая полученные данные, в профилактических мероприятиях акцент должен быть сделан на следующее:

- должен быть организован очень жесткий мониторинг состояния здоровья молодых мужчин;
- должны быть созданы алгоритмы динамического наблюдения женщин, имевших патологию во время беременности (гестационная гипертензия, гестационный диабет, преэклампсия, эклампсия), для своевременного

принятия решения о необходимости начала медикаментозной терапии;

- необходимо обеспечить своевременное выявление, лечение и профилактику заболеваний, не связанных с ИБС – пороки сердца, кардиопатии, нарушения ритма, «легочное сердце» и нарушения легочного кровообращения; должен быть организован эффективный контроль факторов риска, обуславливающих развитие атеросклеротических поражений и атеротромботических осложнений, как в первичной, так и во вторичной профилактике.

Эти хорошо известные утверждения, к сожалению, недостаточно внедрены в практическую деятельность. Так, например, даже у пациентов с установленным диагнозом ИБС, по данным регистра ПРОГНОЗ, выявлена низкая частота назначения лекарственных препаратов (деагреганты, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, статины) с доказанным влиянием на риск развития сердечно-сосудистых осложнений при вторичной профилактике у больных со стабильной ИБС [11]. По данным, полученным нами у пациентов в амбулаторной практике, перенесших ИМ в ближайшие 12 мес, сохраняются высокие цифры холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности, т. е. большинство из этих пациентов не достигают целевых значений липидов крови [12]. В то же время применение высокодозовой терапии статинами позволяет предотвратить более 80% риска ИМ или инсульта [13].

Учитывая столь значимое увеличение смертности в возрасте старше трудоспособного, особенно обусловленное ИБС, следует понимать, что вмешательства должны быть начаты хотя бы на 5–6 лет раньше, для того чтобы они достигли оказания максимального положительного эффекта к моменту значимого возрастания заболеваемости и смертности. Так известно, что значимые защитные эффекты статинов наблюдаются при достаточно большой продолжительности лечения [14, 15].

Значимое увеличение частоты смертей в более пожилом возрасте у женщин по сравнению с молодыми женщинами или в сравнении с мужчинами того же возраста можно связать с наступлением менопаузы и снижением защитного действия эстрогенов [16]. Однако нет данных, позволяющих рекомендовать менопаузальную гормональную терапию как профилактику ССЗ [17], и основным направлением должно быть формирование здорового образа жизни как наиболее проверенной тактики профилактики заболеваний у женщин [18, 19] и у мужчин [20].

Ситуация с инсультами требует особого рассмотрения, и здесь информирование населения о первых признаках нарушения мозгового кровообращения и необходимости скорейшего обращения за медицинской помощью приобретает подчас решающее значение. Так как в случае раннего обращения есть возможность при ишемическом инсульте провести либо тромболитическую тера-

пию, либо тромбэкстракцию и, тем самым, спасти жизнь или уменьшить выраженность постинсультного неврологического дефекта. Трудно переоценить здесь роль средств массовой информации, кабинетов профилактики, центров здоровья и работы врачей, особенно в группах высокого риска развития мозговых катастроф.

Должны быть предприняты меры к тому, чтобы сосудистые центры были обеспечены возможностью проведения эндоваскулярных вмешательств при острых нарушениях мозгового кровообращения. Для этого должны быть разработаны и скорейшим образом внедрены тарифы обязательного медицинского страхования на оказание подобной помощи

Кроме того, понимая роль контроля АД и противотромботического лечения у пациентов с фибрилляцией предсердий в снижении риска развития инсультов, эти направления лечения должны находиться под постоянным вниманием врачей и руководителей органов здравоохранения. Контроль АД оставляет желать лучшего, несмотря на то что доступны все новейшие, в том числе и комбинированные формы антигипертензивных лекарственных препаратов. Эффективность этих подходов для достижения целевого уровня АД доказана во многих, в том числе и в российских исследованиях [21, 22]. К сожалению, многие врачи ориентированы на списки по дополнительному льготному лекарственному обеспечению, забывая, что основная часть пациентов, требующих медикаментозной терапии при АД, не относятся к данной категории. Известно, что степень повышения АД наибольший вклад вносит в развитие сердечно-сосудистых осложнений и смерти в частности от ИБС в возрасте 35–59 лет и в меньшей степени – в более старших возрастных группах, т. е. именно эти возрастные группы должны находиться под особым вниманием врачей [23].

Необходимо формировать у населения устойчивый стереотип высокой приверженности к выполнению врачебных назначений. По нашим данным, в среднем до 5 лет проходит от поставленного диагноза АД до начала посто-

янной медикаментозной терапии [22, 24]. Эта задержка в лечении приводит к развитию значимого поражения органов-мишеней и увеличивает риск развития осложнений, в том числе и смертельных.

Важные шаги в последние годы были сделаны по созданию сети сосудистых центров для лечения острых форм ИБС. В частности, за 3 года в Московской области открыты и работают по системе 24 часа 7 дней в неделю 10 сосудистых центров подчинения Минздрава Московской области. Это увеличило доступность оказания высокотехнологичной помощи и снизило летальность от ИМ на 60%. Однако основная часть смертности от ИБС приходится на хронические ее формы (около 80%), в том числе и на СН. Следовательно, основные усилия в настоящее время должны быть направлены на оказание эффективной помощи именно этой категории пациентов. Это требует и тщательного обучения медицинских сотрудников и создания специализированных кабинетов и отделений, работающих в соответствии с современными рекомендациями по ведению пациентов с ХСН [25].

В заключении следует согласиться с тем, что необходимо регулярно отслеживать результативность применяемых мер, направленных на снижение смертности [26].

Выводы

1. Смертность от заболеваний системы кровообращения существенно зависит от пола и возраста людей.
2. В структуру смертности у женщин хроническая ИБС и ЦВЗ вносят больший вклад, чем у мужчин. У мужчин же вклад острой ИБС, заболеваний сердца, не связанных с ИБС, и сосудистых заболеваний значимо больший, чем у женщин.
3. В старших возрастных группах смертность от ИБС увеличивается, особенно при хронических формах ИБС и особенно у женщин.
4. Целесообразно разрабатывать программы первичной и вторичной профилактики развития и осложнений ССЗ, учитывая пол и возраст населения.

Information about the author:

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Glezer Mariya G. – MD, professor.

E-mail: 287ast@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Heart disease and stroke statistics — 2015 update: a report from the American Heart Association. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2015;131(4):e29–322. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000152.
2. Timmis A., Townsend N., Gale C. et al.; Atlas Writing Group. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. *Eur Heart J* 2017 Nov 27. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx628
3. www.gks.ru
4. www.msko.gks.ru
5. Mortality trends in Canada, 2013. Report on the Demographic Situation in Canada Mortality: Overview, 2012 and 2013. www.statcan.gc.ca.
6. Nichols M., Townsend N., Scarborough P., Rayner M. Trends in age-specific coronary heart disease mortality in the European Union over three decades: 1980-2009. *Eur Heart J* 2013 Oct;34(39):3017–27. DOI: 10.1093/eurheartj/eh159.

7. Chazova I.E., Oschepkova E.V. Improving medical care to patients with cardiovascular diseases. *Vestnik Roszdravnadzora* 2015;5:7–11. Russian (Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями: проблемы и пути их решения на современном этапе. *Вестник Росздравнадзора* 2015;5:7–11.)
8. Oshchepkova E.V., Efremova Iu.E., Karpov Iu.A. Myocardial infarction morbidity and mortality in the Russian Federation in 2000–2011. *Terapevticheskiy arkhiv* 2013;85(4):4–10. Russian (Ощепкова Е.В., Ефремова Ю.Е., Карпов Ю.А. Заболеваемость и смертность от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2000–2011 гг. *Терапевтический архив* 2013;85(4):4–10.)
9. Boytsov S.A., Samorodskaya I.V., Nikulina N.N. et al. Comparative analysis of mortality from acute forms of ischemic heart disease during a 15-year period in the Russian Federation and the United States and the factors influencing its formation *Terapevticheskiy arkhiv* 2017;89(9):53–59. DOI:10.17116/terarkh201789953-59. Russian (Бойцов С.А., Самородская И.В., Никулина Н.Н. и др. Сравнительный анализ смертности населения от острых форм ишемической болезни сердца за пятнадцатилетний период в РФ и США и факторов, влияющих на ее формирование. *Терапевтический архив* 2017;89(9):53–59.) DOI: 10.17116/terarkh201789953-59
10. Boytsov S.A., Nikulina N.N., Yakushin S.S. et al. Acute ischaemic heart disease in elderly and senile: analysis of morbidity, mortality and detectability results of Russian multicentral epidemiological study of morbidity, mortality, diagnostics and treatment quality of ischaemic heart disease acute forms (RESONANCE). *Clinical Gerontology* 2011;1:73–78. Russian (Бойцов С.А., Никулина Н.Н., Якушин С.С. и др. Острые формы ишемической болезни сердца в пожилом и старческом возрасте: анализ заболеваемости, летальности и диагностики по результатам Российского многоцентрового эпидемиологического исследования заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС (РЕЗОНАНС). *Клиническая геронтология* 2011;1:73–78.)
11. 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 1). *Ration Pharmacother Cardiol* 2013;9(2):138–142. Russian (Толпыгина С.Н., Полянская Ю.Н., Марцевич С.Ю. Лечение пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в реальной клинической практике по данным регистра «ПРОГНОЗ ИБС» (Часть 1). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2013;9(2):138–142.)
12. Glezer M.G. LINKOR: results of observational program in patients with myocardial infarction. *Kardiologiya* 2013;53(5):74–82. Russian (Глезер М.Г. от лица участников программы Линкор: результаты наблюдательной программы пациентов, перенесших инфаркт миокарда. *Кардиология* 2013;53(5):74–82.)
13. Spence J.D. Rational Medical Therapy Is the Key to Effective Cardiovascular Disease Prevention. *Can J Cardiol* 2017;33(5):626–634. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.01.003.
14. Nikolic D., Banach M., Nikfar S. et al.; Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration Group. A meta-analysis of the role of statins on renal outcomes in patients with chronic kidney disease. Is the duration of therapy important? *Int J Cardiol* 2013;168(6):5437–5447. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.08.060.
15. Lipid Modification. Cardiovascular Risk Assessment and the Modification of Blood Lipids for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease NICE Clinical Guidelines, No. 181 London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014 Jul.
16. Sudlow C.L., Warlow C.P. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. *International Stroke Incidence Collaboration. Stroke* 1997;28(3):491–499.
17. Meschia J.F., Bushnell C., Boden-Albala B. et al.; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Functional Genomics and Translational Biology; Council on Hypertension. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(12):3754–3832. DOI: 10.1161/STR.0000000000000046.
18. Ogunmoroti O., Oni E., Michos E.D. et al. Life's Simple 7 and Incident Heart Failure: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* 2017;6(6). pii: e005180. DOI: 10.1161/JAHA.116.005180.
19. O'Donnell M.J., Xavier D., Liu L. et al.; INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010;376(9735):112–123. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60834-3.
20. Akesson A., Larsson S.C., Discacciati A., Wolk A. Low-risk diet and lifestyle habits in the primary prevention of myocardial infarction in men: a population-based prospective cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(13):1299–1306. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.06.1190.
21. Glezer M.G., Deev A.D. How to Increase the Effectiveness of Antihypertensive Therapy in Clinical Practice: Results of the Russian Observational Program FORSAZH. *Kardiologiya* 2016;56(1):18–24. DOI: 10.18565/cardio.2016.1.13-24. Russian (Глезер М.Г., Деев А.Д. от имени участников программы ФОРСАЖ. Как увеличить эффективность антигипертензивной терапии в реальной клинической практике: результаты российской наблюдательной программы ФОРСАЖ. *Кардиология* 2016;56(1):18–24.) DOI: 10.18565/cardio.2016.1.13-24
22. Glezer M.G. on behalf of program participants The Use of Fixed Perindopril A/Amlodipine Combination Provides High Compliance to Therapy, Effective and Safe Arterial Pressure Lowering in Patients With Previous Ineffective Therapy. *The POTENTIAL Program Kardiologiya* 2015;(55):12:17–24. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/cardio.2015.12.17-24>. Russian (Глезер М.Г. от лица участников программы Программа ПОТЕНЦИАЛ: использование фиксированной комбинации периндоприла А/амлодипина обеспечивает высокую приверженность к терапии эффективное и безопасное снижение артериального давления у пациентов с ранее неэффективной комбинированной терапией. *Кардиология* 2015;55(12):17–24.) DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/cardio.2015.12.17-24>).
23. Rapsomaniki E., Timmis A., George J. et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1-25 million people. *Lancet* 2014;383(9932):1899–1911. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60685-1.
24. Glezer M.G., Saigitov R.T. on behalf of the Athena study participants Effective Treatment of Arterial Hypertension in Women Reduces Frequency of Calls for Medical Aid Because of Urgent Indications. *Kardiologiya* 2009;6:19–26. Russian (Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Эффективное лечение артериальной гипертензии у женщин снижает шансы обращения за медицинской помощью по экстренным показаниям. *Результаты исследования АФИНА. Кардиология* 2009;6:19–26.)
25. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Clinical guidelines. chronic heart failure (CHF). *Russian Heart Failure J.* 2017;18(1):3–40 DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2346. (Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2017;18(1):3–40 DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2346)
26. Ivanova A.E., Golovenkin S.E., Mikhailov A.Yu. Evaluation of the effectiveness of policies to reduce mortality from cardiovascular diseases Social aspects of public health 2014;37(3):1. Russian (Иванова А.Е., Головенкин С.Е., Михайлов А.Ю. Оценка результативности мер политики по снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. *Социальные аспекты здоровья населения* 2014;37(3):1.)

Поступила 20.01.18 (Received 20.01.18)

Тодоров С. С.

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

РОЛЬ ГЛАДКИХ МЫШЕЧНЫХ КЛЕТОК И МАКРОФАГОВ В РАЗВИТИИ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ АТЕРОСКЛЕРОЗА АРТЕРИЙ

Ключевые слова: атеросклероз, гладкие мышечные клетки, макрофаги, нестабильная бляшка.

Ссылка для цитирования: Тодоров С. С. Роль гладких мышечных клеток и макрофагов в развитии осложненных форм атеросклероза артерий. Кардиология. 2019;59(1):57–61.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Морфогистохимическое и иммуногистохимическое изучение нестабильных атеросклеротических бляшек артерий для оценки состояния гладких мышечных клеток (ГМК) и макрофагов. *Материалы и методы.* Исследовали операционный материал периферических артерий (бедренная, подколенная, наружная сонная), полученный от 50 больных в возрасте старше 60 лет, с последующим выполнением морфогистохимического, иммуногистохимического исследований. *Результаты.* В нестабильной атеросклеротической бляшке отмечались гиперплазия секреторных ГМК, новообразование тонкостенных сосудов капиллярного типа. Макрофагальная инфильтрация выявлялась в интима артерий, в местах скопления пенистых клеток. *Выводы.* Нестабильная атеросклеротическая бляшка представляет собой клеточно-межклеточный процесс с участием липидов, макрофагов, с преобладанием ГМК и новообразованных сосудов.

Todorov S. S.

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

THE ROLE OF SMOOTH MYOCYTES AND MACROPHAGES IN DEVELOPMENT OF COMPLICATED FORMS OF ARTERIAL ATHEROSCLEROSIS

Keywords: atherosclerosis, smooth myocytes, macrophages, unstable plaque

For citation: Todorov S. S. The Role of Smooth Myocytes and Macrophages in Development of Complicated Forms of Arterial Atherosclerosis. Kardiologiya. 2019;59(1):57–61.

SUMMARY

Purpose: to conduct morphohistochemical and immunohistochemical study of arterial unstable atherosclerotic plaques for assessment of the state of smooth muscle cells (SMC) and macrophages. *Materials and methods.* The surgical material of the peripheral arteries (femoral, popliteal, external carotid) was obtained from 50 patients aged over 60 years, followed by morphohistochemical, immunohistochemical studies. *Results.* Hyperplasia of secretory smooth muscle cells (SMC), and new formation of thin-walled capillary vessels was noted in unstable atherosclerotic plaques. Macrophagic infiltration was detected in the intima of arteries, in places of accumulation of foam cells. *Conclusion.* Unstable atherosclerotic plaque is a cellular-intercellular process with the participation of lipids, macrophages, and with predominance of SMC and newly formed vessels.

Согласно данным ВОЗ, сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смерти во всем мире, при этом 7,3 млн человек умирают ежегодно от ишемической болезни сердца, 6,2 млн – от инсульта. К 2030 г. экспертами ВОЗ прогнозируется увеличение числа умерших от данной патологии до 23,3 млн [1–3].

Как известно, основной причиной развития сердечно-сосудистых заболеваний является атеросклероз артерий, который сопровождается прогрессирующим сужением их просветов с формированием тромбоза, что приводит к тяжелым трофическим расстройствам сердца, головного мозга, нижних конечностей.

Типичная атеросклеротическая бляшка (АСБ) представлена липидно-некротическим центром (дном) и крышкой. В свою очередь крышка бляшки имеет гетерогенную структуру, которая состоит из гладкомышечных клеток (ГМК), коллагеновых волокон, иммунокомпетентных клеток (моноциты, Т-лимфоциты, тучные клетки), неповрежденных клеток эндотелия. В зависимости от наличия или отсутствия повреждения крышки различают стабильные и нестабильные формы АСБ. Американская ассоциация сердца предлагает различать АСБ в зависимости от толщины крышки (менее 65 нм) и наличия разрывов [4, 5].

Прогрессирование роста и стабильность АСБ определяются ее клеточным составом. В последние годы в литературе большое внимание уделяется роли различных типов макрофагов (M1, M2, Mox), ГМК, протеогликанам, генетическим нарушениям в стенке артерий при прогрессировании атеросклероза [6–8]. Однако результаты этих исследований в основном базируются на экспериментальном материале, что не всегда дает возможность адекватно оценить клинико-морфологические признаки развития атеросклероза, его осложнений (разрыв, тромбоз, кальциноз, стеноз). Особенно актуальной становится данная проблема после выполнения реконструктивных операций на сердце (аортокоронарное шунтирование, стентирование коронарных артерий).

Целью нашего исследования было морфологическое, гистохимическое, иммуногистохимическое изучение нестабильных АСБ для оценки состояния ГМК и макрофагов.

Материалы и методы

Материалом послужили хирургически удаленные фрагменты артерий с признаками атеросклероза (бедренная, подколенная, наружная сонная) у 50 больных преимущественно мужского пола (75%) в возрасте старше 60 лет. Средний возраст больных составил 62,5 года. До выполнения операций проходимость сосудов оценивали с помощью ультразвукового исследования с доплерометрией, ангиографического исследования. Были изучены фрагменты артерий, поступивших с клиническими проявлениями осложненного атеросклероза, включающего прогрессирующую ишемию нижних конечностей, сосудистыми нарушениями в области шеи без признаков острого развития патологического процесса, что было подтверждено при выполнении ультразвукового и ангиографического исследований. Все больные поступали в стационар на лечение в плановом порядке, экстренных состояний не было. В выбранных нами 50 клинических случаях преобладали клинические проявления, обусловленные медленным сужением просветов артерий с признаками нарастающей ишемии, атрофии ткани, развитием хронической сосудистой недостаточности. Признаков развития быстрой окклюзии сосудов тромбами, эмболами не было.

Однако во всех наблюдениях обнаруживались морфологические признаки осложненных форм атеросклероза (согласно определению Национального руководства по патологической анатомии 2011 г.), т. е. наличия изъязвления, кальциноза фиброзной или атероматозной бляшки [9].

Для морфологического исследования вырезали кусочки артерий в виде колец, которые фиксировали в забуференном 10% нейтральном растворе формалина в течение

12 ч и после обычной спиртовой проводки заливали в парафин. После этого выполняли микротомию с толщиной срезов не более 2,5 мкм и окраской полученных гистологических препаратов гематоксилином и эозином, по Массону, по Хочкиссу с докраской альциановым синим при рН 2,0 для выявления коллагеновых волокон и протеогликанов. Иммуногистохимический этап исследования включал окраску готовых гистологических срезов ручным способом с использованием моноклональных (ready-to-use) антител: CD34 (клон QBEnd), CD68 (клон KP1), SMA (клон 1A4), α -актина (клон HNF35).

Результаты

Данная группа больных была отобрана в связи с наличием после морфологического исследования признаков нестабильной атеросклеротической бляшки для оценки состояния макрофагов, гладкомышечных клеток, липидов, сосудов в ее структуре. Гистологическое исследование артерий выявило разрыв внутренней оболочки с образованием пристеночного тромба смешанного строения, со скоплением во внутренних отделах стенки пенистых макрофагов, единичных гигантских многоядерных клеток типа инородных тел. Кроме того, отмечалась неравномерная гиперплазия ГМК (рис. 1).

В средней оболочке артерий отмечалась диффузная инфильтрация кислыми гликозаминогликанами с признаками выраженной гиперплазии ГМК, окруженных тонкостенными новообразованными сосудами капиллярного типа (рис. 2). Наряду с этим вокруг очагов гиперплазии ГМК имелись участки неравномерного скопления кристаллов холестерина, очаги кальциноза.

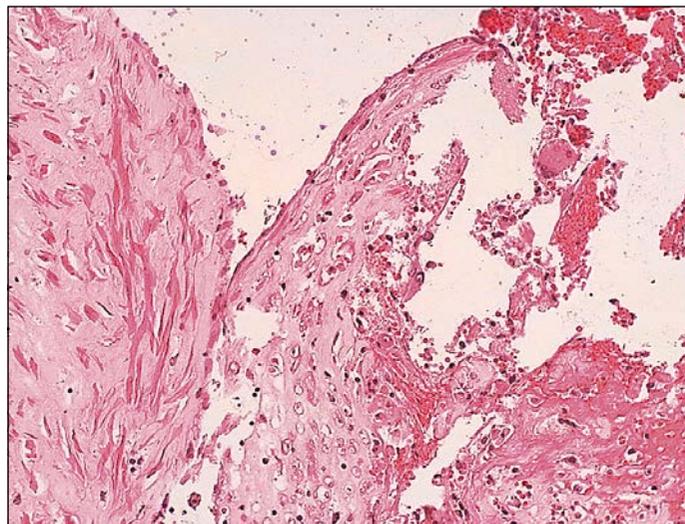


Рис. 1. Нестабильная АСБ: разрыв интимы артерии с образованием пристеночного смешанного тромба, скоплением пенистых макрофагов, единичной гигантской многоядерной клеткой типа инородного тела. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

Здесь и на рис. 2–5: АСБ – атеросклеротическая бляшка.

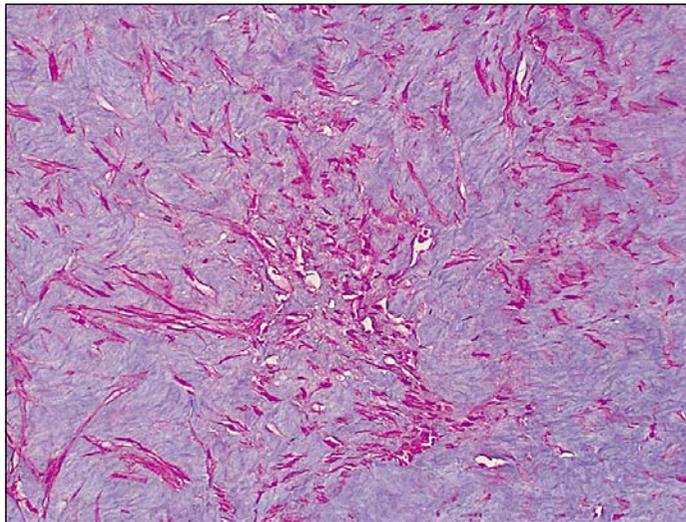


Рис. 2. Нестабильная АСБ: в средней оболочке артерии – ГМК, инфильтрация кислыми гликозаминогликанами, неоваскуляризация. Окраска по Хочкиссу с докраской альциановым синим. Ув. 200.

Здесь и на рис. 3–5: ГМК – гладкие мышечные клетки.

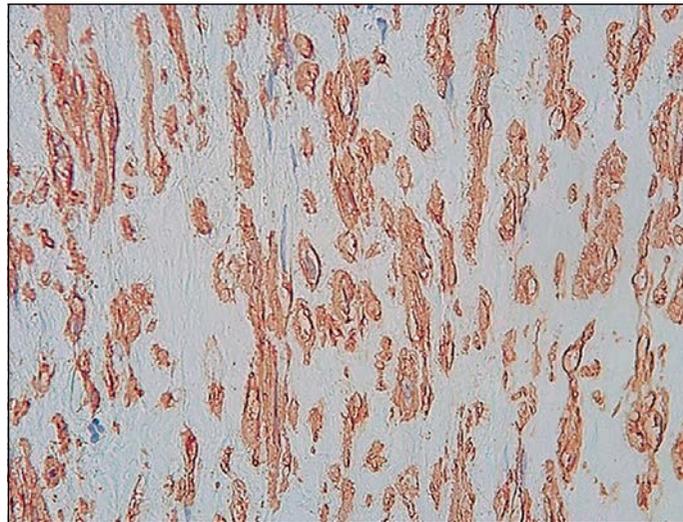


Рис. 4. Нестабильная АСБ: экспрессия гладкомышечного актина в ГМК секреторного типа (перинуклеарное просветление цитоплазмы ГМК). Иммуногистохимическая реакция с антителом к SMA. Ув. 400.

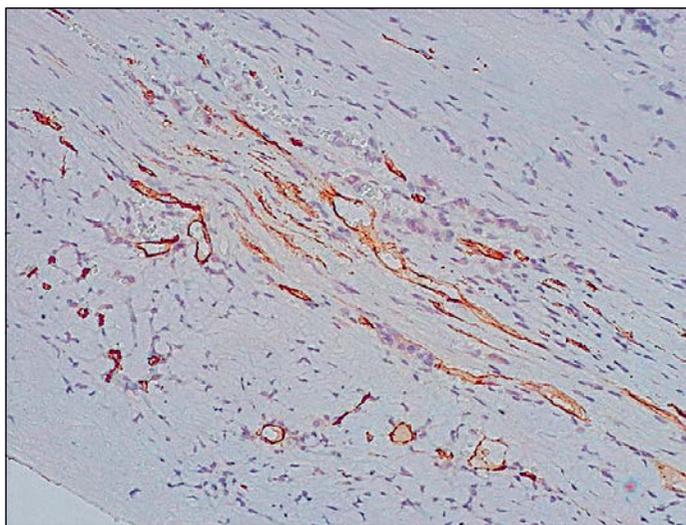


Рис. 3. Нестабильная АСБ: во внутренней и средней оболочках артерии отмечается неоваскуляризация. Иммуногистохимическая реакция с антителом к CD34. Ув. 200.

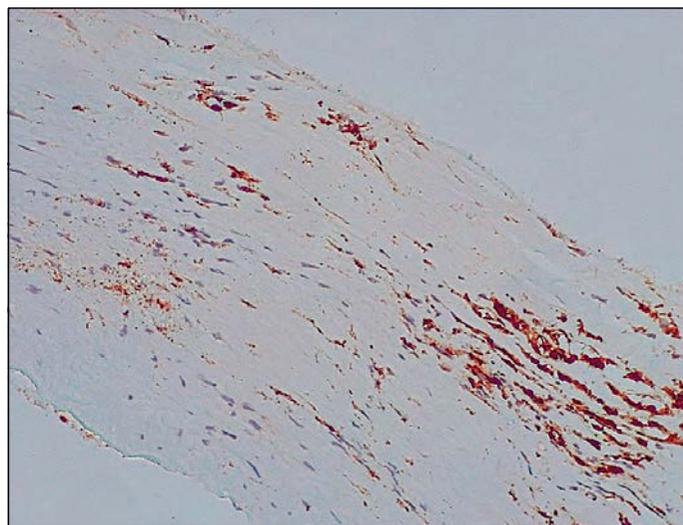


Рис. 5. Нестабильная АСБ: во внутренних слоях АСБ выявляются макрофаги. Иммуногистохимическая реакция с антителом к CD68. Ув. 200.

Детальное изучение структурных элементов АСБ позволило установить новообразованные тонкостенные сосуды капиллярного типа (неоваскуляризация) внутренней и средней оболочек артерии в местах гиперплазии ГМК, что давало положительную реакцию с белком CD34 (рис. 3).

При изучении морфоиммунофенотипа ГМК в местах гиперплазии клеток было отмечено, что они давали яркую цитоплазматическую реакцию с гладкомышечным актином (SMA), слабую реакцию с α -актином, имели перинуклеарные просветления цитоплазмы (рис. 4). Принимая во внимание тот факт, что в участках гиперплазии ГМК отмечалось увеличение количества гликозаминоглика-

нов, а сами клеточные элементы имели округлую форму с перинуклеарным просветлением цитоплазмы и слабую экспрессию α -актина, мы полагаем, что данный тип ГМК является секреторным. Весьма вероятно, что этот тип ГМК может принимать участие в неоваскуляризации, о чем свидетельствовало обнаружение тонкостенных сосудов капиллярного типа в местах гиперплазии ГМК, что не противоречит данным литературы [9].

Макрофагальная инфильтрация в виде яркой цитоплазматической экспрессии с белком CD68 выявлялась в виде дискретных скоплений клеток преимущественно в интиме артерии, в местах скопления пенистых макрофагов (рис. 5).

Обсуждение

Атеросклероз артерий представляет собой хроническое прогрессирующее заболевание, приводящее к тяжелым сосудистым осложнениям, нередко заканчивающимся летальным исходом. В этой связи представляет особый интерес изучение особенностей строения атеросклеротической бляшки, особенно ее нестабильной формы. Работы, посвященные изучению данной проблемы, основаны, в основном, на изучении атеросклеротического поражения артерий в эксперименте, поэтому возрастает ценность таких исследований на клиническом материале.

В рамках нашего исследования было проведено морфологическое, гистохимическое, иммуногистохимическое исследование артерий, полученных во время операций по поводу атеросклеротического поражения, которое показало, что в нестабильной атеросклеротической бляшке, наряду с липидами и макрофагами, в достаточно большом количестве присутствуют ГМК. Эти ГМК имеют округлую форму, перинуклеарное просветление цитоплазмы, экспрессируют белок SMA, слабо экспрессируют α -актин, окружены большим количеством гликозаминогликанов и тонкостенных сосудов капиллярного типа (Cd34 позитивная реакция). Мы полагаем, что данный тип ГМК является секреторным, который вероятно может принимать участие в процессах неоангиогенеза нестабильной АСБ.

Можно думать, что формирование и прогрессивный рост АСБ представляют собой клеточно-межклеточный процесс с участием липидов, макрофагов, ГМК, новообразованных сосудов капиллярного типа. При этом инициатором роста самой АСБ и ее осложнений, по-видимому, являются ГМК, которые могут претерпевать морфотипические изменения с их трансформацией из контрактильного в секреторный тип.

В отдельных экспериментальных работах показано, что под влиянием липопротеинов, провоспалительных сигналов, поступающих от клеток эндотелия, макрофагов, ГМК контрактильного типа утрачивают маркеры сократительной активности (α -актин) и мигрируют в интиму [11, 12].

В дальнейшем в интиме артерий ГМК пролиферируют, участвуют в продукции фиброзной ткани, формируют покрышку АСБ. Секреторные ГМК могут продуцировать провоспалительные цитокины, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), трансформирующий фактор роста TGF- β , участвуют в кристаллизации молекул гидроксиапатита, что может лежать в основе неоангиогенеза и кальциноза АСБ [13].

Процесс трансформации ГМК контрактильного типа в секреторный тип остается до конца не изученным, при этом не исключается роль факторов транскрипции, микроРНК, эпигенетических модификаций.

Есть указания, что ГМК могут служить источником образования макрофагов, миофибробластов, фибробластов в АСБ путем их сложной трансдифференцировки, что может объяснять прогрессирование заболевания [14].

Макрофаги (M1, M2), принимающие участие в развитии атеросклероза, способны продуцировать трансформирующий фактор-альфа (TGF- α), влияющий на рост и пролиферацию ГМК, что объясняет постоянный рост АСБ [15, 16].

В работах отечественных авторов, посвященных вопросам патогенеза атеросклероза в эксперименте, показаны роль и значение иммунологической реактивности в развитии аутоиммунного ответа [17, 18]. В этих трудах авторы продемонстрировали пути и механизмы транспорта атерогенных липопротеинов низкой плотности в стенку артерий, их роль в изменении иммунологической реактивности и развитии аутоиммунного ответа. По-видимому, такие изменения могут возникать на ранних этапах формирования АСБ, когда формируется аутоиммунная воспалительная реакция с участием лимфоцитов, макрофагов при инфильтрации сосудистой стенки липопротеидами низкой плотности, что согласуется с результатами В. А. Нагорнева [18].

По мере накопления липопротеидов в стенке артерии происходит накопление макрофагов с их последующей трансформацией в пенистые клетки, содержащие липиды. В случае развития нестабильной АСБ происходят деструкция ее покрышки, кровоизлияния, разрыв, формирование пристеночного тромба. В этом случае прогрессирование атеросклеротического процесса, по-видимому, «переключается» на клеточные взаимодействия, обусловленные реакциями макрофаг-ГМК с изменениями морфоиммунофенотипа последних, появлению неоангиогенеза АСБ.

Учитывая тот факт, что в нестабильной АСБ отмечаются гиперплазия ГМК и признаки неоангиогенеза, можно полагать наиболее обоснованным применение патогенетической терапии с применением статинов, ингибиторов циклооксигеназы, антипролиферативных препаратов (например, рапамицин, паклитаксел).

Заключение

Таким образом, атеросклероз артерий на поздних стадиях развития в случаях возникновения осложненных форм представляет собой хронический прогрессирующий патологический процесс с участием макрофагов, гладких мышечных клеток, способствующих неоангиогенезу, кальцинозу бляшки. Мы полагаем, что в нестабильной атеросклеротической бляшке происходит пролиферация гладких мышечных клеток секреторного типа с последующим развитием новообразованных тонкостенных сосудов капиллярного типа, накоплением в ней кислых гликозаминогликанов.

Полученные данные о морфогистохимических, иммуногистохимических изменениях при атеросклерозе артерий, вероятно, смогут помочь обоснованию локального применения антипролиферативных препаратов, подавляющих клеточную активность (напри-

мер, рапамицин, паклитаксел), что наряду со статинами, ингибиторами циклооксигеназы (ацетилсалициловая кислота) будет являться патогенетической терапией при данной патологии, что активно обсуждается в последние годы в литературе [15].

Information about the author:

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Todorov Sergey S. – MD.

E-mail: sertodorov@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization. Global status report on non-communicable diseases 2010. http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report_full_en.pdf
2. World Health Organization. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control 2011. http://www.who.int/nmh/publications/ncd_profiles_report.pdf
3. Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PloS Medicine* 2006;3(11):442. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030442
4. Usman A., Ribbatti D., Sadat U., Gillard J.H. From lipid retention to immune-mediate inflammation and associated angiogenesis in the pathogenesis of atherosclerosis. *Journal of Atheroscler Thromb* 2015;22(8):739–749. DOI: 10.5551/jat.30460
5. Virmani R., Kolodgie F.D., Burke A.P. et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2000;20(5):1262–1275. DOI: 10.1161/01.ATV.20.5.1262
6. Stoger J.L., Gijbels M.J., van der Velden S. et al. Distribution of macrophage polarization markers in human atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2012;225(2):461–468. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.013
7. Tesauro M., Mauriello A., Rovella V. et al. Arterial ageing: from endothelial dysfunction to vascular calcification. *J Int Med* 2017;281(5):471–482. DOI: 10.1111/joim.12605.
8. Tabas I., Bornfeldt K.E. Macrophage phenotype and function in different stages of atherosclerosis. *Circ Res* 2016;118(4):653–667. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.115/306256
9. Pathology. National guidebook. Moscow, 2011. Russian (Патологическая анатомия. Национальное руководство. М., 2011).
10. Marx S.O., Totary-Jain H., Marks A.R. Vascular smooth muscle cell proliferation in restenosis. *Circulation: Cardiovasc Interv* 2011;4(1):104–111. DOI: 10.116/CIRCINTERVENTIONS.110.967332
11. Tabas I., Williams K.J., Boren J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation* 2007;116(16):1832–1844. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.676890
12. Chinetti-Gbaguidi G., Colin S., Staels B. Macrophage subsets in atherosclerosis. *Nature Reviews Cardiology* 2015;12(1):10–17. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.173
13. Gomez D., Owens G.K. Smooth muscle cell phenotypic switching in atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 2012;95(2):156–164. DOI: 10.1093/cvr/cvs115
14. Allahverdian S., Chehroudi A.C., McManus B.M. et al. Contribution of intimal smooth muscle cells to cholesterol accumulation and macrophage-like cells in human atherosclerosis. *Circulation* 2014;129(15):1551–1559. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005015
15. Sukhovshin R.A., Toledano Furman N.E. et al. Local inhibition of macrophage and smooth muscle cell proliferation to suppress plaque progression. *Methodist DeBakey Cardiovasc J* 2016;12(3):141–145. DOI: 10.14797/mdcj-12-3-141
16. Todorov S.S. Smooth muscle cells in cardiovascular pathology. *Rossiisky kardiologicheskiy zhurnal* 2009;5(79):91–94. Russian (Тодоров С.С. Гладкие миоциты в патологии сердечно-сосудистой системы. Российский кардиологический журнал 2009;5(79):91–94.)
17. Klimov A.N., Nikulcheva N.G. Exchange of lipids and lipoproteins and its violation. *A Practical Guide*. Moscow.1999. Russian (Климов А.Н., Никольчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеинов и его нарушения. Практическое руководство. М., 1999).
18. Nagornev V.A. Pathogenesis of atherosclerosis. Moscow, 2006. 240p. Russian (Нагорнев В.А. Патогенез атеросклероза. М., 2006, 240 с).

Поступила 01.03.17 (Received 01.03.17)

Максимов С. А., Цыганкова Д. П.

ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

ПОПУЛЯЦИОННЫЙ РИСК РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОБЪЕМОВ ПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ НАСЕЛЕНИЕМ (ИССЛЕДОВАНИЕ ЭССЕ-РФ В КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ)

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, алкоголь, популяционный риск.

Ссылка для цитирования: Максимов С. А., Цыганкова Д. П. Популяционный риск развития ишемической болезни сердца в зависимости от объемов потребления алкоголя населением (исследование ЭССЕ-РФ в Кемеровской области). *Кардиология*. 2019;59(1):62–68.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Установить связь распространенности факторов риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и обусловленного ими популяционного риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) с потреблением алкоголя в Сибирском регионе (Кемеровская область). **Материалы и методы.** Работа выполнена в рамках многоцентрового эпидемиологического исследования «Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ) в Кемеровской области в 2013 г. В конечном виде объем выборки составил 1628 человек в возрасте 25–64 лет. Анализировались данные о частоте, объеме и типу потребляемых алкогольных напитков респондентами, а также о наличии у них ряда ФР развития ССЗ и ИБС. При оценке потребления алкоголя по оригинальной методике проводился расчет объема употребляемого алкоголя за год с последующим распределением по категориям: не употребляет алкоголь, умеренное, среднее и выраженное употребление. Расчет популяционного риска развития ИБС проводился по авторской методике, учитывающей распространенность ФР и их вклад в развитие ИБС. **Результаты.** По ряду ФР получены статистически значимые различия ($p < 0,05$) по распространенности у непьющих по сравнению с употребляющими алкоголь в разной степени. У мужчин отмечаются различия по низкой физической активности, гипертриглицеридемии, избыточной массы тела, уровню образования, у женщин – по тревоге, низкой физической активности, гипертриглицеридемии, уровню образования, курению. У непьющих мужчин дополнительный к популяционному риск развития ИБС, связанный с ФР, незначительно снижен (–1,1%). В группах умеренно, средне и чрезмерно употребляющих алкоголь мужчин риск развития ИБС выше популяционного на 2,2; 0,7 и 6,5% соответственно. У непьющих женщин высокая нагрузка ФР, что обуславливает высокий дополнительный к популяционному риск развития ИБС (4,5%). У умеренно и средне употребляющих алкоголь женщин риск развития ИБС снижается на 2,5 и 1,9% соответственно от популяционного. Злоупотребление алкоголем у женщин обуславливает существенный рост нагрузки ФР и, соответственно, высокий дополнительный к популяционному риск развития ИБС (18,7%). **Заключение.** Преимущественно линейный характер изменения распространенности ФР у мужчин и J-образный у женщин в зависимости от объемов потребления алкоголя обусловил аналогичные тенденции популяционного риска развития ИБС. Для мужчин характерна близкая к линейной зависимость дополнительного риска развития ИБС к популяционному с незначительной вариативностью у непьющих, умеренно и средне употребляющих алкоголь и существенным ростом у злоупотребляющих алкоголем. У женщин отмечается J-образная связь: в крайних категориях (непьющие и злоупотребляющие алкоголем) риск развития ИБС выше популяционного, в средних категориях (умеренно и средне употребляющие алкоголь) – ниже популяционного.

Maksimov S. A., Cygankova D. P.

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

POPULATION RISK OF ISCHEMIC HEART DISEASE DEPENDING ON THE VOLUME OF ALCOHOL CONSUMPTION BY THE POPULATION (ЭССЕ-РФ STUDY IN THE KEMEROVO REGION)

Keywords: ischemic heart disease; cardiovascular risk factors; alcohol; population risk.

For citation: Maksimov S. A., Cygankova D. P. Population Risk of Ischemic Heart Disease Depending on the Volume of Alcohol Consumption by the Population (ЭССЕ-РФ Study in the Kemerovo Region). *Kardiologiia*. 2019;59(1):62–68.

SUMMARY

Purpose: to assess relationship between the prevalence of cardiovascular risk factors and associated population risk of ischemic heart disease (IHD) alcohol consumption in the Siberian region (Kemerovo Region). *Materials and methods.* This work was carried out within the framework of a multicenter epidemiological study “Epidemiology of CardioVascular Diseases in the regions of the Russian Federation” (ЭССЕ-РФ in the Kemerovo region) in 2013. In the final form, the sample size was 1628 individuals aged 25–64 years. We analyzed data on frequency, volume, and type of consumed alcoholic beverages, as well as on the presence of a number of risk factors of cardiovascular diseases and IHD. Alcohol consumption was estimated by the original method, volume of alcohol consumed in a year was categorized as absent (non-drinkers), moderate, medium, and strong. The calculation of the population risk of IHD was carried out according to the author’s methodology, taking into account the prevalence of risk factors and their contribution to the development of IHD. *Results.* Prevalence of several risk factors among non-drinkers was significantly different ($p < 0.05$) compared with drinkers with varying degrees of alcohol consumption. In men, there were differences in low physical activity, hypertriglyceridemia, excess weight, education, in women – in anxiety, low physical activity, hypertriglyceridemia, educational qualifications, smoking. In non-drinking men, the additional risk of IHD associated with risk factors was slightly reduced (–1.1%). In groups of moderate, moderate, and strong alcohol consumption, risk of IHD was higher than the population risk by 2.2%, 0.7% and 6.5%, respectively. In non-drinking women high burden of risk factors accounted for additional risk of IHD (4.5%). In women with moderate and medium alcohol consumption the risk of IHD was 2.5 and 1.9%, respectively, lower compared with population risk. Abuse of alcohol in women caused significant increase in the burden of risk factors and, accordingly, was associated with high additional risk of IHD (18.7%). *Conclusion.* Predominantly linear in men and J-shaped in women relationship between prevalence of risk factors and volume of alcohol consumption accounted for analogous tendencies in population IHD risk. Specific for men is close to linear dependence of additional IHD risk on population IHD risk with insignificant variability in non-drinkers, moderate and medial consumers, and with significant growth in alcohol abusers. Women have a J-shaped relationship: in extreme categories (non-drinkers and alcohol abusers), the risk of IHD is higher than the population risk, while in the middle categories (moderate and medial consumers) it is lower than the population risk.

Употребление алкоголя – неоднозначное явление в плане его влияния на состояние здоровья человека. Злоупотребление спиртными напитками помимо социальных последствий (увеличения преступности и асоциального поведения, увеличение числа несчастных случаев и промышленно-бытового и транспортного травматизма) определенно рассматривается как негативное явление увеличения распространенности факторов риска (ФР), генетических отклонений, заболеваемости и смертности [1, 2]. В отношении сердечно-сосудистой системы Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) приводит данные, что злоупотребление алкоголем является причиной смерти в результате 11% геморрагических инсультов, 8% артериальной гипертензии (АГ), 7% ишемической болезни сердца (ИБС), 4% ишемических инсультов [3]. Многочисленные исследования свидетельствуют о негативном влиянии злоупотребления алкоголем на ряд сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – ИБС, инсульт, сердечная недостаточность, и факторов риска (ФР) развития ССЗ (повышенная масса тела, артериальное давление – АД, липидный состав крови и др.) [2, 4, 5]. В то же время не меньшее количество исследований в той или иной мере свидетельствует о выраженном, протективном для сердечно-сосудистой системы эффекте умеренного употребления алкоголя [2, 6, 7].

Связь между уровнями употребления алкоголя и сердечно-сосудистым здоровьем зачастую опосредуется U- или J-образной зависимостью с вариациями по половозрастным и национальным особенностям [2]. Наиболее доказательные связи протективного влияния умеренного употребления алкоголя получены в странах средиземно-

морского региона [2], где алкоголь является составной частью широко известной в качестве здорового типа питания «средиземноморской» диеты [8]. В то же время существенным фактором, влияющим на связь между употреблением алкоголя и состоянием здоровья, признается модель его употребления. В частности, усугублению вреда здоровью способствуют модели употребления до состояния опьянения и систематическое употребление больших количеств спиртного в сжатые сроки [1]. Поэтому в странах, где объемы или структура потребления иная, например, в Северной и Восточной Европе, и странах бывшего СССР, ситуация может отличаться [9].

Цель исследования – установить связь распространенности ФР развития ССЗ и обусловленного ими популяционного риска развития ИБС с потреблением алкоголя в Сибирском регионе (Кемеровская область).

Материалы и методы

Работа выполнена в рамках многоцентрового эпидемиологического исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ) в Кемеровской области в 2013 г. [10]. В конечном виде объем случайной выборки составил 1628 человек (отклик 81,4% от 2000 приглашенных на обследование) в возрасте 25–64 лет, в их числе 700 мужчин и 928 женщин.

В соответствии с протоколом исследования с помощью интервьюирования получены данные по частоте, объему и типу потребляемых алкогольных напитков респондентами, а также о наличии у них ряда ФР развития ССЗ и ИБС. Рассматривались следующие ФР: повы-

шенный уровень тревоги, низкая физическая активность (НФА), курение, избыточная масса тела, сахарный диабет (со слов респондентов), АГ, гипертриглицеридемия (ГТГ), высокий уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), гипергликемия, начальный или средний уровень образования, возраст, пол.

По статусу курения респондентов разделяли на «курящих» и «некурящих». К курящим относили респондентов, выкуривающих 1 сигарету и более в сутки, а также отказавшихся от курения менее года назад.

Под НФА, со слов респондента, подразумевали сочетание низкой физической нагрузки на работе («в основном сижу») и менее получаса хождения пешком в свободное от работы время.

При оценке объемов потребления алкоголя ориентировались на предложенную ВОЗ ориентировочную допустимую дозу алкоголя в 30 мл (24г) чистого этилового спирта в день для мужчин и 20 мл (16г) – для женщин [11]. По оригинальной методике проводили расчет объема употребляемого алкоголя за год, пересчет полученного объема в единицы допустимой дозы этанола (24г в день) с последующим распределением по категориям: не употребляет алкоголь, умеренное (менее 24г в день), среднее (от 24 до 72г в день) и выраженное (более 72г в день) употребление [12].

Для оценки уровня тревоги использовали валидизированную в России госпитальную шкалу тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS). По полученным порядковым рядам рассчитывали 75-й перцентиль (10 баллов), значения выше рассматривали как ФР. Систолическое и диастолическое АД измеряли по стандартной методике. За критерии АГ принимали уровень АД 140/90 мм рт. ст. или более либо меньший уровень на фоне гипотензивной терапии. Антропометрическое исследование включало измерение роста с точностью до 0,5 см, массы тела – с точностью до 0,2 кг с последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ) по формуле: масса тела (кг)/рост² (м). В соответствии с классификацией ВОЗ под избыточной массой тела подразумевали ИМТ 25 кг/м² и более. ГТГ констатировали при концентрации триглицеридов более 1,7 ммоль/л, высокий уровень ХС ЛНП – более 3,0 ммоль/л, гипергликемию натощак – при уровне глюкозы более 5,6 ммоль/л. Наличие ИБС оценивали по сумме 3 эпидемиологических критериев: на основе оценки изменений электрокардиограммы по Миннесотскому коду, опросника Rose (стенокардия напряжения) и инфаркта миокарда в анамнезе.

Расчет популяционного риска развития ИБС проводили по авторской методике [13, 14]. Под популяционным риском подразумевали нагрузку ФР в общей выборке. На первом этапе рассчитывали вклад изучаемых ФР в распространенность ИБС по всей выборке с помощью

логистического регрессионного анализа. В качестве показателя вклада ФР в распространенность ИБС использовали значения коэффициента В, затем в группах с различным объемом потребления алкоголя рассчитывали нагрузку ФР развития ИБС как сумму произведений распространенности ФР с их вкладом в риск развития ИБС. Далее с помощью линейного регрессионного анализа определяли ассоциацию частоты развития ИБС со значением нагрузки ФР в половозрастных группах. По коэффициенту В (составил 0,4134) проведен перевод разницы нагрузок ФР в группах различного объема потребления алкоголя с уровнем по всей выборке в значения дополнительного риска развития ИБС к популяционному. Таким образом, под дополнительным к популяционному риском развития ИБС подразумевали, на сколько процентов может измениться (увеличиваться или снижаться) распространенность ИБС из-за соответствующей распространенности ФР в исследуемых группах по сравнению с общей выборкой.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программы Statistica 6.1 (лицензия №АХХR003E608729FAN10 от 31.03.2010). Различия распространенности ФР развития ИБС оценивали с помощью критерия χ^2 . При этом для устранения влияния различий возрастной структуры в группах проводили прямую стандартизацию на возраст, за стандарт принимали группу не употребляющих алкоголь. Критический уровень статистической значимости равен 0,05; при $0,1 > p > 0,05$ учитывали тенденцию к статистической значимости.

Результаты

По всем исследуемым ФР получены прямые ассоциации с частотой развития ИБС, коэффициент В составляет от 0,051 до 0,401 (табл. 1). При оценке вклада ФР в частоту развития ИБС выявлено статистически значимое влияние курения ($p=0,025$), избыточной массы тела ($p=0,025$), ГТГ ($p=0,026$), возраста ($p=0,0001$) и пола ($p=0,045$). Влияние возраста и пола учтено в дизайне последующего анализа (раздельный анализ по половым группам, стандартизация на возраст), остальные факторы вошли в расчет дополнительного риска развития ИБС (обусловленного ее ФР). У мужчин, употребляющих алкоголь, по сравнению с непьющими, получены следующие статистически значимые

Таблица 1. Вклад ФР развития ССЗ в частоту развития ИБС по данным логистического регрессионного анализа

Показатель	Коэффициент В	Р
Тревога	0,289	0,10
НФА	0,069	0,70
Курение	0,384	0,025
Избыточная масса тела	0,384	0,025
Сахарный диабет	0,198	0,22
АГ	0,087	0,58
ГТГ	0,401	0,026
Повышенный уровень ХС ЛНП	0,102	0,64
Гипергликемия	0,051	0,80
Начальное или среднее образование	0,285	0,078
Возраст, годы	0,052	0,0001
Мужской пол	0,337	0,045

Здесь и в табл. 2, 3: ФР – факторы риска; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ИБС – ишемическая болезнь сердца; НФА – низкая физическая активность; АГ – артериальная гипертензия; ГТГ – гипертриглицеридемия; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

различия по распространенности ФР развития ИБС (табл. 2). Распространенность НФА среди умеренно употребляющих алкоголь достигает 23,7% (p=0,0054),

при среднем употреблении – 27,2% (p=0,0005), при выраженном – 26,4% (p=0,0009), что было выше, чем среди непьющих – 9,9%. Аналогично выше, по сравнению с непьющими (9,9%), распространенность ГТГ среди умеренно употребляющих алкоголь – 26,1% (p=0,0016), средне – 22,9% (p=0,0058), выражено – 30% (p=0,0001). По сравнению с непьющими у мужчин, выражено употребляющих алкоголь, выше распространенность избыточной массы тела (23,8 и 36,4% соответственно; p=0,026) и гипергликемии (13,9 и 30,2% соответственно; p=0,0020). Напротив, по сравнению с непьющими (72,3%) было меньше число лиц с начальным и средним образованием: среди умеренно употребляющих алкоголь – 61,9% (p=0,085), средне – 55,2% (p=0,0037), выражено употребляющих – 60,8% (p=0,047). Различий распространенности ИБС в зависимости от объемов потребления алкоголя не выявлено.

Женщины, умеренно употребляющие алкоголь, по сравнению с непьющими (табл. 3) характеризовались меньшей распространенностью тревоги (28,9 и 38% соответственно; p=0,046), курения (12,1 и 17,8%;

Таблица 2. Распространенность ФР развития ССЗ и ИБС в зависимости от объемов потребления алкоголя (мужчины)

Показатель	Всего, %	Не употребляют (n=101)	Употребляют					
			умеренно (n=160)		средне (n=226)		выраженно (n=213)	
			%	р	%	р	%	р
Тревога	12,7	16,8	12	0,27	13,8	0,48	10,5	0,12
НФА	23,8	9,9	23,7	0,0054	27,2	0,0005	26,4	0,0009
Курение	45,7	45,5	43,6	0,76	39,6	0,32	49,3	0,53
Избыточная масса тела	29,7	23,8	30,3	0,25	28,3	0,40	36,4	0,026
Сахарный диабет	3,7	5	5,1	0,97	2,4	0,22	7,6	0,39
АГ	51,7	51,5	50,8	0,91	52,5	0,87	59,5	0,18
ГТГ	22,7	9,9	26,1	0,0016	22,9	0,0058	30	0,0001
Высокий уровень ХС ЛНП	66,5	61,4	66,2	0,43	68,6	0,20	68,1	0,24
Гипергликемия	18,5	13,9	19,9	0,22	19,9	0,19	30,2	0,0020
Начальное и среднее образование	60,6	72,3	61,9	0,085	55,2	0,0037	60,8	0,047
ИБС	13,5	16,8	15,3	0,75	16,4	0,93	14,7	0,63

Таблица 3. Распространенность ФР развития ССЗ и ИБС в зависимости от объемов потребления алкоголя (женщины)

Показатель	Всего, %	Не употребляют (n=129)	Употребляют					
			умеренно (n=502)		средне (n=236)		выраженно (n=61)	
			%	р	%	р	%	р
Тревога	29,7	38	28,9	0,046	28,1	0,053	46,7	0,26
НФА	27,4	12,5	25	0,0025	35,2	0,0001	30,3	0,0034
Курение	19,0	17,8	12,1	0,089	22,8	0,26	53,7	0,0001
Избыточная масса тела	39,3	45	41,2	0,44	39,7	0,33	36,6	0,28
Сахарный диабет	4	4	4,7	0,73	4,7	0,38	0,0	0,11
АГ	37,2	39,5	40,5	0,84	35,4	0,44	42,9	0,66
ГТГ	18,5	26,8	17,2	0,014	14,7	0,0051	53,9	0,0003
Высокий уровень ХС ЛНП	65,5	69,3	66,4	0,53	69,7	0,94	75,0	0,42
Гипергликемия	16,2	20,5	17,5	0,43	17,5	0,48	11,3	0,12
Начальное и среднее образование	60,9	69,8	60,6	0,055	54,2	0,0039	67,8	0,78
ИБС	19,2	27,1	19,5	0,059	18,6	0,060	17,8	0,16

$p=0,089$), ГТГ (17,2 и 26,8%; $p=0,014$), наличием начального и среднего образования (60,6 и 69,8% соответственно; тенденция к статистической значимости, $p=0,072$), но большей распространенностью НФА (25 и 12,5% соответственно; $p=0,0025$). Схожие закономерности наблюдались у женщин, средне употребляющих алкоголь: ниже распространенность тревоги (28,1%; $p=0,052$), ГТГ (14,7%; $p=0,0051$), доля лиц с начальным и средним образованием (54,2%; $p=0,0039$), однако выше распространенность НФА (35,2%; $p=0,001$). У женщин, выражено употребляющих алкоголь, отмечалась высокая распространенность НФА (30,3%; $p=0,0034$), курения (53,7%; $p=0,0001$) и ГТГ (53,9%; $p=0,0003$). По сравнению с непьющими среди женщин, умеренно (19,5%; $p=0,059$) и средне употребляющих алкоголь (18,6%; $p=0,060$), распространенность ИБС ниже.

Нагрузка ФР в целом по всей выборке составила 71,1, что расценивалось как значение популяционного риска развития ИБС, обусловленного этими факторами. В исследуемых группах значения нагрузки ФР существенно различаются. У мужчин данный показатель составляет: у непьющих – 69,2, у употребляющих алкоголь умеренно – 74,8, средне – 69,9, выражено – 82,3. Среди женщин: у непьющих – 78,9, у употребляющих алкоголь умеренно – 66,8, средне – 67,9, выражено – 103,2.

Перевод нагрузки в дополнительный к популяционному риск развития ИБС показал, что у непьющих мужчин относительно низкая нагрузка ФР обуславливает незначительное (на 1,1%) снижение популяционного риска развития ИБС (см. рисунок 1). В группах мужчин, умеренно и средне употребляющих алкоголь, риск развития ИБС выше популяционного на 2,2 и 0,7% соответственно. Злоупотребление алкоголем у муж-

чин ассоциируется со значительным ростом нагрузки ФР и, соответственно, увеличением риска развития ИБС на 6,5% от популяционного. Полученные закономерности практически одинаково аппроксимируются линейным ($R^2=0,71$) и полиномиальным ($R^2=0,77$) трендами, что свидетельствует о тенденции, близкой к линейной.

У непьющих женщин выявлена высокая нагрузка ФР, что обуславливает высокий дополнительный риск развития ИБС (на 4,5% от популяционного). У умеренно и средне употребляющих алкоголь женщин риск развития ИБС снижается соответственно на 2,5 и 1,9% от популяционного. Злоупотребление алкоголем у женщин обуславливает существенный рост нагрузки ФР и, соответственно, высокий дополнительный к популяционному риск развития ИБС (18,7%). Полученные закономерности практически полностью аппроксимируются полиномиальным ($R^2=0,97$) и линейным ($R^2=0,32$) трендами, что свидетельствует о J-образной зависимости.

Обсуждение

Необходимо отметить ряд ограничений проведенного исследования. В первую очередь, это вероятность занижения показателей потребления алкоголя респондентами, что возможно при анкетных опросах, вследствие отрицательного отношения к пьянству [15]. Кроме того, выборка может быть «смещена» вследствие отсутствия учета данных по «беспробудно» пьющим индивидуумам, которые недостаточно представлены в выборке или отказались от участия в опросе. В целом же по сравнению с другими сопоставимыми источниками информации анкетные опросы предоставляют сопоставимые средние значения потребления и частоты потребления алкоголя [16].

Полученные в исследовании закономерности частично соответствуют аналогичным данным зарубежной и отечественной литературы. Увеличение частоты развития ожирения среди лиц, злоупотребляющих алкоголем, характерно только для мужчин. Данные литературы свидетельствуют о противоречивости результатов эпидемиологических исследований, в которых показаны как протективное, так и потенцирующее действие потребления алкоголя на избыточную массу тела [2]. Описываемые в литературе U-образные зависимости гипергликемии от объемов потребления алкоголя не подтвердились [2]. Лишь у мужчин, злоупотребляющих алкоголем, выявлена более высокая частота гипергликемии по сравнению с непьющими.

Данные литературы о связи потребления алкоголя и физической активности довольно противоречивы [17, 18]. Вероятно, это объясняется тем, что характер взаимосвязи между уровнем физической активности

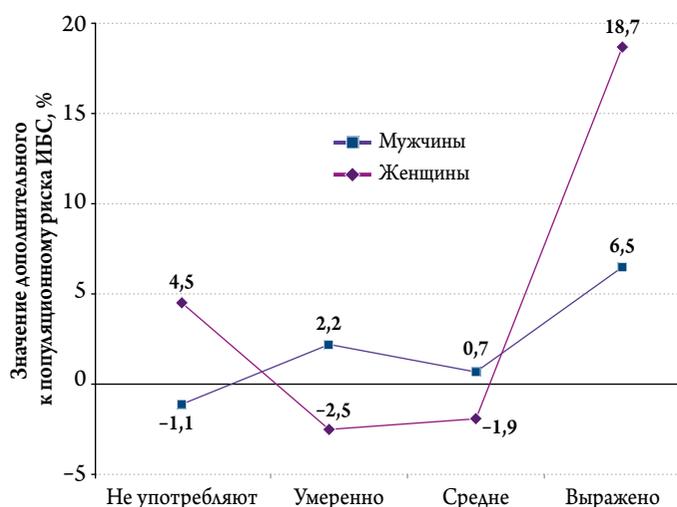


Рис. 1. Дополнительный к популяционному риск развития ИБС, обусловленный ФР.

ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФР – факторы риска.

и употреблением алкоголя может значительно зависеть от конкретных социально-демографических характеристик исследуемых популяций (пол, возраст, социальная группа) [19], что и выявилось в настоящем исследовании. Описываемые в литературе связи уровня образования с потреблением алкоголя [20] в проведенном исследовании не подтвердились.

По распространенности ряда ФР развития ССЗ описываются U- или J-образные связи [2, 6, 7], что получило подтверждение и в настоящем исследовании у женщин (тревога, ГТГ). В то же время для мужчин характерны более линейная зависимость ГТГ от объемов потребления алкоголя и отсутствие зависимости по тревоге.

Кроме того, обращает внимание, что основные рассмотренные ФР входят в состав метаболического синдрома, для которого доказаны кардиопротективные эффекты малых доз употребления алкоголя [21], но злоупотребление, как известно, повышает уровни АД, триглицеридов и массу тела [22].

Расчет популяционного риска позволил комплексно оценить «бремя» ФР развития ИБС на фоне потребления алкоголя. Преимущественно линейный характер изменения распространенности ФР у мужчин и J-образный – у женщин в зависимости от объемов потребления алкоголя обусловил тенденции дополнительного риска развития ИБС к популяционному. При линейной зависимости дополнительного риска развития ИБС к популяционному у мужчин его значения у непьющих, умеренно и средне употребляющих алкоголь варьируют незначительно – от –1,1 до 2,2%. Только в группе мужчин, злоупотребляющих алкоголем, дополнительный риск существенно возрастает до 6,5%.

У женщин различия риска развития ИБС в зависимости от объемов потребления алкоголя более выраженные. В крайних категориях (непьющие и злоупотребляющие алкоголем) дополнительный к популяционному риск развития ИБС достигает 4,5 и 18,7% соответственно.

но, в средних категориях (умеренно и средне употребляющие алкоголь) – ниже популяционного на 2,5 и 1,9% соответственно.

Полученные результаты соответствуют ряду исследований по отдельным ФР развития ИБС. Так, линейные (или близкие к ним) зависимости от объемов потребления алкоголя у мужчин наряду с J- или U-образными зависимостями у женщин описываются по АГ [4, 23], уровням ХС ЛНП (у женщин старше 50 лет) [24] и триглицеридов [25]. Однако большинство исследований свидетельствует об отсутствии гендерных различий по влиянию объемов употребления алкоголя на распространенность отдельных ФР развития ИБС.

Выводы

1. У населения Сибирского региона (Кемеровская область) распространенность факторов риска развития ишемической болезни сердца (тревога, низкая физическая активность, курение, гипертриглицеридемия, избыточная масса тела, гипергликемия, низкий уровень образования) различная в зависимости от объемов потребления алкоголя. У мужчин характер большинства связей линейный, у женщин – как линейный, так и J-образный.
2. Для мужчин характерна близкая к линейной зависимость дополнительного риска развития ишемической болезни сердца к популяционному с незначительной вариативностью у непьющих, умеренно и средне употребляющих алкоголь (от –1,1 до 2,2%) и существенным ростом (до 6,5%) у злоупотребляющих алкоголем.
3. У женщин отмечается J-образная зависимость дополнительного риска ишемической болезни сердца к популяционному от объемов потребления алкоголя. В крайних категориях (непьющие и злоупотребляющие алкоголем) риск развития ишемической болезни сердца выше популяционного на 4,5 и 18,7%, в средних категориях (умеренно и средне употребляющие алкоголь) – ниже популяционного на 2,5 и 1,9% соответственно.

Information about the author:

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

Cyganokva Daria P. – PhD.

E-mail: darjapavlovna2014@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rum R. Vliyanie potrebleniya alkogolya na zaboлеваemost'. Narkologiya 2006;4:13–16. Russian (Рум Р. Влияние потребления алкоголя на заболеваемость. Наркология 2006;4:13–16).
2. Pogosova N.V., Sokolova O.Yu., Koltunov I.E. Alcohol, cardiovascular disease and physical health. Kardiologiya 2012;5:62–68. Russian (Погосова Н.В., Соколова О.Ю., Колтунов И.Е. Алкоголь, сердечно-сосудистые заболевания и соматическое здоровье. Кардиология 2012;5:62–68).
3. Global status report on alcohol and health 2014. – Geneva: World Health Organization, 2014. – 86 p.
4. Briasoulis A., Agarwal V., Messerli F.H. Alcohol consumption and the risk of hypertension in men and women: a systematic review and meta-analysis. J Clin Hypertens (Greenwich) 2012;14(11):792–798.
5. Wakabayashi I. Inverse association between triglycerides-to-HDL-cholesterol ratio and alcohol drinking in middle-aged Japanese men. J Stud Alcohol Drugs 2012;73(6):998–1004.

6. Gémes K., Janszky I., Laugsand L.E. et al. Alcohol consumption is associated with a lower incidence of acute myocardial infarction: results from a large prospective population-based study in Norway. *J Intern Med* 2016;279(4):365–375. DOI: 10.1111/joim.12428.
7. Ronksley P.E., Brien S.E., Turner B.J. et al. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011;342:d671. DOI: 10.1136/bmj.d671.
8. Shamsheva D.S., Bogdanov A.R. Cardioprotective effects of Mediterranean diet. *Kreativnaya kardiologiya* 2014;1(1):57–63. Russian (Шамшева Д.С., Богданов А.Р. Кардиопротективные эффекты средиземноморской диеты. *Креативная кардиология* 2014;1:57–63).
9. Leon D.A., Shkolnikov V.M., McKee M. et al. Alcohol increases circulatory disease mortality in Russia: acute and chronic effects or misattribution of cause? *Int J Epidemiol* 2010;39:1279–1290.
10. Boitsov S.A., Chazov E.I., Shlyakhto E.V., Shalnova S.A., Konradi A.O., Karpov Yu.A. et al. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study *Preventive Medicine*. 2013;6:25–34. Russian (Бойцов С.А., Чазов Е.И., Шляхто Е.В. Шальнова С. А., Конради А. О., Карпов Ю.А. и др. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. *Профилактическая медицина* 2013;6:25–34).
11. International guide for monitoring alcohol consumption and related harm. – Geneva: Department of Mental Health and Substance Dependence Noncommunicable Diseases and Mental Health Cluster World Health Organization, 2000. – 193 с.
12. Maksimov S.A., Danil'chenko Ya.V., Tabakaev M.V. Polo-age and socio-economic characteristics of alcohol use. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii* 2017;3:148–154. Russian (Максимов С.А., Данильченко Я.В., Табакаев М.В. Половозрастные и социально-экономические особенности употребления алкоголя. *Здравоохранение Российской Федерации* 2017;3:148–154).
13. Maksimov S.A., Skripchenko A.E., Artamonova G.V. Integral assessment of work-related arterial hypertension risk factors. *Russian Journal of Cardiology* 2015;120(4):38–42. Russian (Максимов С.А., Скрипченко А.Е., Артамонова Г.В. Интегральная оценка факторов риска профессиональной обусловленности артериальной гипертензии. *Российский кардиологический журнал* 2015;120(4):38–42).
14. Maksimov S.A., Indukaeva E.V., Artamonova G.V. Integral assessment of coronary heart disease risk in the epidemiological studies (ESSE-RF in the Kemerovo Region). *Communication 1: Age and sex determinants. Preventive Medicine* 2015;6:34–39. Russian (Максимов С.А., Индукаева Е.В., Артамонова Г.В. Интегральная оценка риска ишемической болезни сердца в эпидемиологических исследованиях (ЭССЕ-РФ в Кемеровской области). Сообщение I: возрастно-половые детерминанты. *Профилактическая медицина* 2015;6:34–39).
15. Nemtsov A. Alcohol consumption level in Russia: a viewpoint on monitoring health conditions in the Russian Federation. *Addiction* 2003; 98: 369–380.
16. Andrienko Yu.V. Estimation of individual demand for alcohol/ Andrienko Yu.V., Nemtsov A.V. *Economics Education and Research Consortium, Working Paper Series* 2005;05/10: Moscow: EERC:45 p.
17. Kopp M., Burtscher M., Kopp-Wiffling P. et al. Is there a link between physical activity and alcohol use? *Subst Use Misuse* 2015;50(5):546–551.
18. Leasure J.L., Neighbors C. Impulsivity moderates the association between physical activity and alcohol consumption. *Alcohol* 2014;48(4):361–366.
19. Lisha N.E., Martens M., Leventhal A.M. Age and gender as moderators of the relationship between physical activity and alcohol use. *Addict Behav* 2011;36(9):933–936.
20. Perlman F.J.A. Drinking in transition: trends in alcohol consumption in Russia 1994—2004. *BMC Public Health* 2010;10:691.
21. Kojima S., Ito H., Takashimizu S. et al. The influence of drinking based on data from health check-up. *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi* 2015;50(3):144–157.
22. Stoutenberg M., Lee D.C., Sui X.M. et al. Prospective study of alcohol consumption and the incidence of the metabolic syndrome in US men. *Br J Nutr* 2013;110:901–910.
23. Sesso H.D., Cook N.R., Buring J.E. et al. Alcohol consumption and the risk of hypertension in women and men. *Hypertension* 2008;51:1080–1087.
24. Whitfield J.B., Heath A.C., Madden P. et al. Metabolic and biochemical effects of low-to-moderate alcohol consumption. *Alcohol Clin Exp Res* 2013;37(4):575–586.
25. Tolstrup J.S., Gronbaek M., Nordestgaard G. Alcohol intake, myocardial infarction, biochemical risk factors, and alcohol dehydrogenase genotypes. *Circulation: Cardiovascular Genetics* 2009;2:507–514.

Поступила 12.01.18 (Received 12.01.18)

Чомахидзе П. Ш., Мозжухина Н. В., Полтавская М. Г., Седов В. П., Сыркин А. Л.
ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет), Москва, Россия

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ДЛЯ ОЦЕНКИ КАРДИАЛЬНОГО РИСКА У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕ 65 ЛЕТ ИЛИ С НАЛИЧИЕМ КАРДИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ ПЛАНОВЫХ АБДОМИНАЛЬНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ

Ключевые слова: операция, осложнение, инфаркт миокарда, диагностика, риск.

Ссылка для цитирования: Чомахидзе П. Ш., Мозжухина Н. В., Полтавская М. Г., Седов В. П., Сыркин А. Л. Применение методов функциональной диагностики для оценки кардиального риска у пациентов старше 65 лет или с наличием кардиальной патологии при плановых абдоминальных хирургических вмешательствах. *Кардиология*. 2019;59(1):69–78.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка значения результатов применения кардиологических функциональных методов обследования для стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при плановых абдоминальных хирургических вмешательствах у пациентов старше 65 лет или с наличием кардиальной патологии. **Материалы и методы.** В исследование были включены 179 пациентов старше 65 лет или с заболеванием сердца в анамнезе, которым выполнялось плановое абдоминальное хирургическое вмешательство. Медиана возраста составила 70 лет. Во время операции и в течение 30 дней после нее регистрировались кардиальные осложнения: тяжелые (инфаркт миокарда, инсульт, смерть от сердечно-сосудистого заболевания), прочие (приступы стенокардии напряжения, ишемическая динамика сегмента ST на электрокардиограмме – ЭКГ-покоя, пароксизмы фибрилляции/трепетания предсердий). Всем пациентам выполняли базовое обследование – осмотр, анамнез, ЭКГ, анализ крови, оценка функции внешнего дыхания, мониторинг ЭКГ. Дополнительно выполняли эхокардиографию (ЭхоКГ) и эргоспирометрию (ЭСМ). **Результаты.** У 30 (16,8%) больных выявлены различные ССО: 6 (3,4%) фатальных инфарктов миокарда, 2 (1,1%) фатальных инсульта; 3 (1,7%) случая внезапной сердечной смерти, у 4 (2,2%) пациентов зарегистрированы приступы стенокардии, у 7 (3,9%) – динамика ЭКГ ишемического характера, у 11 (6,1%) развились эпизоды фибрилляции или трепетания предсердий. С развитием ССО ассоциировались наличие хронической обструктивной болезни легких, вмешательство на толстой кишке, уровень гемоглобина крови <100 г/л, креатинин сыворотки >103 мкмоль/л, наличие любых патологических изменений ЭКГ покоя; по данным ЭхоКГ – VTI (интеграл линейной скорости) в выносящем тракте левого желудочка (ЛЖ) <21,5 см, объем левого предсердия >57 мл, глобальная деформация миокарда ЛЖ менее 18%, прирост частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 1-й минуте нагрузочного теста >27%, пиковое потребление кислорода при ЭСМ <15,8 мл/кг/мин. Оптимальный план предоперационного обследования у мужчин заключается в выполнении базовой модели, а для женщин целесообразно совмещать базовое обследование с выполнением ЭСМ или с оценкой степени деформации миокарда по методике speckle-tracking при ЭхоКГ. **Заключение.** Риск развития периоперационных ССО при плановых абдоминальных операциях у пациентов старше 65 лет или с заболеванием сердца в анамнезе относительно высок – 16,8%. При оценке риска, связанного с операцией, целесообразно дополнительно проводить ЭхоКГ с оценкой VTI в выносящем тракте ЛЖ и показателей деформации миокарда, а также ЭСМ с определением прироста ЧСС на 1-й минуте теста и пикового потребления кислорода.

Chomakhidze P. Sh., Mozzhuhina N. V., Poltavskaya M. G., Sedov V. P., Syrkin A. L.
Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

FUNCTIONAL DIAGNOSTIC METHODS IN CARDIAC PROGNOSIS IN MAJOR ABDOMINAL SURGERY IN PATIENTS WITH HEART DISEASE OR OVER 65 YEARS OLD

Keywords: operation; complication; myocardial infarction; diagnostics; risk.

For citation: Chomakhidze P. Sh., Mozzhukhina N. V., Poltavskaya M. G., Sedov V. P., Syrkin A. L. *Functional Diagnostic Methods In Cardiac Prognosis In Major Abdominal Surgery In Patients With Heart Disease or Over 65 years old. Kardiologiia*. 2019;59(1):69–78.

SUMMARY

Purpose of the study. Evaluation of the value of the results of the use of cardiac functional examination methods for the stratification of the risk of developing cardiovascular complications in planned abdominal surgical interventions in patients over 65 years of age or with cardiac pathology. **Materials and methods.** The study included 179 patients over 65 years of age or with a history of heart dis-

ease who underwent elective abdominal surgery. The median age was 70 years. During the operation and for 30 days after it, cardiac complications were recorded: severe (myocardial infarction, stroke, death from cardiovascular disease), others (strokes of exertional angina, ischemic dynamics of the ST segment on the electrocardiogram – ECG – rest, paroxysmal fibrillation/flutter atrial). All patients underwent basic examination – examination, anamnesis, ECG, blood test, assessment of respiratory function, ECG monitoring. Additionally, echocardiography (EchoCG) and ergospirometry (ESM) were performed. *Results.* In 30 (16.8%) patients, various MTRs were detected: 6 (3.4%) of fatal myocardial infarctions, 2 (1.1%) of fatal strokes; 3 (1.7%) cases of sudden cardiac death, angina attacks were recorded in 4 (2.2%) patients, 7 (3.9%) had ischemic ECG dynamics, 11 (6.1%) had fibrillation episodes or atrial flutter. Chronic obstructive pulmonary disease, intervention on the colon, blood hemoglobin level <100 g/l, serum creatinine >103 μmol/l, presence of any pathological changes in the resting ECG were associated with the development of SSO; according to EchoCG – VTI (linear velocity integral) in the outflow tract of the left ventricle (LV) <21.5 cm, volume of the left atrium > 57 ml, global LV myocardial deformity is less than 18%, increase in heart rate (HR) at the 1st minute load test > 27%, peak oxygen consumption at ESM <15.8 ml/kg/min. The optimal plan for preoperative examination in men is to perform a basic model, and for women it is advisable to combine a basic examination with an ESM or an assessment of the degree of myocardial deformity using the speckle-tracking method for EchoCG. *Conclusion.* The risk of perioperative MTS during planned abdominal operations in patients older than 65 years or with a history of heart disease is relatively high – 16.8%. When assessing the risk associated with the operation, it is advisable to additionally conduct echocardiography with VTI assessment in the LV outflow tract and myocardial deformity indicators, as well as ESM with the determination of HR increase in the 1st minute of the test and peak oxygen consumption.

Ежегодно в России и за рубежом проводится более 250 млн полостных и эндоскопических некардиологических хирургических вмешательств. Суммарная частота развития инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и смерти от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при этих операциях составляет 2–3,5%, кардиальная смертность достигает 0,5–1,8% [1, 2].

В настоящее время разработан ряд шкал для оценки риска периоперационных ССО: индексы Lee, Detsky, NSQIP [1–3], которые не являются универсальными, и их применение имеет ряд ограничений. Перечисленные шкалы базируются на данных анамнеза и основных клинико-лабораторных показателях и не учитывают результаты функциональных методов исследования. Вместе с тем функциональное состояние пациента рассматривается в качестве одного из основных предикторов исхода операции [1–5]. Лишь в единичных работах оценивалась прогностическая значимость отдельных параметров электрокардиографии, эхокардиографии (ЭхоКГ), суточного мониторинга электрокардиограммы (ЭКГ), нагрузочных электрокардиографических тестов, эргоспирометрии (ЭСМ), причем в основном – при операциях на крупных сосудах, у пациентов с заведомо высоким риском развития осложнений атеросклероза [4–7]. Исследований, посвященных прогнозированию кардиальных осложнений при других внесердечных вмешательствах, в том числе при абдоминальных операциях, мало. Периоперационный риск развития ССО у таких пациентов требует уточнения.

Среди множества данных ЭКГ G. Landesberg и соавт. (обследовали 405 пациентов, перенесших большие вмешательства на сосудах) показали, что независимыми предикторами периоперационных кардиологических осложнений являются признаки гипертрофии миокарда левого желудочка – ЛЖ (критерии Соколова–Лайона), депрессия сегмента ST >0,5 мм (p<0,001), а также дли-

тельность периоперационных эпизодов ишемии (p=0,02) [8]. M. Biteker и соавт. включили в работу 660 пациентов перед проведением вмешательства на крупных периферических сосудах и показали, что периоперационные ССО достоверно чаще развивались у пациентов с увеличенным интервалом QTc (436,6±31,4 мс; p<0,001) [9].

Из параметров нагрузочного теста перед операцией, по данным ряда исследований, с высоким риском развития периоперационных осложнений ассоциировалась низкая функциональная способность (до 4 METs – метаболический эквивалент потребления кислорода) с прогностической значимостью 82%. Было показано, что риск развития ИМ у таких пациентов увеличивается в 5 раз [1, 10, 11].

В отношении ЭСМ были исследованы лишь единичные показатели: пиковое потребление кислорода (VO_{2 peak}) и анаэробный порог для оценки риска развития ССО при аортокоронарном шунтировании, операциях на магистральных сосудах нижних конечностей и аорте, а также при резекции легких [1, 10, 11]. При различной кардиальной патологии прогностическим значением обладает еще целый ряд параметров: вентиляционный эквивалент по углекислому газу; пиковая частота сердечных сокращений (ЧСС); кислородный пульс; скорость восстановления ЧСС после нагрузки и др. [12]. Их прогностическое значение перед внесердечными операциями не изучалось.

Из многообразия параметров ЭхоКГ L.E. Rohde и соавт. было показано, что наличие систолической дисфункции, гипертрофии миокарда ЛЖ и митральной регургитации II степени ассоциировалось с увеличением риска развития периоперационных ССО (относительный риск – ОР 2,4 при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,3 до 4,5). По результатам логистической регрессии модель с данными ЭхоКГ прогнозировала развитие тяжелых периоперационных ССО точнее, чем модель, содер-

жащая только клинические данные (AUC 0,73 против 0,68; $p < 0,05$) [7]. В ряде работ показано, что оценка фракции выброса (ФВ) при трансторакальной ЭхоКГ обладает низкой чувствительностью (29%) в прогнозировании периоперационных ССО у пациентов с некардиологическими хирургическими вмешательствами [13]. При этом ФВ ЛЖ ниже 30% оказалась независимым предиктором развития периоперационных ССО у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) перед некардиологическим хирургическим вмешательством [13–15].

Целью исследования явилась оценка значения результатов кардиологических функциональных методов обследования для стратификации риска развития ССО при плановых абдоминальных хирургических вмешательствах у пациентов старше 65 лет или с наличием кардиальной патологии.

Материалы и методы

В наблюдательное проспективное нерандомизированное клиническое исследование были включены 179 пациентов старше 65 лет или с наличием кардиальной патологии, госпитализированные в плановом порядке в клинику факультетской хирургии им. Н. Н. Бурденко УКБ № 1 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова для выполнения абдоминального хирургического вмешательства в период с февраля 2011 г. по сентябрь 2013 г. Критериями включения пациентов в исследование являлись возраст старше 65 лет или наличие кардиальной патологии в анамнезе, а также намеченное плановое хирургическое вмешательство на органах брюшной полости.

Всем пациентам, включенным в исследование, проводили базовое обследование:

1. опрос, физическое обследование и лабораторные тесты: общий анализ крови (гемоглобин, гематокрит), биохимический анализ крови (креатинин, электролиты);
2. ЭКГ в покое в 12 общепринятых отведениях, которая считалась патологической при выявлении хотя бы одного из следующих признаков: патологический зубец Q, признаки гипертрофии ЛЖ по критериям Соколова–Лайона, неспецифические изменения сегмента ST и зубца T, удлинение комплекса QRS > 120 мс, QTc > 440 мс для мужчин и > 450 для женщин;
3. исследование функции внешнего дыхания;
4. суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру в двух отведениях.

Кроме базового обследования, дополнительно определяли следующие параметры ЭхоКГ: трансторакальная ЭхоКГ по стандартному протоколу: определение размеров и объемов камер сердца, толщины стенок, ФВ по Simpson; оценка состояния клапанного аппарата, магистральных сосудов; определение признаков легочной гипертензии; интеграл линейной скорости в выно-

сящем тракте ЛЖ (VTI, VTAJ), норма – выше 16 см; показатель глобальной деформации миокарда методом speckle-tracking: изображения были записаны с использованием двухмерной ЭхоКГ, выбрана серая шкала при стабильной эходоступности, изображения записаны в трех проекциях из апикального доступа: четырех-, двух- и трехкамерная (апикальная позиция по длинной оси сердца с выведением ЛЖ, левого предсердия, выносящего тракта ЛЖ и аорты), используя стандартные анатомические ориентиры в каждой плоскости; была выбрана оптимальная частота кадров 40–90 в 1 с. Поверхность эндокарда определялась автоматически, после чего программа рассчитывала степень деформации для каждого сегмента миокарда с получением значения сегментарного и глобального изменения толщины миокарда. Анализировали 17 сегментов ЛЖ с построением картинки «бычий глаз». Нормальным считали показатель глобальной деформации миокарда (Global longitudinal strain – GLS) ниже -19 . Показатель GLS от $-15,9$ до -19 считали пограничным или умеренно сниженным. Показатель GLS более $-15,9$ считали признаком статистически значимо сниженной систолической функции миокарда. Далее в работе используется модуль GLS – положительное значение данной величины [16–19].

Кроме того, при ЭхоКГ подробно анализировали диастолическую функцию миокарда и степень ее снижения. Для этого методом тканевой доплерэхокардиографии (TDI) оценивали скорости раннего (E) и предсердного (A) наполнения ЛЖ, а также скорости движения основания фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу (E') и предсердную фазу (A'). Критерием диастолической дисфункции считали E' TDI ниже 10 см/с на боковой стенке ЛЖ и ниже 8 см/с на межжелудочковой перегородке при индексе объема левого предсердия более 34 мл/м². При определении степени диастолической дисфункции ЛЖ использовали рекомендации Американского общества кардиологов [16].

В дополнение к базовой модели обследования всем пациентам проводили нагрузочный тест на тредмиле с газовым анализом (ЭСМ). При этом оценивали следующие показатели: основной лимитирующий симптом (10-балльная шкала Борга), продолжительность нагрузки, метаболические эквиваленты потребления кислорода, $VO_{2\text{ peak}}$, O_2 -пульс (отношение $VO_2/ЧСС$), потребление кислорода при достижении анаэробного порога, объем вентиляции в 1 мин (VE), вентиляционный резерв ($MVV-VE/MVV \cdot 100\%$), парциальное давление углекислого газа в выдыхаемом воздухе ($Pet\ CO_2$) максимальное и в покое, эффективность вентиляции – вентиляционный эквивалент CO_2 (VE/VCO_2). В формуле расчета вентиляционного резерва MVV – форсированная емкость легких. Кроме того, анализировали все показатели нагрузочного теста –

ЧСС, уровень артериального давления (АД), наличие диастолически значимой динамики ЭКГ [12].

Во время операции оценивали максимальную и минимальную ЧСС, максимальное систолическое АД (САД) и частоту выявления уровня САД выше 160/90 мм рт. ст. и САД <90 мм рт. ст., что требовало коррекции терапии во время операции, а также общий объем кровопотери и инфузии, включая количество единиц эритроцитной массы и свежезамороженной плазмы.

В 1-е сутки после операции регистрировали уровень гемоглобина и электролитов (калий, натрий и кальций), ЭКГ, жалобы пациента, при необходимости – уровень кардиоспецифических ферментов крови, выполняли ЭхоКГ.

В течение послеоперационного периода до конца срока госпитализации, но не менее 30 дней, регистрировали ЭКГ в динамике, проводили контроль самочув-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Параметр	Абс. число	%
Пол, мужчины	107	59,8
Возраст, годы*	70 (62; 74)	
ИМТ ≥ 30 кг/м ²	40	22,5
ССЗ**	153	85,5
ГБ	154	86
ГБ II и III стадии	134	74,8
ИБС	68	38
Инфаркт миокарда	35	19,8
ХСН (I и II ФК)	17	9,6
Нарушение ритма сердца	54	29,9
ФП и ТП, любая форма	18	10,1
Мозговой инсульт или ТИА	12	6,4
СКФ <60 мл/кг/мин	52	29,1
Сахарный диабет 2-го типа**	24	13,4
Наследственность по ССЗ	43	24,1
Курение в настоящее время	38	21,2
Злоупотребление алкоголем	16	9
ХОБЛ**	73	40,8
Кардиотропная терапия	139	77,8
β -Адреноблокаторы	99	55,3
Антитромботические препараты	73	40,4
Ингибиторы АПФ/БРА	43	29,6
Антагонисты кальциевых каналов	8	4,7
Антиаритмические препараты	15	8,4
Диуретики	15	8,4
Стадины	46	25,7

* – данные представлены в виде медиан (25-й процентиль; 75-й процентиль); ** – диагноз установлен по данным медицинской документации. Здесь и в табл. 5, 8: ИМТ – индекс массы тела; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ГБ – гипертоническая болезнь; ФП – фибрилляция предсердий; ТП – трепетание предсердий; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II.

ствия, АД, ЧСС, выполняли дополнительные исследования по показаниям. Конечные точки исследования были разделены на 2 группы – большие ССО (смерть от кардиальной причины, ИМ, инсульт) и малые ССО (приступы стенокардии с характерной динамикой сегмента ST и волны Т на ЭКГ, пароксизмы фибрилляции или трепетания предсердий).

Клинико-демографическая характеристика пациентов перед хирургическим вмешательством представлена в табл. 1, хирургические нозологии – в табл. 2.

Результаты

У 30 (16,8%) пациентов выявлены различные периоперационные ССО, в том числе большие – у 12 (6,7%) (табл. 3). В 11 случаях был зарегистрирован летальный исход. Частота различных ССО в зависимости от вида хирургического вмешательства представлена в табл. 4.

Непосредственно во время операции кардиальных осложнений не было. Большинство из них произошли в течение первых 11 сут послеоперационного периода.

Медиана продолжительности пребывания больных в стационаре составила 18 дней (16–22 дня).

Таблица 2. Хирургическая патология у обследованных больных (n=179)

Наименование	Абс. число	%
Рак желудка	53	29,6
Рак толстой кишки	42	23,5
Желчнокаменная болезнь	24	13,4
Грыжа (паховая, белой линии живота)	23	12,8
Рак пищевода	16	8,9
Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы	7	3,9
Рак поджелудочной железы	10	5,6
Язва двенадцатиперстной кишки или желудка	4	2,2

Таблица 3. Послеоперационные ССО

Большие ССО	Абс. число	%
Смерть от ССЗ:	11	6,1
фатальный ИМ	6	3,4
фатальное ОНМК	2	1,1
внезапная сердечная смерть	3	1,7
Нефатальное ОНМК	1	0,6
Всего	12	6,7

Прочие ССО

Приступы стенокардии напряжения	4	2,2
Динамика сегмента ST ишемического характера	7	3,9
Пароксизмы фибрилляции и трепетания предсердий	11	6,1
Все ССО	30	16,8

Здесь и в табл. 4–10: ССО – сердечно-сосудистые осложнения; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

Таблица 4. Частота ССО в зависимости от вида хирургического вмешательства*

Тип хирургического вмешательства	Число операций	Все ССО	Большие ССО
Субтотальная резекция желудка или гастрэктомия	57	12 (21,5%)	3 (5,3%)
Гемиколэктомия	42	8 (19%)	6 (14,3%)
Холецистэктомия	24	2 (8,3%)	0
Грыжесечение	23	2 (8,7%)	1 (4,3%)
Трансхиагальная экстирпация пищевода	16	3 (18,8%)	0
Клапанная гастропликация, лапароскопическая	7	1 (14,3%)	0
Резекция поджелудочной железы и печени	10	2 (20%)	2 (20%)
Любая операция по поводу онкологического заболевания	116	22 (19%)	8 (6,9%)

* – абс. число (% операций одного типа).

Факторы, ассоциированные с послеоперационными ССО

Результаты сравнения клинико-демографических данных у пациентов с ССО и без таковых представлены в табл. 5.

При анализе ЭКГ оказалось, что у пациентов с периоперационными ССО достоверно чаще выявлялись любые патологические изменения ЭКГ (без ССО – 72%, все ССО – 83%, большие ССО – 93%; $p < 0,05$), а также признаки гипертрофии миокарда ЛЖ (без ССО – 62%, большие ССО – 72%; $p < 0,05$).

По данным анализа крови, проведенного непосредственно перед операцией, у пациентов с большими ССО был достоверно ниже уровень гемоглобина (без ССО – 128 г/л, большие ССО – 100 г/л; $p < 0,01$), а также скорость клубочковой фильтрации (без ССО – 69,6 мл/кг/мин, большие ССО – 52,0 мл/кг/мин; $p < 0,05$).

Ни по одному из параметров суточного мониторирования ЭКГ группы больных с ССО и без ССО достоверно не различались.

Среди эхокардиографических параметров у пациентов с периоперационными ССО отмечались более низкие значения всех показателей сократимости ЛЖ (ФВ, VT1 в ВТАЖ, GLS) и признаки снижения диастолической функции ЛЖ (табл. 6).

Из параметров ЭСМ пациентов с кардиальными осложнениями, особенно с большими ССО, отличали более низкие показатели потребления кислорода – пикового и на уровне анаэробного порога, снижение кислородного пульса и эффективности легочной вентилиации, а также избыточный стартовый прирост ЧСС (табл. 7).

Среди параметров операции и послеоперационного периода для пациентов с большими ССО были характерны большая длительность вмешательства, большой объем

Таблица 5. Клинико-демографические данные в зависимости от наличия ССО

Параметр	Без ССО (n=149)	Все ССО (n=30)	Большие ССО (n=12)
Клинико-демографические данные, заболевание сердца в анамнезе, коморбидные состояния			
Пол мужской	56,3	61,9	58,3
Возраст, годы	70 (62; 74)	69 (62; 73)	68 (62; 71)
ИМТ, кг/м ²	26,6 (24,0; 29,7)	26,3 (23,0; 29,5)	26,5 (22,5; 30,0)
ССЗ анамнестически	85,6	83,3	83,3
ГБ	86	85	87
ГБ II и III стадии	74,3	61,9	83,3
ИБС	38,3	42,8	33,3
ИМ	18	19	25
Стенокардия напряжения	22,8	28,6	28,3
Хроническая сердечная недостаточность	10,2	9,5	0
Нарушения ритма сердца	34,1	23,8	8,3
Фибрилляция и трепетание предсердий	12,3	14,3	8,3
Нарушение мозгового кровообращения	6	0	0
СКФ <60 мл/кг/мин	29,3	28,6	50*
Сахарный диабет 2-го типа	13,2	14,3	16,7
Наследственность по ССЗ	25,7	23,8	28,3
Курение в настоящее время	9,5	28,6*	7,8
Употребление алкоголя	10,2	9,5	0
ХОБЛ в анамнезе	36,5	61,9*	75*
Кардиотропная терапия	63,5	47,6	25*
β-Адреноблокаторы	50,8	38,1	40,2
Функция внешнего дыхания			
Индекс Тиффно, %	73,5 (68,3; 78,2)	69,9 (54,6; 79,4)	69,4 (64,9; 78,5)
Индекс Тиффно <70%	31	50*	48

Здесь и в табл. 7 данные представлены в виде числа больных (в %) или медианы (25-й процентиль; 75-й процентиль).

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$. ИБС – ишемическая болезнь сердца; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

инфузии – общей, эритроцитной массы и свежезамороженной плазмы, а также более высокая частота развития инфекционных осложнений, таких как перитонит, сепсис, пневмония (рис. 1).

Комбинированные модели для стратификации риска периоперационных ССО

Исходя из практических соображений, с учетом значительных различий в оснащенности медицинских учреждений, мы рассмотрели целый ряд комбинированных моделей, как простых, содержащих лишь данные анамнеза и повседневных исследований, так и многокомпонентных, включавших широкий спектр показателей ЭхоКГ, и нагрузочного теста с газовым анализом. Учитывая, что все ССО зафиксированы

Таблица 6. Различия показателей ЭхоКГ у пациентов с ССО и без ССО

Показатель	Без ССО (n=149)	Все ССО (n=30)	Большие ССО (n=12)
ФВ ЛЖ, %	60 (56; 62)	58 (50; 75)*	57 (52; 59,5)*
Объем ЛП, мл	53,0 (42,0; 64,0)	58,0 (50,0; 75,0)	55,0 (49,0; 71,5)
VTI в ВТАЖ, см	21,7 (21,1; 22,8)	18,8 (15,9; 21,5)**	19,5 (16,5; 21,1)*
E, см/с	68,0 (44,0; 90,0)	56,0 (42,0; 72,0)*	51,0 (41,0; 64,5)*
E', см/с	9,0 (6,8; 10,1)	8,0 (6,5; 9,0)*	7,5 (4,6; 9,1)
GLS	18,0 (17,7; 19,5)	17,9 (17,4; 19,0)*	18,1 (17,4; 19,0)
VTI в ВТАЖ <21,5 см, %	38	70,5*	91*
GLS: двухкамерная позиция > -18, %	21,5	46,7*	24,1

Данные представлены в виде медианы (25-й процентиль; 75-й процентиль), если не указано другое. * – p<0,05; ** – p<0,001. ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЛП – левое предсердие; VTI – интеграл линейной скорости; ВТАЖ – выносящий тракт левого желудочка; GLS – показатель глобальной деформации миокарда (Global longitudinal strain).

Таблица 7. Различия показателей ЭСМ у пациентов с ССО и без ССО

Показатель	Без ССО (n=120)	Все ССО (n=20)	Большие ССО (n=8)
METs	5,3 (4,4; 6,1)	4,7 (4,2; 6,4)	4,56 (4,2; 5,3)
Прирост ЧСС на 1-й минуте теста, %	21,4 (15,9; 30,2)	29,3 (19,4; 45,3)*	36,4 (21,9; 47,8)*
VO _{2 peak} , мл/кг/мин	18,0 (16,3; 20,4)	16,3 (14,2; 18,2)*	16,1 (14,6; 18,0)
VO _{2 peak} , % от max	80,0 (72,0; 91,0)	74,5 (66,0; 83,0)*	74,5 (69,0; 81,5)
Анаэробный порог, мл/кг/мин	14,1 (11,4–15,9)	11,2 (9,8; 13,2)*	11,4 (10,5; 14,2)*
VO ₂ /ЧСС, мл/уд	0,15 (0,12; 0,16)	0,13 (0,11; 0,14)*	0,13 (0,12; 0,15)
VE/VCO ₂	27,7 (24,9; 29,7)	29,7 (27,3; 31,5)*	28,9 (27,5; 29,9)
Прирост Pet CO ₂ на нагрузке, %	15,7 (14,0; 17,6)	13,2 (12,8; 14,7)	10,3 (9,3; 14,3)*
VO _{2 peak} <15 мл/кг/мин, %	12,7	33,3*	37,5*
Анаэробный порог <12,5 мл/кг/мин, %	24,6	52*	62*
Прирост ЧСС на 1-й минуте теста >27%, %	29,9	57,2*	76,4*

* – p<0,05; ** – p<0,001. METs – метаболический эквивалент потребления кислорода; ЧСС – частота сердечных сокращений; VO_{2 peak} – пиковое потребление кислорода; VE/VCO₂ – эффективность вентиляции – вентиляционный эквивалент CO₂; Pet CO₂ – парциальное давление углекислого газа в выдыхаемом воздухе; ЭСМ – эргоспирометрия.

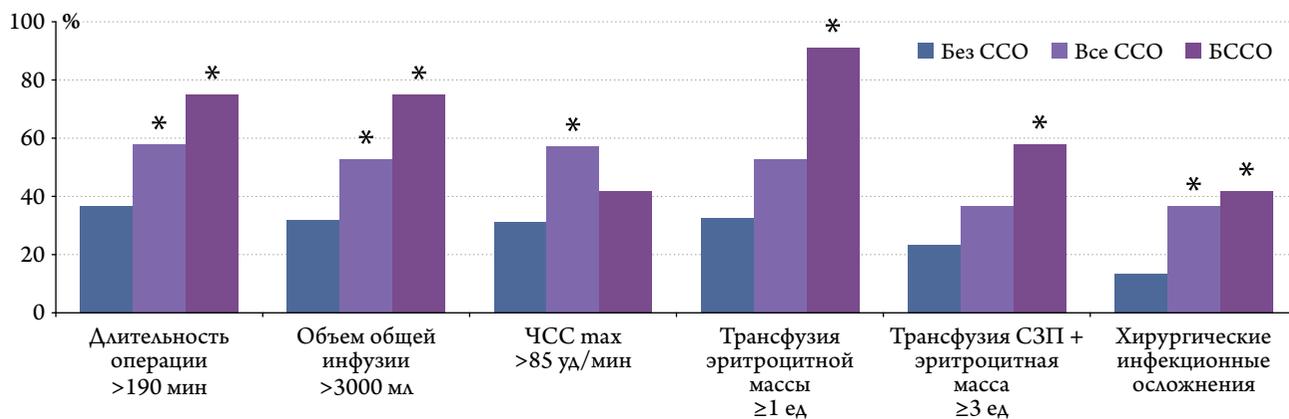


Рис. 1. Различия показателей интраоперационного и раннего послеоперационного периода в зависимости от ССО.

СЗП – свежемороженая плазма; ССО – сердечно-сосудистые осложнения; БССО – большие сердечно-сосудистые осложнения; ЧСС – частота сердечных сокращений; * – p<0,05.

в послеоперационном периоде, мы проанализировали также прогностические возможности всех этих моделей с добавлением параметров хода операции и раннего периоперационного периода. Ни одна из моделей не содержит параметров суточного мониторинга ЭКГ, поскольку среди них не выявлено независимых

предикторов ССО. Прогностическая значимость различных моделей проанализирована у всех пациентов и в подгруппах мужчин и женщин.

Независимые предикторы размещены в табл. 8–10 по значению вклада в прогнозирование периоперационных ССО: наиболее весомый предиктор на первом месте.

Таблица 8. Прогностическое значение обследования в оценке риска больших ССО

Модель	AUC	Чувствительность, %	Специфичность, %	Независимые предикторы	«Вес» предиктора
Базовое обследование	0,84	71	70	QTc > 425 мс ХОБА в анамнезе Гемиколэктомия Hb норма Hb ниже 100 г/л	0,061 0,021 0,021 0,021 0,016
Базовое обследование + стандартный протокол ЭхоКГ	0,89	92	84	VTI ВТАЖ <21,5 см Hb ниже 100 г/л Гемиколэктомия Объем ЛП >57 мл Наличие кардиотропной терапии Hb норма	0,025 0,021 0,021 0,011 0,021 0,019

Здесь и в табл. 9: QTc – скорректированный интервал QT; ЛП – левое предсердие, Hb норма – для мужчин >130 г/л, для женщин >120 г/л; ЭхоКГ– эхокардиография.

Таблица 9. Прогностическое значение обследования в оценке риска развития больших ССО у мужчин

Модель	AUC	Чувствительность, %	Специфичность, %	Независимые предикторы	«Вес» предиктора
Базовое обследование	0,95	99	88	QTc > 425 мс ХОБА в анамнезе Гемиколэктомия Hb норма Hb ниже 100 г/л	0,038 0,016 0,012 0,016 0,016
Базовое обследование + стандартный протокол ЭхоКГ	0,90	86	88	VTI ВТАЖ <21,5 см Hb ниже 100 г/л Гемиколэктомия Объем ЛП >57 мл Наличие кардиотропной терапии Hb норма	0,0250 0,021 0,021 0,011 0,021 0,019
Базовое обследование + оценка GLS	0,90	87	89	–	–
Базовое обследование + ЭСМ	0,88	85	84	–	–
Базовое обследование + ЭхоКГ + ЭСМ	0,90	92	88	–	–

Здесь и в табл. 10: ЭСМ – эргоспирометрия.

Таблица 10. Прогностическое значение обследования в оценке риска развития больших ССО у женщин

Модель	AUC	Чувствительность, %	Специфичность, %	Независимые предикторы	«Вес» предиктора
Базовое обследование	0,69	71	55	Hb ниже 100 г/л Hb норма	0,011 0,011
Базовое обследование + стандартный протокол ЭхоКГ	0,76	67	88	Hb ниже 100 г/л Hb норма	0,014 0,011
Базовое обследование + оценка GLS	0,83	83	79	Hb ниже 100 г/л GLS <18	0,013 0,012
Базовое обследование + ЭСМ	0,74	86	75	Hb ниже 100 г/л Одышка более 5 баллов по Боргу	0,011 0,011
Базовое обследование + ЭхоКГ + ЭСМ	0,83	86	96	GLS <18 Hb ниже 100 г/л Одышка более 5 баллов по Боргу	0,019 0,013 0,011

Значение обследования для оценки риска развития всех ССО

Стандартное обследование (базовая модель) позволяло прогнозировать все ССО с площадью под кривой (AUC) 0,77, чувствительностью 70%, специфичностью 70%. Дополнительный учет параметров ЭхоКГ, нагрузочного теста с газовым анализом или хода операции не улучшал точности прогноза ССО.

Значение обследования для оценки риска развития больших ССО

Данные стандартного обследования позволяли прогнозировать большие ССО с невысоким уровнем чувствительности и специфичности. В табл. 8 представлены прогностическая значимость лучших моделей и предикторы, вошедшие в их состав.

Добавление параметров функциональных исследований (ЭхоКГ и/или ЭСМ) или послеоперационного периода ($ЧСС_{max} > 90$ уд/мин, трансфузия > 2 единиц эритроцитарной массы) повышало точность прогноза, AUC до 0,87–0,90, чувствительность до 85–92% и специфичность до 82–88%.

При анализе в подгруппах установлено, что у мужчин для прогнозирования больших ССО достаточно данных стандартного обследования: AUC модели 0,95, чувствительность 99%, специфичность 88% (см. табл. 9). Дополнительный учет иных показателей функционального обследования не повышал точность модели.

В подгруппе женщин значимость стандартного обследования для прогнозирования больших ССО невысокая (см. табл. 10).

Дополнительный учет глобальной продольной деформации миокарда и степени одышки при нагрузочном тесте существенно улучшает качество прогноза, повышая AUC до 0,83, чувствительность до 86% и специфичность до 98%. Учет хода операции (трансфузия ≥ 1 единицы эритроцитарной массы) в дополнение к моделям с параметрами ЭхоКГ также уточняет прогноз, повышая AUC до 0,98, чувствительность до 86% и специфичность до 75%.

Обсуждение

Остается актуальной проблема оценки риска развития ССО при различных некардиальных операциях. Большинство исследований по стратификации риска выполнено у пациентов при вмешательствах на сердце и крупных сосудах. В действующих рекомендациях подчеркивается необходимость дальнейших исследований по определению факторов риска развития ССО, в том числе при различных абдоминальных вмешательствах. Ежегодно проводится более 250 млн полостных и эндоскопических некардиологических хирургических вмешательств. Суммарная частота развития ИМ, инсульта и смерти от ССЗ достигает 3,5% [1, 2]. Точная стратификация периоперационного риска позволит выделить группы пациентов, которым требуются дополнительная подготовка и более тщательное наблюдение. Различные методы функциональной диагностики обладают возможностями достоверной оценки состояния сердечно-сосудистой, дыхательной системы и метаболического статуса. Целью нашего исследования явилась оценка значения результатов функциональных исследований для стратификации риска развития ССО при плановых абдоминальных хирургических вмешательствах у пациентов старше 65 лет или с наличием кардиальной патологии.

В нашем исследовании частота развития ССО после плановых абдоминальных хирургических вмешательств у пациентов в возрасте ≥ 65 лет и/или имеющих ССЗ составила 16,8%. Частота развития периоперационно-

го ИМ – 3,4%, сердечно-сосудистая смертность – 6,1%. Наибольшая частота больших кардиальных осложнений выявлена после операций по поводу рака поджелудочной железы (20%), толстой кишки (14,3%) и желудка (5,3%). Частота развития ССО в нашей работе оказалась выше, чем по данным опубликованных исследований [1, 15], вероятно, в связи с особенностями отобранных пациентов: средний возраст 70 лет, отягощенный по ССЗ анамнез у 85,5% пациентов, тяжесть хирургической патологии – 64,8% операций проводились по поводу онкологической патологии. По данным литературы, за последние годы такие операции все чаще рассматриваются именно как операции исходно высокого риска с рекомендацией более тщательной подготовки пациентов и периоперационного наблюдения.

В межгрупповом сравнительном анализе были выявлены факторы, ассоциированные с ССО: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в анамнезе, курение, отсутствие кардиальной терапии, признаки гипертрофии ЛЖ на ЭКГ, анемия и более низкая скорость клубочковой фильтрации. Это соответствует данным литературы об ухудшении прогноза при операциях у пациентов, имеющих факторы риска ишемии миокарда, – снижение содержания кислорода в крови (анемия, дыхательная недостаточность), а также повышение потребности миокарда в кислороде (гипертрофия миокарда, отсутствие адекватной кардиотропной терапии с тенденцией к тахикардии и артериальной гипертензии). Ухудшение функции почек также является известным фактором риска развития периоперационных осложнений [1, 15].

Затем были подробно изучены параметры предоперационного обследования. Пациентам проводилось обследование согласно действующим рекомендациям, а также ЭСМ и более подробный протокол ЭхоКГ с проведением тканевой доплерографии и исследованием деформации миокарда ЛЖ.

Наличие любого из патологических изменений при ЭКГ в покое было ассоциировано с повышенным риском развития как всех, так и больших периоперационных ССО. Среди изменений ЭКГ прогностически значимыми оказались признаки гипертрофии миокарда ЛЖ. Другие патологические изменения ЭКГ не имели самостоятельного прогностического значения. Это соответствует данным литературы о низкой специфичности патологических изменений ЭКГ.

Мы не получили данных о прогностическом значении показателей суточного мониторинга ЭКГ. Вероятнее всего, это связано с тем, что принимались во внимание данные мониторинга на фоне подобранной кардиотропной терапии, когда многие нарушения ритма были купированы перед операцией. Кроме того, ЧСС за сутки и эпизоды ишемии миокарда также не были

ассоциированы с ССО. Это связано с тем, что перед операцией пациенты ослаблены, и во время суточного мониторинга не давали себе достаточной физической нагрузки для достижения предполагаемого ишемического порога. Несмотря на это суточное мониторирование ЭКГ, по нашему мнению, должно проводиться перед операцией у пожилых пациентов и при наличии в анамнезе ССЗ для определения значимых нарушений ритма сердца и проводимости, требующих коррекции терапии или временной электрокардиостимуляции на время хирургического вмешательства.

Среди показателей ЭхоКГ независимыми предикторами больших ССО оказались интеграл линейной скорости кровотока в ВТАЖ $<21,5$ см, более низкая скорость раннего трансмитрального наполнения ЛЖ (Е) и объем левого предсердия (ЛП) >57 мл. Следует отметить, что обычное измерение ФВ не оказалось достаточным для прогнозирования ССО, в то же время такие параметры систолической функции, как VTI ВТАЖ и показатель деформации миокарда, оказались достоверно ассоциированы с риском развития ССО. Были определены пороговые значения этих показателей. Оказалось, что при VTI $<21,5$ см или GLS ЛЖ меньше 18% риск развития ССО, в том числе больших, был достоверно выше.

Основным прогностическим значением, по данным литературы и по нашим результатам, обладает нагрузочный тест. Пациентам проводили ЭСМ, позволяющую точно оценивать переносимость нагрузки, потребление кислорода и параметры вентиляционного резерва пациента с определением значимости и выраженности сердечной и/или дыхательной недостаточности. Среди параметров ЭСМ с развитием больших ССО ассоциировались прирост ЧСС на 1-й минуте нагрузочного теста $>27\%$, снижение анаэробного порога ниже $12,5$ мл/кг/мин, пикового потребления кислорода ниже $15,0$ мл/кг/мин и прирост парциального давления CO_2 в выдыхаемом воздухе. Нами показано высокое прогностическое значение показателя прироста ЧСС на 1-й минуте теста, который определяет готовность миокарда к физической нагрузке, адекватность ритмурежающей терапии, значение имеющейся анемии или дыхательной недостаточности как причин недостаточного насыщения кислородом крови, что крайне важно на фоне стартовой физической нагрузки для адекватного метаболизма.

Важным вопросом остается поиск оптимального плана обследования перед операциями во избежание выполнения исследований, не повышающих прогностическое значение модели обследования и лишь усложняющих предоперационную подготовку. Мы рассмотрели самые разные комбинации методик обследования в дополнение к базовой (осмотр, анализ крови, ЭКГ,

оценка функции внешнего дыхания и суточное мониторирование ЭКГ).

Оказалось, что при прогнозировании различных ССО базовая модель обладала невысокой чувствительностью и специфичностью как для общей выборки, так и для подгрупп мужчин и женщин. Присоединение параметров ЭхоКГ или нагрузочного теста с газовым анализом не улучшило прогностические возможности модели. Мы провели отдельный анализ прогностической значимости моделей обследования именно при больших ССО – инфаркт, инсульт и смерть от ССЗ.

Большие ССО базовая модель прогнозировала лучше, чем все ССО, но также с невысокой чувствительностью (71%) и специфичностью (70%), $AUC=0,84$. Дополнительный учет стандартных параметров ЭхоКГ или показателей продольной деформации ЛЖ позволял значительно повысить точность прогноза и чувствительность модели. В состав наилучшей модели вошли следующие независимые предикторы: VTI на ВТАЖ $<21,5$ см, объем ЛП >57 мл, гемоглобин перед операцией <100 г/л, вмешательство на толстой кишке как неблагоприятные прогностические признаки, а также наличие кардиотропной терапии и отсутствие анемии как положительные прогностические признаки.

Прогностическая значимость предлагаемых моделей оказалась разной у мужчин и женщин. У мужчин для прогнозирования периоперационных больших ССО было достаточно данных базового обследования и не требовалось дополнительных исследований. У женщин, напротив, наряду со стандартным обследованием оказалось целесообразным проведение или ЭхоКГ с оценкой деформации миокарда (показатель GLS), или ЭСМ. Факторами, в наибольшей степени ассоциированными с большими ССО, оказались анемия, GLS ниже 18, одышка на высоте нагрузочного теста более 5 баллов из 10 по шкале Борга.

Заключение

При планировании абдоминальных операций, послеоперационного наблюдения и лечения следует учитывать факторы, повышающие риск развития сердечно-сосудистых осложнений: наличие хронической обструктивной болезни легких или индекс Тиффно $<70\%$, вмешательство на толстой кишке, гемоглобин <100 г/л, креатинин сыворотки >103 мкмоль/л, патологические изменения электрокардиограммы покоя; интеграл линейной скорости в выносящем тракте левого желудочка $<21,5$ см, объем левого предсердия >57 мл, показатель глобальной деформации миокарда менее 18%, прирост частоты сердечных сокращений на 1-й минуте нагрузочного теста $>27\%$, пиковое потребление кислорода $<15,8$ мл/кг/мин.

Оптимальный план предоперационного обследования у мужчин заключается в выполнении обычных исследований, рекомендованных перед абдоминальными операциями, – осмотр, электрокардиография, анализ крови. Для женщин целесообразно совмещать указанное стандартное обследование с выполнением эрго-

спирометрии или с оценкой показателей деформации миокарда при эхокардиографии. Это обеспечивает максимальную прогностическую точность обследования. Другие обследования должны проводиться согласно действующим рекомендациям для исключения противопоказаний к оперативному вмешательству.

Information about the author:

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) Moscow, Russia

Chomakhidze Petr Sh. – PhD.

E-mail: Petr7747@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. ESC/ESA. *Eur Heart J* 2014;5:2383–2431. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu282
2. Poldermans D., Bax J.J., Boersma E. et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2009;30 (22):2769–2812. DOI: 10.1097/EJA.0b013e328334c017
3. Older P., Smith R., Courtney P., Hone R. Preoperative evaluation of cardiac failure and ischemia in elderly patients by cardiopulmonary exercise testing. *Chest* 1993;104:701–704. DOI: 10.1378/chest.104.3.701
4. Brunelli R., Refai M., Salati M. et al. Peak oxygen consumption during cardiopulmonary exercise test improves risk stratification in candidates to major lung resection. *Chest* 2009;135:1260–1267. DOI: 10.1378/chest.08–2059
5. Forshaw M.J., Strauss D.C., Davies A.R. et al. Is cardiopulmonary exercise testing a useful test before oesophagectomy. *Annals of Thoracic Surgery* 2008;85:294–309. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2007.05.062
6. You-sheng M., Jie H. E. Cardiopulmonary exercise testing in the evaluation of high risk patients with lung cancer. *Chinese Medical J* 2010;123 (21):3089–3094. DOI: 10.1186/1939-4551-8-S1-A22
7. Rohde L. E., Polanczyk C. A., Goldman L. et al. Usefulness of trans-thoracic echocardiography as a tool for risk stratification of patients undergoing major noncardiac surgery. *Am J Cardiol* 2001;87 (5):505–514. PubMed: 11230829
8. Landesberg G., Mosseri M., PRO: Preoperative Coronary Revascularization in High-Risk Patients Undergoing Vascular Surgery. *Anesth Analg* 2008;106:759–763. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl523
9. Biteker M., Duman D., Tekkesin A.I. Predictive value of preoperative electrocardiography for perioperative cardiovascular outcomes in patients undergoing noncardiac, nonvascular surgery. *Clin Cardiol* 2012;35:494–499. DOI: 10.1002/clc.21003
10. Prentis J.M., Manas D.M. D. Submaximal Cardiopulmonary Exercise Testing Predicts 90-Day Survival After Liver Transplantation. *Liver transplantation* 2012;18:152–159. DOI: 10.1002/lt.22426
11. Nagamatsu Y., Shima I., Yamana H. et al. Preoperative evaluation of cardiopulmonary reserve with the use of expired gas analysis during exercise testing in patients with squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2001;121:1064–1072. DOI: 10.1067/mtc.2001.113596
12. Syrkin A. L., Aksel'rod A. S., Novikova N.A. et al. *Rukovodstvo po funkcional'noj diagnostike (nauchno-prakticheskoe posobie)*. M.: Zolotoj standart. 2009; 442 s. Russian (Сыркин А. Л., Аксельрод А. С., Новикова Н. А. и др. *Руководство по функциональной диагностике (научно-практическое пособие)*. М.: Золотой стандарт, 2009; 442 с.)
13. Steen Dalby Kristensen, Juhani Knuuti, Antti Saraste et al. Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. ESC/ESA. *European Heart Journal* 2014;35:2383–2431. DOI: 10.12968/hmed.2017.78.6.327
14. Cho D.H., Park S.M., Kim M.N. et al. Presence of preoperative diastolic dysfunction predicts postoperative pulmonary edema and cardiovascular complications in patients undergoing noncardiac surgery. *Echocardiography* 2014;31 (1):42–51. DOI: 10.1111/echo.12285
15. Prognostirovanie i profilaktika kardial'nyh oslozhnenij vneserdechnyh hirurgicheskikh vmeshatel'stv. *Nacional'nye rekomendacii. Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika* 2011;6: prilozhenie 3. Russian (Прогнозирование и профилактика кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств. Национальные рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011;6: приложение 3.)
16. Chapman C.B., Ewer S.M., Kelly A.F. et al. Classification of Left Ventricular Diastolic Function Using American Society of Echocardiography Guidelines: Agreement among Echocardiographers. *Echocardiography* 2013;30 (9):1022–1031. DOI: 10.1111/echo.12185
17. Lang R. M., Badano L. P., 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):183–193. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003
18. Voigt J.U., Pedrizzetti G., Lysyansky P. et al. Definitions for a Common Standard for 2D SpeckleTracking Echocardiography. Consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to Standardize Deformation Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;17:12–27. DOI: 10.1093/ehjci/jeu184
19. Yingchoncharoen T., Agarwal S., Popović Z.B., Marwick T.H. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26 (2):185–191. DOI: 10.1016/j.echo.2012.10.008

Поступила 12.09.17 (Received 12.09.17)

Огнерубов Д. В., Проваторов С. И., Терещенко А. С., Ромасов И. В.,
Погорелова О. А., Трипотень М. И., Балахонова Т. В., Меркулов Е. В., Самко А. Н.
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ РАННЕМ УДАЛЕНИИ КОМПРЕССИОННОЙ ПОВЯЗКИ ПОСЛЕ КОРОНАРНОЙ АНГИОГРАФИИ ТРАНСРАДИАЛЬНЫМ ДОСТУПОМ

Ключевые слова: трансрадиальный доступ, окклюзия лучевой артерии, осложнения интервенционных вмешательств, гемостаз.

Ссылка для цитирования: Огнерубов Д. В., Проваторов С. И., Терещенко А. С., Ромасов И. В., Погорелова О. А., Трипотень М. И., Балахонова Т. В., Меркулов Е. В., Самко А. Н. Анализ частоты осложнений при раннем удалении компрессионной повязки после коронарной ангиографии трансрадиальным доступом. Кардиология. 2019;59(1):79–83.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Сопоставить частоту возникновения осложнений в области доступа при раннем (через 4 ч) и традиционном (через 24 ч) удалении компрессионной повязки после диагностической коронарной ангиографии (КГ), выполненной трансрадиальным доступом, у пациентов, не получающих антикоагулянты. **Материалы и методы.** В исследование включены 392 пациента (средний возраст $63 \pm 8,7$ года, 62,8% мужчины), которым выполнена КГ трансрадиальным доступом. Пациенты были разделены на 2 группы. В 1-й группе ($n=221$) компрессионную повязку с места пункции удаляли через 4 ч после процедуры с последующим контролем проходимости лучевой артерии (ЛА) по наличию пульсоксиметрической кривой при пережатой локтевой артерии (обратный Barbeau's тест с пульсоксиметром). Во 2-й группе ($n=171$) повязку удаляли через 24 ч. В обеих группах проходимость определяли через 24 ч с помощью обратного Barbeau's теста. При выявлении окклюзии пациенту проводили ультразвуковое исследование артерий предплечья. **Результаты.** В 1-й группе окклюзии ЛА не выявлено, во 2-й группе окклюзии были у 15 (8,8%) пациентов ($p < 0,05$). В сравниваемых группах частота возникновения гематомы в области пункции статистически значимо не различалась. В 1-й группе у 1 (0,6%) пациента отмечалось кровотечение после удаления компрессионной повязки, потребовавшее повторное наложение повязки. Во 2-й группе таких случаев не зарегистрировано ($p > 0,05$). **Заключение.** При раннем снятии компрессионной повязки после выполнения КГ трансрадиальным доступом отмечается более низкая чем с при традиционной методике, частота окклюзии ЛА.

Ognerubov D. V., Provatorov S. I., Tereshchenko A. S., Romasov I. V.,
Pogorelova O. A., Tripoten M. I., Balakhonova T. V., Merkulov E. V., Samko A. N.
National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

RATE OF COMPLICATIONS AT EARLY REMOVAL OF COMPRESSION BANDAGE AFTER TRANSRADIAL CORONARY ANGIOGRAPHY

Keywords: coronary angiography; transradial access; radial artery occlusion; access site complications; hemostasis.

For citation: Ognerubov D. V., Provatorov S. I., Tereshchenko A. S., Romasov I. V., Pogorelova O. A., Tripoten M. I., Balakhonova T. V., Merkulov E. V., Samko A. N. Rate of Complications at Early Removal of Compression Bandage After Transradial Coronary Angiography. Kardiologiia. 2019;59(1):79–83.

SUMMARY

Purpose: to compare rates of access site complications at early (after 4 hours) and traditional (after 24 hours) removal of a compression bandage after diagnostic transradial (TR) coronary angiography (CA) in patients not receiving anticoagulants. **Materials and methods.** We included into this study 392 patients (mean age 63 ± 8.7 years, 62.8% men) who underwent transradial coronary angiography. Patients were divided into 2 groups. In group 1 patients ($n=221$) compression bandage was removed from puncture site in 4 hours after procedure with subsequent control of radial artery patency using presence of pulse metric curve during ulnar artery compression (the reverse Barbeau test with pulse oximeter). In patients of group 2 ($n=171$) compression band was removed after 24 hours. In both groups control of radial artery patency was carried out after 24 hours using the reverse Barbeau test. Upon detection of radial artery occlusion (RAO) ultrasound imaging of the forearm arteries was performed. **Results.** No RAO was detected in group 1 while in group 2 number of detected RAO was 15 (8.8%) ($p < 0.05$). Rates of hematomas at puncture site were not significantly different. Puncture site bleeding after band removal requiring repeated banding occurred in 1 patient of group one (0.6%); no such cases were registered in group 2 ($p > 0.05$). **Conclusion.** Compared with traditional method early removal of compression bandage after TR CA was associated with lower rate of RAO.

Трансрадиальный доступ позволяет сократить количество осложнений и сроки госпитализации [1–3]. В отделении рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения Национального медицинского исследовательского центра кардиологии трансрадиальный доступ используется более чем в 90% случаев. Данный доступ более предпочтителен для пациентов, так как после процедуры не требуется соблюдения постельного режима. В то же время использование трансрадиального доступа сопряжено с риском окклюзии лучевой артерии – ЛА (5–12%) [4–6]. Это осложнение редко приводит к ишемии кисти, однако может ограничивать использование трансрадиального доступа в дальнейшем. Окклюзия ЛА зависит от соотношения внутреннего диаметра артерии и наружного диаметра используемого шлюза [7] и чаще отмечается при использовании интродюсеров большего диаметра [7–9]. Полное прекращение кровотока по ЛА во время вмешательства или гемостаза сопряжено с повышенной вероятностью окклюзии [5, 6]. Согласно исследованиям S. Pancholy и соавт., устройством воздушной компрессии TR band («Тегито», Япония) возможно создать дозированную неокклюзирующую компрессию ЛА – «проходимый гемостаз», что приводит к снижению частоты окклюзий [5, 10]. По сравнению со стандартной методикой данный протокол снижал количество окклюзий ЛА на 59% через 24 ч и на 75% через 30 дней [5]. Вероятность возникновения окклюзии прямо связана с дозой введенного гепарина во время процедуры [11–14] и не зависит от пути его введения [15]. В работе S. Pancholy и соавт. раннее удаление компрессионной повязки снижало частоту окклюзии в 2,5 раза [16]. Признаком окклюзии является отсутствие пульсоксиметрической кривой при пережатой локтевой артерии (обратный Barbaeu’s тест) [5, 10, 16, 17]. Хроническую окклюзию ЛА констатируют спустя 30 дней после процедуры по результатам ультразвукового исследования (УЗИ) [5, 10, 16]. В крупном рандомизированном исследовании PROPHEТ II [10] показано, что дополнительное наложение давящей повязки на область ипсилатеральной локтевой артерии для активации кровотока по ЛА снижает частоту окклюзии ЛА. В работе I. Bernat и соавт. [13] показали, что при раннем (2–3 ч) удалении компрессионной повязки проходимость ЛА можно восстановить с помощью ипсилатеральной компрессии локтевой артерии. Применение традиционной компрессионной повязки не позволяет выполнять дозированную компрессию с сохранением кровотока по ЛА. В данном исследовании оценивается возможность снижения частоты окклюзии с помощью раннего снятия давящей повязки.

Материалы и методы

В исследование включены 392 пациента, которым была выполнена коронарография (КГ) трансрадиальным доступом в период с января 2015 г. по апрель 2017 г. В исследование включали пациентов старше 18 лет, которым была выполнена КГ трансрадиальным доступом. Не включали пациентов младше 18, принимающих антикоагулянты, имеющих наследственные или приобретенные коагулопатии. Исключали лиц, которым была выполнена реваскуляризация в ходе процедуры.

Процедуру выполняли с помощью интродюсеров и катетеров размером 6 Fr*. В ходе процедуры всем пациентам вводили 5000 ед. гепарина внутриаартериально. После процедуры всем пациентам накладывали компрессионную бинтовую повязку. Пациентов распределили на 2 группы В 1-й группе у 221 пациента компрессионную повязку удаляли в ранние (через 4 ч после процедуры) сроки. Во 2-й группе у 171 пациента повязку удаляли традиционным методом на следующие сутки после КГ.

Все пациенты были предупреждены и ознакомлены с методикой до включения в исследование. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Всем больным исходно выполняли УЗИ артерий предплечья с указанием их внутреннего диаметра. У пациентов 1-й группы давящую повязку удаляли через 4 ч после процедуры, сразу после этого и через 24 ч выполняли обратный Barbaeu’s тест с пульсоксиметром Армед УХ302 [18]. Отрицательный Barbaeu’s тест подтверждали с помощью УЗИ. Исследование проводили на аппарате Phillips IU-22 линейным датчиком.

Процедура катетеризации ЛА. После двукратной обработки спиртовым раствором повидон-йода и этилового спирта с хлоргексидином выполняли инъекцию 2%

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

Показатель	1-я группа (n=221)	2-я группа (n=171)	P
Возраст, годы	64±9,2	63±8,1	нд
Мужчины	100 (56%)	119 (70%)	нд
Рост, м	169±7,5	172±6,9	нд
Масса тела, кг	84±11,8	84±12,3	нд
ИМТ, кг/м ²	28±3,5	29±3,7	нд
Курение	41 (23%)	38 (22%)	нд
Сахарный диабет	39 (22%)	32 (19%)	нд
Артериальная гипертензия	165 (93%)	148 (87%)	нд
Время снятия повязки, ч	4±0,5	22±1,4	<0,000001
Диаметр ЛА, мм	2,3±0,34	2,3±0,29	нд

Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот – n (%) или среднего значения и стандартного отклонения – M±SD. ИМТ – индекс массы тела; ЛА – лучевая артерия. нд – недостоверно.

* – французская шкала диаметра катетеров Fr = D (мм) × 3).

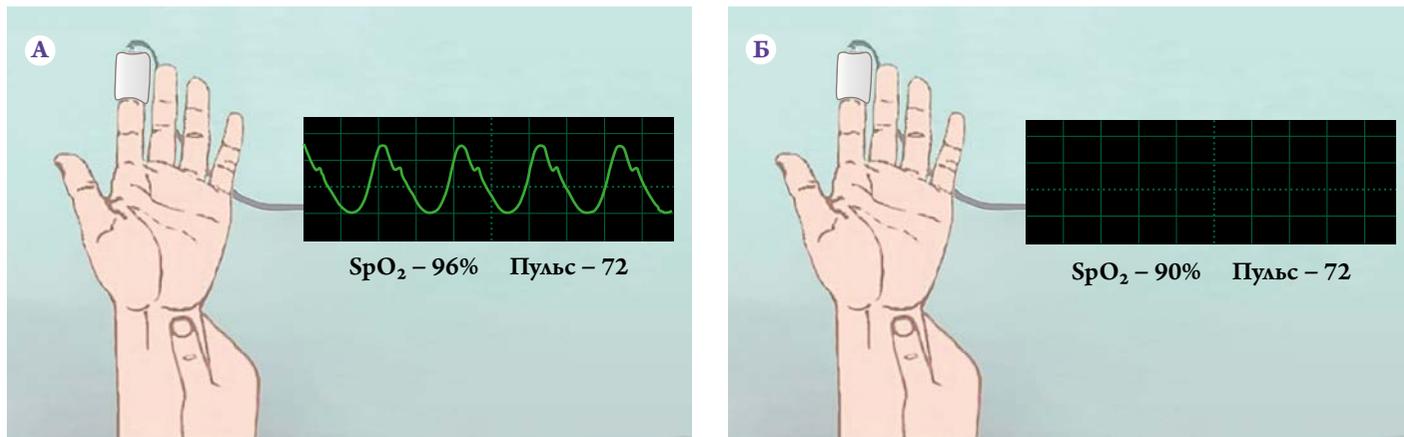


Рис. 1. Результаты выполнения обратного Barbaeu's теста.

А – Пульсоксиметр помещен на указательный палец исследуемой руки, освобождение ЛА при сохраняющейся компрессии локтевой артерии, положительный тест – появление пульсоксиметрической кривой; Б – отрицательный результат теста – отсутствие пульсоксиметрической кривой после освобождения ЛА. ЛА – лучевая артерия. SpO₂ (Saturation of Peripheral Oxygen) – доля насыщенного кислородом гемоглобина, фракционного или функционального, измеренная пульсовым оксиметром и выражена в процентах.

раствора лидокаина в месте пункции. Иглой 20G* (обычно используется для измерения наружного диаметра трубчатых игл, 20G = 0,9 мм) пунктировали переднюю стенку ЛА на расстоянии 3–4 см выше запястья. Через иглу в артерию вводили пружинный проводник 0,46 мм на длину 30 см, после чего иглу удаляли. По проводнику проводили гидрофильный интродюсер 6Fr с бужом-дилататором, после чего буж с проводником удаляли. Внутривенно вводили 5000 ед. гепарина сульфата. Процедуру выполняли диагностическими коронарными катетерами 6Fr.

Методика гемостаза. На место пункции помещали бактерицидный пластырь и плотный стерильный валик 2,5×1 см, интродюсер полностью удаляли. Поверх валика накладывали давящую бинтовую повязку. Проверку проходимости артерии после наложения не проводили. В 1-й группе повязку удаляли через 4 ч. На место пункции накладывали бактерицидный пластырь, выполняли обратный Barbaeu's тест. Исходно пульсоксиметр располагается на указательном пальце исследуемой руки, регистрируется пульсоксиметрическая волна. После этого пережимаются локтевая и лучевая артерии до прекращения пульсовой волны. Далее ЛА освобождается, а локтевая пережата. В зависимости от проходимости ЛА, возможны отрицательный (отсутствие пульсоксиметрической кривой) и положительный (появление кривой) результаты теста. Возможные результаты теста представлены на рис. 1. При отрицательном тесте накладывали компрессионную повязку на ипсилатеральную локтевую артерию и через 1 ч удаляли. Во 2-й группе повязку удаляли через 24 ч. В обеих группах через сутки проводили Barbaeu's тест. При отрицательном результате выполняли УЗИ ЛА.

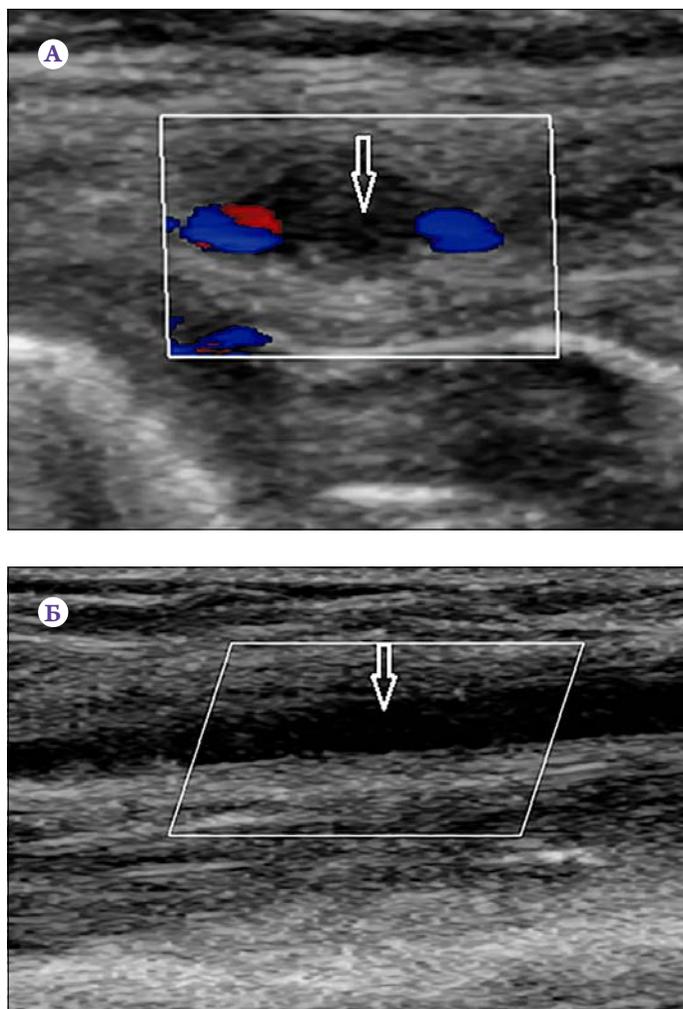


Рис. 2. Окклюзия ЛА (указано стрелкой), ультразвуковое изображение в поперечном сечении (А), в продольном сечении (Б).

В режиме цифрового доплеровского картирования отмечается отсутствие кровотока по артерии, сохранность кровотока по венам. ЛА – лучевая артерия.

* – шкала Гейдж (сокращение G).

Проверка проходимости ЛА. Оценку проходимости ЛА выполняли с помощью обратного Barbaeu's теста. Пульсоксиметр помещали на указательный палец. После регистрации сигнала кровотока пережимали локтевую артерию и ЛА на уровне запястья до исчезновения сигнала. Затем ЛА освобождали при сохранении компрессии локтевой артерии. Появление пульсовой кривой на пульсоксиметре свидетельствовало о наличии кровотока по ЛА (положительный результат теста). Отсутствие сигнала интерпретировали как окклюзию ЛА (отрицательный тест). Это исследование проводили через 4 ч у больных из 1-й группы и через 24 ч у всех больных.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ R 3.4.4 Software («R Core Team» [2014]) с использованием методов описательной статистики. Для всех количественных характеристик пациентов, имеющих нормальное распределение, указывали максимальное и минимальное значение, медиану, среднее значение и стандартное отклонение. При сравнении различных групп использовали следующие статистические критерии: для количественных характеристик, распределенных по нормальному закону, – критерий t Стьюдента для независимых выборок; для количественных характеристик, имеющих отличное от нормального распределение, – критерий Манна–Уитни; для качественных характеристик – критерий χ^2 . Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

В 1-й группе сразу после удаления компрессионной повязки отрицательный Barbaeu's тест был зафиксирован у 6 (2,71%) пациентов. Проходимость ЛА была восстановлена у всех пациентов после компрессии ипсилатеральной локтевой артерии в течение 1 ч. При последующем контроле через 24 ч случаев окклюзии ЛА не выявлено. На рис. 2 представлена окклюзия ЛА через 24 ч после КГ по данным УЗИ.

Во 2-й группе окклюзия ЛА выявлена у 15 (8,8%) пациентов. В каждом случае выполняли часовую компрессию ипсилатеральной локтевой артерии. Ни у одного пациента восстановить проходимость артерии не удалось. Через 24 ч, по данным плетизмографии, признаки окклюзии имелись у 8,8% и 0 соответственно ($p < 0,01$). У 2 (0,9%) пациентов в 1-й группе после удаления компрессионной повязки возникло кровотечение по сравнению с 3 (1,8%) пациентами во 2-й группе ($p > 0,05$). В табл. 2 представлена частота развития осложнений в обеих группах.

Обсуждение

Окклюзия ЛА, несмотря на отсутствие клинических проявлений у большинства пациентов, может препятствовать выполнению чрескожных коронарных вмешательств трансрадиальным доступом в будущем. Ранняя

Таблица 2. Частота развития осложнений у пациентов в обеих группах

Показатель	1-я группа (n=221)	2-я группа (n=171)	P
Число случаев окклюзии лучевой артерии через 24 ч	0	15 (8,8%)	<0,01
Число случаев кровотечений после удаления повязки	2 (0,9%)	3 (1,8%)	>0,05

окклюзия (через 24 ч после процедуры) встречалась чаще, и у многих пациентов реканализировалась самопроизвольно через 30 дней после процедуры [5, 10]. Диагноз хронической окклюзии устанавливали спустя 30 дней по результатам УЗИ в отсутствие антеградного кровотока по артерии [5, 10, 16]. Применение гидрофильных интродюсеров и низкопрофильных инструментов помогает снизить частоту окклюзий артерий [6–8].

В нашем исследовании раннее удаление повязки не приводило к увеличению количества кровотечений, в то же время эта методика способствовала снижению частоты окклюзии ЛА. Предикторы возникновения окклюзии можно разделить на «оператор-зависимые» (длительность процедуры, повторные пункции, окклюзирующий гемостаз) и «оператор-независимые» (старческий возраст, женский пол, низкий индекс массы тела); последние связаны с меньшим диаметром ЛА [5, 7, 10, 16]. В патофизиологии окклюзии значение имеют спазм ЛА и тромбоз [19, 20]. В исследовании S. Dharma и соавт. спазм устраняли введением 500 мкг нитроглицерина интраартериально, перед удалением интродюсера, тем самым снижая частоту окклюзии ЛА [20]. По данным S.V. Panchoy, причиной острой посткатетеризационной окклюзии являлся окклюзирующий тромбоз [19]. Он возникает на месте травмы сосудистой стенки, которая в 67% была представлена разрывами интимы, а в 36% случаев – ее диссекцией [21]. В области местной травмы сосудистой стенки и замедления кровотока во время гемостаза легко формируется мягкий красный тромб. На данном этапе возможно спонтанное восстановление проходимости ЛА. В более поздние сроки после ретракции и уплотнения красного тромба вероятность его реканализации значительно снижается. Применение гепарина способствует спонтанной реканализации мягких свежих тромбов, а его эффект сохраняется в течение 4 ч после завершения процедуры [22]. Рассчитывать на быстрое восстановление кровотока по артерии можно в первые часы после развития окклюзии. Таким образом, раннее снятие компрессионной повязки повышает вероятность восстановления кровотока в ЛА. Усиление кровотока по ЛА до ретракции тромба путем наложения компрессионной повязки на ипсилатеральную локтевую артерию повышает вероятность реканализации. В нашем исследовании продемонстрирована возможность восстановления проходимости ЛА у 6 пациентов через 4 ч после процедуры. В более

поздние сроки добиться восстановления кровотока не удалось ни у одного пациента. По нашим данным, 4-часовой компрессии достаточно для устойчивого гемостаза. При этом снятие повязки через 4 ч позволяет реканализировать окклюзию компрессией локтевой артерии.

Ограничения исследования

Мы не выявили более высокой частоты кровотечений у пациентов с ранним удалением компрессионной повязки. Возможно, это связано с недостаточным числом пациентов, включенных в исследование.

Information about the author:

National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

Roenthenendovascular Diagnostic and Treatment Department

Ognerubov Dmitrii V. - post-graduate student.

E-mail: ferux_2008@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Louvard Y, Benamer H, Garot P. et al. Comparison of transradial and transfemoral approaches for coronary angiography and angioplasty in octogenarians (the OCTOPLUS study). *Am J Cardiol* 2004;94:1177–1180.
- Agostoni P, Biondi-Zoccai G.G., de Benedictis M.L. et al. Radial versus femoral approach for percutaneous coronary diagnostic and interventional procedures; systematic overview and meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:349–356.
- Merkulov E.V., Mironov V.M., Samko A.N. Coronary angiography, ventriculography, bypass angiography in illustrations and schemas. Moscow: Media-Medica 2011; 18. Russian (Коронарная ангиография, вентрикулография, шунтография в иллюстрациях и схемах. Е.В. Меркулов, В.М. Миронов, А.Н. Самко. М.: Медиа Медика 2011;18).
- Stella P.R., Kiemeneij F, Laarman G.J. et al. Incidence and outcome of radial artery occlusion following transradial artery coronary angioplasty. *Catheter Cardiovasc Diagn* 1997;40:156–158.
- Pancholy S., Coppola J., Patel T. et al. Prevention of radial artery occlusion-patent hemostasis evaluation trial (PROPHET Study): A randomized comparison of traditional versus patency documented hemostasis after transradial catheterization. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;72:335–340.
- Sanmartin M., Gomez M., Rumoroso J.R. et al. Interruption of blood flow during compression and radial artery occlusion after transradial catheterization. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;70:185–189.
- Saito S., Ikei H., Hosokawa G. et al. Influence of the ratio between radial artery inner diameter and sheath outer diameter on radial artery flow after transradial coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999;46:173–178.
- Dahm J.B., Vogelgesang D., Hummel A. et al. A randomized trial of 5 vs. 6 French transradial percutaneous coronary interventions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;57:172–176.
- Wu S.S., Galani R.J., Bahro A. et al. 8 French transradial coronary interventions: clinical outcome and late effects on the radial artery and hand function. *J Invasive Cardiol* 2000;12:605–609.
- Pancholy S.B., Bernat I., Bertrand O.F. et al. Prevention of radial artery occlusion after transradial catheterization: the PROPHET-II randomized trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:1992–1999.
- Degirmencioglu A., Buturak A., Zencirci E. et al. Comparison of effects of low- versus high-dose heparin on access-site complications during transradial coronary angiography: a double-blind randomized study. *Cardiology* 2015;131:142–148.
- Hahalis G., Xathopoulou I., Tsigkas G. et al. A comparison of low versus standard heparin dose for prevention of forearm artery occlusion after 5 French coronary angiography. *Int J Cardiol* 2015;187:404–410.
- Bernat I., Bertrand O.F., Rokyta R. et al. Efficacy and safety of transient ulnar artery compression to recanalize acute radial artery occlusion after transradial catheterization. *Am J Cardiol* 2011;107:1698–1701.
- Plante S., Cantor W.J., Goldman L. et al. Comparison of bivalirudin versus heparin on radial artery occlusion after transradial catheterization. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;76:654–658.
- Pancholy S.B. Comparison of the effect of intra-arterial versus intravenous heparin on radial artery occlusion after transradial catheterization. *Am J Cardiol* 2009;104:1083–1085.
- Pancholy S.B., Patel T.M. Effect of duration of hemostatic compression on radial artery occlusion after transradial access. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012;79:78–81.
- Bajaj R., Eltibi R., Benotti J. et al. Inverse modified Allen's test: an inaccurate predictor of radial artery occlusion compared to Doppler ultrasound after transradial catheterization: case series and review of literature. *Ann Vasc Med Re* 2015;2:1009.
- Barbeau G.R., Arsenault F., Dugas L. et al. Evaluation of the ulno-palmar arterial arches with pulse oximetry and plethysmography: Comparison with the Allen's test in 1010 patients. *Am Heart J* 2004;147:489–493.
- Pancholy S.B. Transradial access in an occluded radial artery: new technique. *J Invasive Cardiol* 2007;19:541–544.
- Dharma S., Kedev S., Patel T. et al. A novel approach to reduce radial artery occlusion after transradial catheterization: postprocedural/prehemostasis intra-arterial nitroglycerin. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015;85:818–25.
- Yonetsu T., Kakuta T., Lee T. et al. Assessment of acute injuries and chronic intimal thickening of the radial artery after transradial coronary intervention by optical coherence tomography. *Eur Heart J* 2010;31:1608–1615.
- Hirsh J., Raschke R. Antithrombotic and thrombolytic therapy. The Seventh ACCP Conference on heparin and low-molecular weight heparin. *Chest* 2004;126:188S–203S.

Поступила 28.11.18 (Received 28.11.18)

Ларина В. Н., Чукаева И. И., Ларин В. Г.

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

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ И ВОЗМОЖНОСТИ ОКАЗАНИЯ ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, паллиативная помощь, помощь в конце жизни.

Ссылка для цитирования: Ларина В. Н., Чукаева И. И., Ларин В. Г. Современные тенденции и возможности оказания паллиативной медицинской помощи при хронической сердечной недостаточности. Кардиология. 2019;59(1):84–92.

РЕЗЮМЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой важнейшую проблему здравоохранения из-за высокой распространенности и летальности. Не поддающиеся лечению симптомы на терминальной стадии заболевания, потребность в общении и поддержке близкого окружения объединяют больных с ХСН и онкологическими заболеваниями, но, несмотря на это, крайне редко пациенты с ХСН получают специализированную паллиативную медицинскую помощь (ПМП). В обзорной статье рассматриваются необходимость и возможные пути оказания ПМП пациентам с ХСН и их близкому окружению. Обсуждаются варианты течения ХСН в терминальной фазе, понятие «должного ухода» в конце жизни и концепции разных специалистов по оказанию ПМП при данной патологии с учетом предпочтений пациентов.

Larina V. N., Chukaeva I. I., Larin V. G.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

CURRENT TRENDS AND POSSIBILITIES OF PROVIDING MEDICAL PALLIATIVE CARE IN CHRONIC HEART FAILURE

Keywords: chronic heart failure; palliative care; end-of-life care.

For citation: Larina V. N., Chukaeva I. I., Larin V. G. Current Trends and Possibilities of Providing Medical Palliative Care in Chronic Heart Failure. Kardiologia. 2019;59(1):84–92.

SUMMARY

Chronic heart failure (CHF) is an important healthcare problem because of high prevalence, morbidity and mortality rates. Treatment resistant symptoms, need for communication and support, unite patients with CHF and oncological diseases but despite that CHF patients rarely receive specialized palliative care (SPC). This review is devoted to the need and possible ways of providing SPC to patients with CHF and their families. We discuss here variants of CHF course in terminal phase, the term end of life appropriate care, various specialists' concepts of SPC delivering to CHF patients in accordance with their preferences.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [1], в 2011 г. более 29 млн человек в мире умерли от заболеваний, при которых была необходима паллиативная поддержка, а число людей, нуждавшихся в конце жизни в этом виде помощи, достигло 20,4 млн. Из них 94% были взрослые люди, из которых 25% составили лица в возрасте от 15 до 59 лет, 69% – в возрасте 60 лет и старше. Изменение демографических показателей, увеличение продолжительности жизни и снижение показателей здоровья с возрастом способствуют увеличению числа пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи (ПМП). Удовлетворение потребностей таких пациентов и их близкого окружения является серьезной проблемой для общественного здравоохранения и свидетельствует о необходимости проведения ПМП, а также улучшения информирования врачей и среднего медицинского персонала об этой специальности (табл. 1) [2].

ранения и свидетельствует о необходимости проведения ПМП, а также улучшения информирования врачей и среднего медицинского персонала об этой специальности (табл. 1) [2].

Таблица 1. Характеристика лиц, умерших в 1900 и в 2000 гг.

1900 г.	2000 г.
Средний возраст	
46 лет	78 лет
3 ведущие причины смерти	
Инфекционные болезни	Онкологические заболевания
Несчастные случаи	Мультиорганный патология
Смерть при родах	Старческая астения/деменция
Инвалидность, предшествующая смерти	
Практически не было	В течение 2–4 лет

В 1990 г. экспертами ВОЗ принято решение об организации ПМП как отдельной клинической дисциплины и о широком ее внедрении в систему здравоохранения.

ПМП определяется как «подход, позволяющий улучшить качество жизни (КЖ) пациентов (детей и взрослых) и их семей, столкнувшихся с проблемами, связанными с опасным для жизни заболеванием, путем предотвращения и облегчения страданий за счет раннего выявления, тщательной оценки и лечения боли и других изнуряющих симптомов, а также оказания психосоциальной и духовной поддержки. Предоставление ПМП основано на принципе уважения к решениям пациентов и направлено на оказание практической поддержки членам их семей, в частности, по преодолению горя в связи с утратой близкого человека как на всем протяжении болезни, так и в случае смерти пациента» [3].

Основными принципами ПМП являются следующие [4, 5]:

- облегчение состояния пациента при выраженном болевом синдроме;
- утверждение жизни и отношения к смерти как к естественному закономерному процессу;
- продление или сокращение срока жизни не является целью;
- объединение психологических и духовных аспектов ухода за пациентом;
- обеспечение пациенту возможности прожить последние дни как можно более активно;
- поддержка семьи пациента во время его тяжелой болезни и психологическая поддержка в период тяжелой утраты;
- комплексный подход силами междисциплинарной команды специалистов с целью удовлетворения всех потребностей пациента и его семьи, в том числе и в случае необходимости организация ритуальных услуг;
- повышение КЖ пациента;
- применение на ранних этапах заболевания в сочетании с другими методами лечения, направленными на продление жизни.

ПМП многие годы ассоциируется с поддержкой людей, страдающих от неизлечимых злокачественных новообразований [6], но в последние годы принципы оказания этого вида помощи начали распространять и на другие длительно протекающие прогрессирующие заболевания (рис. 1).

Необходимость оказания паллиативной медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью (ХСН)

Происходящие в мире демографические изменения сопровождаются старением населения и значительным увеличением распространенности неинфекцион-



Рис. 1. Группы пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи.

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека.
СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита;
ХПН – хроническая почечная недостаточность.

ных заболеваний, в первую очередь болезней системы кровообращения, обуславливающих 31,5% всех смертей в мире [7]. Согласно эпидемиологическому исследованию 2016 г., в европейских странах более 4 млн человек умирают от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), что составляет 45% от всех случаев летального исхода, при этом $\frac{3}{4}$ смертей происходит у лиц в возрасте 75 лет и старше [8]. Помимо этого, в 12 странах Европейского региона ежегодная смертность от онкологических заболеваний превалирует над сердечно-сосудистой смертностью, несмотря на то, что на долю рака отводится менее 50% случаев, чем от ССЗ в целом.

Анализ распределения взрослого населения, нуждающегося в оказании ПМП (n=19 228 760) в конце жизни, показал преобладание у них ССЗ (38,4%), на втором месте оказались онкологические заболевания (34,01%), на третьем – хроническая обструктивная болезнь легких (рис. 2, адаптировано по [1]).

ХСН представляет собой одну из проблем здравоохранения во многих странах из-за высокой распространенности и неблагоприятного прогноза, что обусловлено совершенствованием методов лечения больных с ССЗ и старением населения. К сожалению, ведение пациентов с ХСН не всегда совершенно и нередко не соответствует клиническим рекомендациям [9]. Выживаемость больных с ХСН остается крайне низкой, составляя около 50 и 10% в течение 5 и 10 лет соответственно [10]. В Российской Федерации среди пациентов с ХСН I–IV функционального класса (ФК) средняя смертность в течение года составляет 6% [11], а после госпитализации в связи с декомпенсацией сер-

- ССЗ
- Сахарный диабет
- Туберкулез*
- Рак
- Болезни почек
- Болезнь Паркинсона
- ХОБЛ
- Цирроз печени
- Ревматический артрит
- ВИЧ/СПИД
- Болезнь Альцгеймера
- Рассеянный склероз

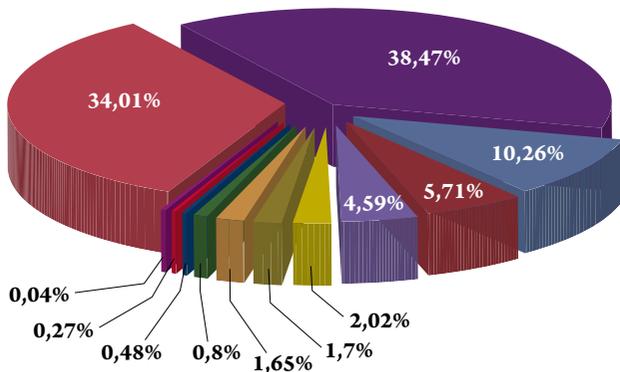


Рис. 2. Распределение взрослого населения (в %), нуждающегося в оказании паллиативной медицинской помощи в конце жизни, в зависимости от заболеваний.

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита; * – резистентный к лечению туберкулез.

дечной деятельности в течение года умирают 25,1% пациентов [12].

В настоящее время сложно определить необходимый объем оказания ПМП при тяжелой ХСН в нашей стране, что обусловлено как текущим становлением системы ПМП, так и отсутствием регистра больных с тяжелой ХСН и их патронажа.

Аспекты ухода за больными с ХСН и больными с онкологическими заболеваниями имеют некоторые отличия, однако не поддающиеся лечению симптомы на терминальной стадии заболевания, потребность в общении и в поддержке близкого окружения объединяют эти категории больных, но, несмотря на это, лишь до 5% лиц с ХСН получают специализированную ПМП [13–15].

Течение ХСН в терминальной фазе

Течение ХСН уникально в каждом случае и характеризуется периодически возникающими обострениями, которые проявляются внезапным или постепенным усилением клинических симптомов и/или признаков и ухудшением функции сердца.

В настоящее время в литературе не существует точного определения терминальной фазы жизни человека. В связи с этим многими авторами используется определение Национального института здоровья (США), согласно которому это «фаза, в которой кто-то страдает от тяжелого инкурабельного заболевания и/или в ней находится «хрупкий» пожилой человек, нуждающийся в помощи» [16].

Исследования, описывающие последние месяцы и дни жизни пациентов с тяжелой ХСН, сообщают, что большинство из них страдают от чувства нехватки воздуха, персистирующего кашля, ограничения физической нагрузки, боли, диспепсии, бессонницы, разной степени выраженности когнитивного дефицита вплоть до развития деменции, особенно у лиц старшего возраста [17].

Согласно данным J.P. Riley и J.M. Beattie, наиболее частыми симптомами, ассоциированными с ХСН в терминальной стадии, оказались одышка (у 55–95% пациентов) и слабость (у 63–93% пациентов). Реже встречались такие симптомы, как запор (у 25–30% пациентов) и сухость во рту (у 35–74% пациентов). Авторы отмечают тесную связь перечисленных симптомов с общим истощением организма. При госпитализации этих пациентов коррекция перечисленных симптомов практически не приносила облегчения: у 35% пациентов сохранялась боль, у 31% – запор, у 24% – одышка, у 24% – тошнота [18].

Практически все пациенты с ХСН отмечают постоянство, интенсивность и тесную связь симптомов (одышка, слабость, сухость во рту, сонливость) с общим физическим недомоганием. В исследовании S. Goodlin и соавт. среди 347 амбулаторных пациентов с терминальной стадией ХСН 84,4% испытывали боль, из них 39,5% жаловались на ее локализацию в разных местах, но чаще – в коленях (32,3%), а также усиление боли (в 70% случаев) при движении [19]. «Сильная» и «очень сильная» боль беспокоила 28,6% пациентов с загрудинной болью и 38,9% – с болью другой локализации. Только опиоидные анальгетики, которые были назначены 34,1% пациентов, уменьшали боль ($p=0,001$). Предикторами возникновения боли оказались дегенеративные заболевания суставов (отношение шансов – ОШ 14,95 при 95% доверительном интервале – ДИ от 3,9 до 56; $p<0,001$), другие артриты (ОШ 2,8 при 95% ДИ от 1,2 до 6,62; $p=0,017$), одышка (ОШ 3,27 при 95% ДИ от 1,47 до 7,28; $p=0,004$) и стенокардия напряжения (ОШ 3,38 при 95% ДИ от 1,30 до 8,81; $p=0,013$).

Пациентов беспокоит не только физический, но и психологический дискомфорт: эмоциональный стресс, плохое настроение, тревожность. Следует признать, что грусть и волнение пациентов о влиянии заболевания на самочувствие являются ожидаемыми и их следует отличать от депрессии. Депрессия встречается у каждого третьего пациента, а ее клинические проявления имеют много общего с тяжелой ХСН: слабость, быстрая утомляемость, бессонница, потеря аппетита, утрата интереса к жизни, чувство ненужности. Типичными симптомами ХСН являются усталость и сниженная физическая активность, а депрессия является предиктором усталости, возникающей как вследствие физической нагрузки, так и без нее [20, 21].

Зачастую как у пациентов с терминальной фазой заболевания и их близкого окружения, так и у лиц, осуществляющих уход, недостаточно знаний и понимания основных симптомов ХСН, как бороться с ними, а также, как развивается заболевание [22].

Данные недавнего перекрестного анализа когортного исследования с участием 104 пациентов с ХСН II–III ФК в возрасте от 21 до 84 лет (в среднем 53 года) показали, что 76,5% пациентов обсуждали с лечащим врачом перспективы заболевания и прогноз жизни (68%); 46,5% пациентов поднимали вопрос о предварительной разработке плана ведения и лечения. Большинство пациентов, с которыми не обсуждали перспективы течения болезни, отметили, что они хотели бы знать, что их ожидает в будущем; 74,8% пациентов скрывали свои душевные переживания, и из них 85,7% отказались сообщать об этом врачу. Пациенты, которые поднимали вопрос о перспективах заболевания, были моложе (50,3 года против 59,2 года; $p=0,007$). Мужчины чаще, чем женщины, обсуждали с врачом течение ХСН (83,6% против 62,9%; $p=0,002$), прогноз (78,5% против 48,6%; $p=0,002$) и планирование дальнейшей тактики ведения (56,1% против 28,6%; $p=0,01$). Желание или нежелание обсуждать с врачом перспективы заболевания и прогноза не ассоциировались с КЖ, числом лет жизни с ХСН или госпитализациями [23].

Для врачей важно знать не только предполагаемую продолжительность жизни пациента, но и возможные варианты течения и исхода заболевания для своевременного принятия мер по медико-социальной поддержке пациента в конце жизни.

Согласно данным S. Goodlin и соавт., терминальная фаза нередко определяется выраженностью симптомов сопутствующих заболеваний, побочными эффектами терапии, психологическими и социальными последствиями, связанными с наличием хронического прогрессирующего заболевания. Большинство пациентов с ХСН умирают от внесердечных причин, обусловленных мультиорганной патологией, а декомпенсация сердечной деятельности не всегда является ведущей причиной смерти. В связи с этим принципиальное значение имеет разработка верного подхода к ведению пациентов в этой фазе течения заболевания [19].

С целью разработки индивидуальных подходов к ведению пациентов в структуре ПМП учитываются разные варианты течения заболеваний [1, 24]. Так, при онкологическом заболевании выделяют период относительной стабилизации функций, который в дальнейшем сопровождается быстрым их ухудшением. При мультиорганной патологии, что характерно для больных с терминальной фазой ХСН, типичны периоды острой декомпенсации, требующие госпита-

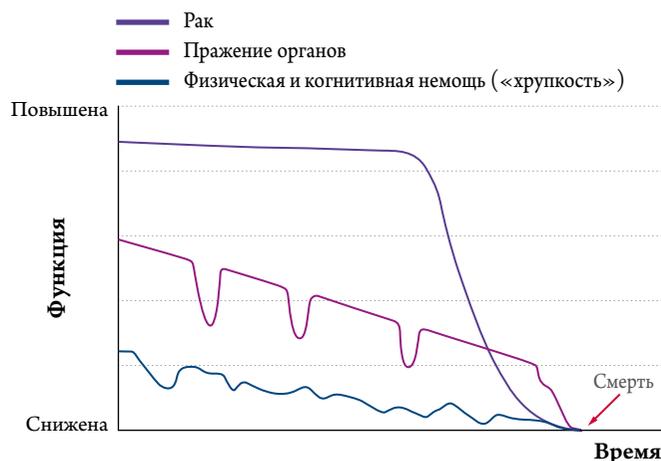


Рис. 3. Три основных варианта ухудшения состояния пациента в конце жизни с разными заболеваниями.

лизаций, и, как правило, при этом не наблюдается восстановления прежних функций. Смерть может наступить в любом из периодов декомпенсации или возможна внезапная смерть. Третий вариант характеризуется постепенным ухудшением функционального состояния пациента, что типично для лиц старческого возраста с гериатрическими синдромами, в частности, со старческой астенией и деменцией (рис. 3).

Следование клиническим рекомендациям, а также стратификация риска неблагоприятного прогноза при ХСН с применением клинических и лабораторных маркеров помогают выбрать оптимальную лечебную стратегию при ведении пациента. Разработано большое количество прогностических шкал, которые применяются как у пациентов с ХСН, ожидающих трансплантацию сердца [25], так и более широко [26]. К сожалению, шкалы имеют ряд ограничений, поскольку не могут учитывать все необходимые параметры и влияние других заболеваний на прогноз ХСН. Поэтому комплексный подход к пациенту, клиническое мышление, опыт и знание симптомов всегда помогают врачу прогнозировать развитие необратимых процессов декомпенсации ХСН.

Несмотря на этот очевидный факт, остается неясным, на каком этапе заболевания пациенту потребуется оказание ПМП.

Концепция по оказанию ПМП больным с ХСН

В 2009 г. по инициативе рабочей группы Ассоциации по сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов (ЕОК) была разработана концепция по оказанию ПМП больным с ХСН [27]. В рекомендациях ЕОК по лечению больных с ХСН (2016) поддержана эта инициатива, основная идея которой заключается в удовлетворении нужд пациента, получающего лечение дома или в условиях стационара [28].

Таблица 2. Характеристика этапов течения прогрессирующей сердечной недостаточности

I этап. Управление течением ХСН (I–III ФК по классификации NYHA)
Цель ухода включает активное наблюдение за пациентом, подбор эффективной терапии в соответствии с рекомендациями экспертов для продления жизни, контроль симптомов, обучение как пациента, так и лица, осуществляющего уход, помощь в самообслуживании.
Пациентов информируют об их состоянии, включая диагноз, этиологию и прогноз заболевания.
II этап. Поддерживающая и паллиативная фазы ухода (III–IV ФК по классификации NYHA)
Целью данного этапа являются контроль симптомов и поддержание оптимального качества жизни. Необходимо оценить прогноз и течение заболевания, разработать рекомендации по уходу за пациентом.
Целостная, междисциплинарная оценка потребностей пациента и лиц, осуществляющих уход, выступает на первый план.
Предвестниками данной фазы могут стать частые госпитализации.
Ключевым звеном данного этапа выступает специалист, координирующий оказание помощи пациенту и контакт с лечащим врачом, со специалистами ПМП и др.
В случае ухудшения состояния в планах помощи необходимо учитывать выход специалистов в нерабочие часы и дополнительно оказываемые услуги.
III этап. Уход в терминальную фазу
На этом этапе сохраняются клинические проявления терминальной фазы: почечная недостаточность, гипотония, постоянные отеки, усталость, анорексия, несмотря на максимально эффективную лекарственную терапию.
Оформляется документация по реанимационному статусу пациента, информируются все специалисты, осуществляющие уход.
В план ухода должен быть введен комплексный уход за умирающим.
Оказывается усиленная психологическая поддержка родным пациента, в том числе и во время тяжелой утраты.
ФК – функциональный класс; ПМП – паллиативная медицинская помощь.

Эксперты ЕОК полагают, что повторные эпизоды декомпенсации сердечной деятельности в течение 6 мес, несмотря на постоянную и оптимально подобранную терапию; появление угрожающих жизни аритмий; частые или постоянные внутривенные инфузии лекарственных препаратов; прогрессирующее снижение КЖ; некупируемые клинические симптомы, соответствующие IV ФК ХСН по классификации NYHA, и признаки сердечной кахексии, можно рассматривать в качестве показаний к оказанию ПМП [28].

На основании перечисленных особенностей и развивающейся доступности данного вида помощи предложен алгоритм ведения больных с ХСН с учетом особенностей разных этапов [29] (табл. 2).

Общий паллиативный медицинский уход всегда универсален и должен быть доступен пациентам, нуждающимся во всестороннем, комплексном лечении на всех этапах развития заболевания. Переход от этапа управления и контроля к этапу ухода в терминальную стадию может включать эпизоды декомпенсации, что является особенностью, отличающей уход при ХСН от ухода за пациентами с онкологическими заболеваниями. Для решения вопроса об оказании ПМП при ХСН предложено разрабатывать план по уходу с учетом предпочтений пациента и его близкого окружения [30]. Лицо, осуществляющее уход, вместе со специалистами должно обеспечить оптимальную фармакологическую поддержку, оказать помощь в самообслуживании, организовать доступ к вспомогательным сервисам и услугам. Пациенту необходима частая оценка его психологических, физических и духовных потребностей. Важно своевременно выявлять и лечить сопутствующую пато-

логию и гериатрические синдромы, особенно у лиц старшего возраста. После подтверждения наступления терминальной фазы ХСН необходимо составить и согласовать план ухода за пациентом в конце его жизни, включающий предотвращение обстоятельств, которые могут мешать пациенту спокойно уйти из жизни. В процессе течения заболевания должны быть рассмотрены все современные программы фармакологического и нефармакологического лечения, а также необходимо выяснить предпочтения пациента о реанимационных мероприятиях [29, 31].

Важно помнить, что меры, направленные на облегчение симптомов, должны корректировать не только физиологические и психологические проблемы, но и социальные и духовные нужды пациентов. Духовная гармония является важной определяющей состояния пациентов с ХСН, а усиление чувства душевного благополучия может уменьшить выраженность депрессии/тревожности и тем самым улучшить КЖ. У пациентов с ХСН мысли о смерти возникают достаточно часто, как во время декомпенсации, так и во время стабильной фазы заболевания. Некоторые пациенты чувствуют себя некомфортно при обсуждении или разговорах об их смерти, но тактичный подход врачей с хорошими навыками общения может оказаться полезным для начала обсуждения прогноза в условиях поздней стадии заболевания, хотя данный аспект ПМП неоднозначен и требует дальнейшего обсуждения [1]. Помощь специалистов паллиативной медицины и по этике также необходима для пациента и его близкого окружения [32].

В настоящее время не существует однозначного определения понятия «должный уход» в конце жизни.

С точки зрения системы здравоохранения, должный уход в терминальной стадии заболевания направлен на достижение оптимально возможного КЖ пациента с учетом его предпочтений и базируется на достижениях доказательной медицины. Поскольку потребности пациента являются важным аспектом должного ухода, пока неясно, что подразумевают сами пациенты под этим понятием. Исследований с участием таких пациентов и их родственников недостаточно, а существующие данные свидетельствуют, что пациенты с онкологическими заболеваниями или другими заболеваниями в терминальной стадии их развития имеют схожие проблемы в конце жизни. Означает ли это, что и должный уход в конце жизни также одинаков при разных заболеваниях? E. Volt и соавт. в исследовании с участием 592 человек – 45 (8%) пациентов в терминальной фазе жизни и 547 (92%) родственников – показали, что потребность в уходе и его высоком качестве как со стороны пациентов, так и родственников одинакова, несмотря на то что каждый человек имеет свои особые предпочтения в конце жизни [33]. При характеристике «должного ухода» авторы исходили из принципа: «хороший уход – это должный уход. Ни больше, ни меньше. Уход, который идет параллельно с потребностями и предпочтениями пациента».

Поскольку большинство пациентов с терминальной стадией ХСН имеют множественную сопутствующую патологию, которая может препятствовать своевременному оказанию ПМП до тех пор, пока пациент не оказывается в состоянии, близком к смерти, необходима стратегия, направленная на ее лечение. Правильно спланированные контролируемые клинические исследования могут помочь в разработке тактики ведения пациентов с ХСН в рамках ПМП.

ПМП может быть применима и на более ранних стадиях ХСН, одновременно с базисной терапией, направленной на улучшение качества и прогноза жизни. ПМП актуальна и у лиц более молодого возраста при подготовке их к операции по пересадке сердца или находящихся на аппарате искусственного кровообращения.

Специалисты Американской ассоциации сердца рекомендуют оказание ПМП всем пациентам с клинически выраженными симптомами ХСН с целью улучшения КЖ. Этот вид помощи включен в перечень мероприятий по ведению пациента при его выписке после госпитализации, что соответствует классу рекомендаций I, уровню доказательности B [34].

Согласно Г.А. Новикову и соавт. [35], показаниями, которые предложено рассматривать в качестве критериев оказания ПМП при ХСН, являются следующие:

- ХСН III–V ФК по классификации NYHA как со сниженной, так и с сохраненной фракцией выброса левого

желудочка на фоне постинфарктного кардиосклероза, врожденных и приобретенных пороков сердца, кардиомиопатий;

- необходимость в динамическом наблюдении и коррекции терапии перед планируемыми кардиохирургическими вмешательствами (аортокоронарное шунтирование, протезирование клапанов) и в раннем послеоперационном периоде; у пациентов, находящихся в листе ожидания трансплантации сердца (коррекция симптомов ХСН, нарушений ритма сердца, сопутствующей патологии);
- наличие неконтролируемой сопутствующей патологии – ССЗ и тяжелая патология бронхолегочной системы, эндокринные, гастроэнтерологические расстройства;
- наличие мультифокального атеросклероза, подтвержденного атеросклероза коронарных артерий и невозможность проведения реваскуляризации с критической ишемией органов и функциональными нарушениями.

Применение мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов с ХСН позволит значительно улучшить их клиническое состояние, КЖ и сократить затраты на лечение [36].

Таким образом, ключевыми компонентами оказания ПМП пациентам с ХСН должны быть постоянный контроль за их клиническим состоянием, устранение симптомов ХСН и сопутствующих заболеваний; максимально возможное улучшение или поддержание на прежнем уровне КЖ пациента и его семьи; оказание пациенту и его семье психологической и духовной поддержки в соответствии с необходимыми нуждами на стадии заболевания, когда специфическое лечение уже невозможно; разработка плана ухода за пациентом с учетом его предпочтений о месте смерти и проведении реанимационных мероприятий.

Пути интеграции помощи больным с ХСН

Европейское общество медицинской онкологии (ESMO) и Американское общество клинической онкологии (ASCO) создали рабочие группы по паллиативному лечению больных раком и разработали основные рекомендации. Группа ПМП ASCO сошлась во мнении, что паллиативный уход за пациентами с онкологическими заболеваниями является результатом интеграции основных принципов ПМП на всем протяжении болезни и не должен ограничиваться лишь терминальной фазой. Протоколы, разработанные для ухода за онкологическими пациентами, требуют дальнейших доработок, чтобы гарантировать возможность применения их при терминальной стадии ХСН.

Эффективность и безопасность ПМП больным с ХСН подтверждена в недавнем систематическом обзоре и метаанализе 7 рандомизированных клинических исследований, основным критерием эффективности в которых являлась

смертность. По сравнению с обычным ведением паллиативный уход способствовал улучшению КЖ (ОШ 1,46 при 95% ДИ от 0,12 до 2,79; $p=0,03$) и снижению выраженности депрессии (ОШ $-0,62$ при 95% ДИ от $-0,99$ до $-0,25$; $p=0,03$), однако не наблюдалось снижения смертности (ОШ 1,28 при 95% ДИ от 0,86 до 1,92; $p=0,22$) и частоты госпитализаций (ОШ 0,84 при 95% ДИ от 0,66 до 1,07; $p=0,16$) [37].

В 2017 г. опубликованы результаты одноцентрового рандомизированного клинического исследования, в котором оценивалось влияние мультидисциплинарного паллиативного подхода на прогноз жизни пациентов с терминальной стадией ХСН. Обычную помощь получали 75 пациентов и такому же количеству пациентов дополнительно оказывался паллиативный медицинский уход. Пациенты, рандомизированные в группу ПМП, через 6 мес наблюдения отметили значительное улучшение КЖ как по Канзасскому опроснику (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; 95% ДИ от 0,94 до 18,05 для КЖ; $p=0,030$), так и по опроснику FACIT – Pal (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Palliative Care scale при 95% ДИ от 0,84 до 22,71 для КЖ; $p=0,035$). Кроме того, снизилась выраженность депрессии ($p=0,020$) и тревожности ($p=0,045$), а также усилилось чувство душевного благополучия ($p=0,027$). Однако авторы не выявили различий по частоте госпитализаций и уровню смертности при сравнении двух групп пациентов [38]. Комментируя результаты данного исследования, E. Adler и N. Wettersten обращают внимание, что улучшение КЖ и духовного состояния более значимо для пациентов, чем продление жизни в этот период болезни [39].

Оказание специализированной ПМП требует мультипрофессиональной команды специалистов, которые в процессе работы взаимодействуют друг с другом, обеспечивая междисциплинарный подход, адаптированный к культурным, социальным и экономическим условиям [4, 35, 40].

Существует несколько моделей оказания ПМП при ХСН, которые применимы как в стационарных, так и в амбулаторных условиях [27]. В модели, в которой междисциплинарный подход играет ключевую роль, ПМП оказывается врачом общей практики, кардиологом, средним медицинским персоналом, специалистами ПМП или другими специалистами, по мере необходимости. Консультации по ПМП организуются как для госпитализированных, так и амбулаторных пациентов, несмотря на то что специалисты по паллиативному уходу могут работать на базе больниц или хосписов. Для таких пациентов важно организовать консультации специалистов в домашних условиях в знакомой обстановке с целью

коррекции терапии и предупреждения госпитализаций. Данная модель применяется в Великобритании и была финансирана Британским фондом сердца (British Heart Foundation).

Примером другой модели является организация мобильных бригад ПМП в Швейцарии, оказывающих поддержку пациентам и их семьям на дому. Специалисты ПМП берут на себя ответственность за оказание основного ухода за пациентом и членами его семьи, а специалисты по ХСН консультируют в вопросах, связанных с лечением непосредственно этого состояния. Службы ПМП могут быть организованы в стационарных отделениях больниц общего профиля, в независимых центрах хосписной помощи или в рамках общественных программ поддержки пациентов, получающих уход на дому с участием обученных медсестер, обеспечивающих базовый уход за пациентом и поддержку членам его семьи.

Принципиальным отличием этой модели является вовлечение в процесс специалистов по сердечной недостаточности, которые не занимаются оказанием собственно ПМП, а решают проблемы, связанные непосредственно с ХСН.

Общим для этих моделей является наличие многозвенной системы с участием команды врачей разных специальностей, в которой ведущим фактором выступают потребности пациента и его близкого окружения, а целью является достижение оптимально возможного уровня жизни лиц, нуждающихся в ПМП. Возможно, что слова леди Сесилии Сондерс, основательницы хосписа св. Христофора: «Посмотрите на других, что и как делают они, и подумайте, как применить это в ваших условиях. Здесь не нужно стремиться к единообразию», верно отражают подходы к организации ПМП.

В нашей стране наблюдается динамичное развитие этого вида медицинской помощи и создание сети кабинетов по оказанию паллиативной поддержки на базе лечебно-профилактических учреждений. В рамках этого масштабного проекта предстоит разработать алгоритмы ведения пациентов с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, включая ХСН, которые должны соответствовать международным и отечественным стандартам оказания своевременной ПМП и значительно снизить нагрузку на лечебные учреждения [41, 42].

Основные направления развития ПМП больным с тяжелой ХСН в нашей стране заключаются в разработке и осуществлении мер, направленных на включение этого вида помощи в процесс непрерывного оказания медицинских услуг пациентам паллиативного профиля с усиленным вниманием к оказанию медицинской помощи в амбулаторных условиях и на дому; в определении и разработке критериев перехода пациентов с ХСН в категорию нуждающихся в оказании ПМП и, возможно, в пересмотре

критериев тяжести ХСН как показаний к оказанию ПМП [35, 43–46].

Соответствующие разделы в национальных рекомендациях помогут информировать врачей, особенно первичного этапа здравоохранения, о месте кардиологической ПМП в современной медицине и своевременности ее оказания.

Таким образом, применение ПМП вполне возможно при работе с пациентами, страдающими ХСН, и является особенно актуальным при прогрессировании заболевания. Данный подход направлен на достижение оптимально возможного КЖ пациентов и их семей, столкнувшихся с тяжелой симптоматикой ХСН.

Раннее выявление и лечение физических и психологических симптомов, своевременное решение социальных и духовных потребностей могут облегчить страдания пациента. Качественная ПМП должна быть интегрирована в рамках коллективного подхода в оказании комплексной помощи пациентам и не должна применяться только для пациентов, которые могут умереть в ближайшие несколько дней или недель. Индивидуальные особенности пациента, возраст и семейные вопросы являются приоритетными при разработке плана ведения в терминальной стадии заболевания.

Конфликт интересов у всех авторов отсутствует.

Information about the author:

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Larina Vera N. – MD, professor.

E-mail: larinav@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- World Health Organisation. Global Atlas of Palliative Care at the End of Life. World health Organisation 2014.
- Murray S., Sheikh A. Palliative care beyond cancer: care for all at the end of life. *BMJ* 2008;336:958–959. DOI: 10.1136/bmj.39535.491238.94
- Worldwide palliative care alliance (WPCA); World Health Organization 2015. http://www.who.int/nmh/Global_Atlas_of_Palliative_Care.pdf; World Health Organisation. Global Atlas of Palliative Care at the End of Life. World health Organisation 2014
- Palliative care by the adult and to children: organization and vocational education. Collection of documents of WHO and EAPP. М.: R. Valent 2014;180 p. Russian (Паллиативная помощь взрослым и детям: организация и профессиональное обучение. Сборник документов ВОЗ и ЕАПП. М.: Р. Валент 2014;180 с.)
- Gamondi C., Larkin P., Payne S. Core competencies in palliative care: an EAPC White Paper on palliative care education. *Eur J Palliative Care* 2013;20(2):86–89.
- Nordgren L., Olsson H. Palliative care in a coronary care unit: a qualitative study of physicians' and nurses' perceptions. *J Clin Nurs* 2004;13(2):185–193. DOI: 10.1111/j.1365-2702.2004.00816.x
- Naghavi M., Wang H., Lozano R. et al. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;385:117–171. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2.
- Townsend N., Wilson L., Bhatnagar P. et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J* 2016;37:3232–3245. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw334
- Komajda M., Cowie M., Tavazzi L. et al. on behalf of the QUALIFY Investigators. Physicians' guideline adherence is associated with better prognosis in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry. *Eur J Heart Failure* 2017;19(11):1414–1423; DOI:10.1002/ejhf.887
- Pazos-López P., Peteiro-Vázquez J., Carcía-Campos A. et al. The causes, consequences, and treatment of left or right heart failure. *Vascular Health and Risk Management* 2011;7:237–254. DOI: 10.2147/VHRM.S10669
- Mareev V. Yu., Fomin I. V., Ageev F. T. et al. Clinical recommendations. Chronic Heart Failure (CHF). *Heart Failure* 2017;18(1):3–40. Russian (Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). *Журнал Сердечная Недостаточность* 2017;18(1):3–40).
- Polyakov 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. DOI: 10.18087/rhfj.2016.5.2239. 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). *Журнал Сердечная Недостаточность* 2016;17(5):299–305. DOI: 10.18087/rhfj.2016.5.2239).
- Bekelman D., Hutt E., Masoudi F. et al. Defining the role of palliative care in older adults with heart failure. *Int J Cardiol* 2008;125:183–190. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.10.005
- Adler E., Goldfinger J., Kalman J. et al. Palliative care in the treatment of advanced heart failure. *Circulation* 2009;120:2597–606. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.869123
- Blinderman C., Homel P., Billings A. et al. Symptom distress and quality of life in patients with advanced congestive heart failure. *J Pain Symptom Manage* 2008;35:594–603. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2007.06.007
- National Institutes of Health. National institutes of health state-of-the science conference statement of improving end-of-life care, 2004. Online source. <http://consensus.nih.gov/2004/2004EndOfLifeCareSOS024html.htm>. Accessed 28 Aug 2017.
- Ward C. The need for palliative care in the management of heart failure. *Heart* 2002;87:294–298.
- Riley J., Beattie J. Palliative care in heart failure: facts and numbers. *ESC Heart Failure* 2017;4:81–87. DOI: 10.1002/ehf2.12125
- Goodlin S., Wingate S., Albert N. et al. PAIN-HF Investigators. Investigating pain in heart failure patients: the pain assessment, incidence, and nature in heart failure (PAIN-HF) study. *J Card Fail* 2012;18(10):776–783. DOI: 10.1016/j.cardfail.2012.07.007
- Smith O., Michielsen H., Pelle A. et al. Symptoms of fatigue in chronic heart failure patients: Clinical and psychological predictors. *Eur J of Heart Fail* 2007;9:922–927. DOI: 10.1016/j.ejheart.2007.05.016

21. Jiang W., Kuchibhatla M., Clary G. et al. Relationship between depressive symptoms and long-term mortality in patients with heart failure. *Am Heart J* 2007;154:102–108. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.03.043
22. Boyd K., Murray S., Kendall M. et al. Living with advanced heart failure: a prospective, community based study of patients and their carers. *Eur J Heart Fail* 2004;6(5):585–591. DOI: 10.1016/j.ejheart.2003.11.018
23. Gordon N., O’Riordan D., Dracup K. et al. Let Us Talk About It: Heart Failure Patients’ Preferences Toward Discussions about Prognosis, Advance Care Planning, and Spiritual Support. *J Palliative Medicine* 2017;1(20):79–83. DOI: 10.1089/jpm.2016.0097
24. Lunney J., Lynn J., Foley D. et al. Patterns of functional decline at the end of life. *JAMA* 2003;289(18):2387–2392. DOI: 10.1001/jama.289.18.2387
25. Koelling T., Joseph S., Aaronson K. Heart failure survival score continues to predict clinical outcomes in patients with heart failure receiving beta-blockers. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:1414–1422. DOI: 10.1016/j.healun.2003.10.002
26. Levy W., Mozaffarian D., Linker D. et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006;113:1424–1433. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.584102
27. Jaarsma T., Beattie J., Ryder M. et al. Palliative care in heart failure: a position statement from the palliative care workshop of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2009;1(5):433–443. DOI: 10.1093/eurjhf/hfp041
28. 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;69:1167. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128
29. Howlett J., Morrin L., Fortin M. et al. End-of-life planning in heart failure: It should be the end of the beginning. *The Canadian Journal of Cardiology* 2010;26(3):135–141.
30. Denvir M., Highet G., Robertson S. et al. Future Care Planning for patients approaching end-of-life with advanced heart disease: an interview study with patients, carers and healthcare professionals exploring the content, rationale and design of a randomised clinical trial. *BMJ Open* 2014;4(7):e005021. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-005021
31. Westlake C., Smith V. Nursing concerns with palliative care and at the end-of-life in patients with heart failure. *Nursing: Research and Reviews* 2015;5:33–47. <https://doi.org/10.2147/NRR.S45298>
32. Willems D., Hak A., Visser F., Van der Wal G. Thoughts of patients with advanced heart failure on dying. *Palliat Med* 2004;18:564–572. doi.org/10.1191/0269216304pm9190a
33. Bolt E., Pasma R., Willems D., Onwuteaka-Philipsen B. Appropriate and inappropriate care in the last phase of life: An explorative study among patients and relatives. *BMC Health Services Research* 2016;16(1):655. DOI: 10.1186/s12913-016-1879-3
34. Yancy C., Jessup M., Bozkurt B. et al. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:e147–239. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.019
35. Course of lectures on palliative medicine. Under G.A. Novikov’s edition. Moscow 2017;368–384. Russian (Курс лекций по паллиативной медицине. Под ред. Г.А. Новикова. М., 2017;368–384).
36. Bekelman D., Allen L., McBrude C. et al. Effect of a Collaborative Care Intervention vs Usual Care on Health Status of Patients With Chronic Heart Failure The CASA Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. Published online February 26, 2018. doi:10.1001/jamainternmed.2017.8667
37. Zhou K., Mao Y. Palliative care in heart failure : A meta-analysis of randomized controlled trials. *Herz* 2018 Feb 21. DOI: 10.1007/s00059-017-4677-8.
38. Rogers J., Patel C., Mentz R. et al. Palliative Care in Heart Failure: The PAL-HF Randomized, Controlled Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* 2017;70(3):342–343. DOI.org/10.1016/j.jacc.2017.05.030
39. Adler E., Wettersten N. Mending the soul when the heart is broken. *J Am Coll Cardiol* 2017;70(3):342–343. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.05.058
40. Chow J., Senderodich H. It’s Time to Talk: Challenges in Providing Integrated Palliative Care in Advanced Congestive Heart Failure. *Curr Cardiol Rev* 2018. Jan 23. doi: 10.2174/1573403X14666180123165203.
41. The order of the Ministry of Health of the Russian Federation of April 14, 2015 No. 187n “About the statement of the Order of rendering palliative medical care to adult population”. Russian (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 апреля 2015 г. № 187н “Об утверждении Порядка оказания паллиативной медицинской помощи взрослому населению”). <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9139-prikaz-ministerstva-zdravooxraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-14-aprelya-2015-g-187n-ob-utverzhdanii-poryadka-okazaniya-palliativnoy-meditsinskoy-pomoschi-vzrosloму-naseleniyu>
42. The order of the Moscow Department of Healthcare of August 28 2017 N 605 “About the organization of rendering palliative medical care to adult population”. Russian (Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 28 августа 2017 N 605 «Об организации оказания паллиативной медицинской помощи взрослому населению»). <https://www.mos.ru/upload/documents/files/4258/605.pdf>
43. Novikov G.A., Sharafutdinov M.G., Rudoy S.V. et al. The prospects of development and integration of educational programs for palliative medical care in the Russian Federation. M.: “Palliative Medicine and Rehabilitation of Patients” Fund / Palliative medicine and rehabilitation 2014;2:5–8. Russian (Новиков Г.А., Шарафутдинов М.Г., Рудой С.В. и др. Перспективы развития и интеграция образовательных программ по паллиативной медицинской помощи в Российской Федерации. М.: Фонд «Паллиативная медицина и реабилитация больных»/ Паллиативная медицина и реабилитация 2014;2:5–8).
44. Nesterenko O.I., Adasheva T.V., Novikov G.A., Zadionchenko V.S. Palliative medical care in cardiology – the myth or reality? Palliative medicine and rehabilitation of 2016;2:5–108. Russian (Нестеренко О.И., Адашева Т.В., Новиков Г.А., Задюнченко В.С. Паллиативная медицинская помощь в кардиологии – миф или реальность? Паллиативная медицина и реабилитация 2016;2:5–10). <https://elibrary.ru/item.asp?id=26193742>
45. Kostenko V. A., Sitnikova M.Yu., Skorodumova E.A. et al. A new scale of assessment of the two-year forecast of survival for the patients hospitalized in a versatile hospital concerning sharp decompensatory heart failure. *Cardiology* 2017;57(6):33–39. DOI: 10.18565/cardio.2017.6.33–39. Russian (Костенко В.А., Ситникова М.Ю., Скородумова Е.А. и др. Новая шкала оценки двухлетнего прогноза выживаемости для пациентов, госпитализированных в многопрофильный стационар по поводу острой декомпенсированной сердечной недостаточности. *Кардиология* 2017;57(6):33–39. DOI: 10.18565/cardio.2017.6.33-39).
46. Sitnikova M.Yu., Bortsova M.A., Galenko V.L. et al. Continuum stages for improvement of the forecast in different subgroups of sick HSN: from the organization of management and optimization of the program of physical rehabilitation to specification of risk factors, available to a research. *Transmitting medicine* 2015;2(5):62–72. Russian (Ситникова М.Ю., Борцова М.А., Галенко В.Л. и др. Этапы континуума для улучшения прогноза в разных подгруппах больных ХСН: от организации менеджмента и оптимизации программ физической реабилитации к уточнению доступных для исследования факторов риска. *Трансляционная медицина* 2015;2(5):62–72).

Поступила 21.01.18 (Received 21.01.18)

Галеева З. М.¹, Галявич А. С.¹, Балеева Л. В.¹, Галимзянова Л. А.²,
Рафиков А. Ю.², Гизатуллина Н. Ф.², Мустафина Д. А.³

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

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

³ ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия

СЛУЧАЙ АМИЛОИДОЗА В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Ключевые слова: амилоидоз, сердце.

Ссылка для цитирования: Галеева З. М., Галявич А. С., Балеева Л. В., Галимзянова Л. А., Рафиков А. Ю., Гизатуллина Н. Ф., Мустафина Д. А. Случай амилоидоза в кардиологической практике. *Кардиология*. 2019;59(1):93–96.

РЕЗЮМЕ

Представлены клинический случай амилоидоза и краткий обзор поражения сердечно-сосудистой системы, критериев постановки диагноза, принципов лечения при данном диагнозе.

Galeeva Z. M.¹, Galyavich A. S.¹, Baleeva L. V.¹, Galimzyanova L. A.²,
Rafikov A. Y.², Gizatullina N. F.², Mustafina D. A.³

¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russia

² Interregional Clinical Diagnostic Center, Kazan, Russia

³ Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia

THE CASE OF AMYLOIDOSIS IN CARDIOLOGICAL PRACTICE

Keywords: amyloidosis; heart.

For citation: Galeeva Z. M., Galyavich A. S., Baleeva L. V., Galimzyanova L. A., Rafikov A. Y., Gizatullina N. F., Mustafina D. A. The Case of Amyloidosis in Cardiological Practice. *Kardiologiia*. 2019;59(1):93–96.

SUMMARY

In this article we present brief overview of the subject of amyloidosis and involvement of the cardiovascular system, the criteria for diagnosis, principles of treatment, and the clinical case of cardiac amyloidosis.

Амилоидоз, амилоидная дистрофия – группа заболеваний с большим разнообразием клинических проявлений, характеризующихся внеклеточным отложением нерастворимых сложных белково-полисахаридных комплексов. Ранее считалось, что амилоидоз – редкое заболевание, в последнее время амилоидоз сердца признан более распространенным явлением [1]. В норме неверно свернутые белки подвергаются внутриклеточной деградации в протеасомах или внеклеточно уничтожаются макрофагами. При амилоидозе деградация не происходит, и аномальный белок начинает накапливаться во внеклеточном пространстве, где в дальнейшем он вовлекается в патологический синтез с образованием сложного гликопротеида – амилоида. Амилоидное осаждение может происходить в двух вариантах: в нескольких органах, т. е. как системный процесс (например, сердце, печень, почки, кожа, глаза, легкие, нервная система) или как локальный процесс в одном из органов.

Наиболее часто сердце вовлекается при первичном амилоидозе (AL-амилоидоз – immunoglobulin light chains derived) [2–4], более редко – при вторичном (AA), наследственном (AF) и старческом (ASC1). Отложение

амилоида может происходить в эндокард, миокард, перикард, в ткань предсердий и сосудистую сеть [5].

По данным литературы, при обследовании 50% пациентов с поражением сердца выявляются симптомы правосторонней хронической сердечной недостаточности (ХСН). При подозрении на амилоидоз следует оценить ряд лабораторных показателей: тропонин Т, N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) [6], протеинурию, транстиретин; провести электрофорез белков сыворотки и мочи, иммунофиксацию белков сыворотки и мочи, генетические исследования для определения специфического типа амилоидоза; прибегнуть к инструментальным методам диагностики: электрокардиографии, эхокардиографии (ЭхоКГ), холтеровскому мониторингованию электрокардиограммы – ЭКГ (ХМ ЭКГ), эндомиокардиальной биопсии, подслизистой биопсии прямой кишки, биопсии абдоминальной жировой ткани [7, 8], биопсии костного мозга, магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца [5, 9, 10].

На ЭКГ могут обнаруживаться низкий вольтаж (в 46% случаев), псевдоинфарктная картина (46%), сочетание низкого вольтаж и псевдоинфарктной картины (25%), фибрилляция или трепетание предсердий (20%), блокада

ножек пучка Гиса, атриовентрикулярные блокады высоких степеней (3%). Низкий вольтаж на ЭКГ и большая масса левого желудочка (ЛЖ) при ЭхоКГ – наиболее точные предикторы инфилтративной кардиомиопатии [5]. Для первоначальной оценки подходит трансторакальная ЭхоКГ, которая позволит выявить следующие изменения: нормальная или уменьшенная полость ЛЖ; сохраненная фракция выброса (ФВ) ЛЖ, снижение систолической функции ЛЖ, которое развивается в поздние сроки; диастолическая дисфункция – рестриктивный митральный поток при доплеровской оценке; гипертрофия правого желудочка (ПЖ) [11]; дилатация ПЖ (маркер неблагоприятного прогноза), дисфункция ПЖ, характерная для амилоидоза, увеличение левого предсердия (ЛП) [12], расширение обоих предсердий в поздние сроки; утолщение межжелудочковой перегородки (МЖП); утолщение створок атриовентрикулярных клапанов; небольшой выпот в полость перикарда, отсутствие признаков гипертрофии ЛЖ на ЭКГ и толщина МЖП более 1,98 см (в отсутствие артериальной гипертензии); зернистого или сверкающего вида миокарда [5].

В дальнейшем предпочтительно проведение МРТ сердечно-сосудистой системы с гадолинием. При этом характерными признаками являются субэндокардиальное накопление гадолиния, увеличение времени его вымывания – наиболее точный предиктор положительного результата биопсии на амилоидоз сердца (чувствительность 88% и специфичность 95%) [5, 13, 14].

Целями фармакотерапии являются облегчение симптомов; увеличение сердечного выброса; терапия застойной ХСН; терапия основного заболевания, приведшего к амилоидозу. В случае большого плеврального выпота выполняют торакоцентез. При назначении препаратов нужно учесть следующее: противопоказаны верапамила, дилтиазем (отрицательный инотропный эффект). По данным литературы, хороший эффект наблюдался при применении комбинации мелфалана и дексаметазона [15–18]; альтернативная терапия – циклофосфамид и талидомид, возможно применение колхицина [19, 20]. При необходимости назначают петлевые диуретики, инотропные агенты, антиаритмические препараты (амиодарон), антикоагулянты. Трансплантация сердца не является методом выбора у пациентов с ХСН в связи с высокой смертностью [5, 21].

В качестве клинического примера приводим один из случаев амилоидоза, диагностированного в условиях нашей клиники.

Пациентка Б., 1956 года рождения (61 год), поступила на плановую госпитализацию с жалобами на боли в грудной клетке, одышку в покое и после малейшей физической нагрузки.

Объективно: рост 156 см, масса тела 50 кг, индекс массы тела 20,6 кг/м². Общее состояние средней тяжести. Отеки

до колен с обеих сторон. В легких дыхание не проводится справа ниже VII ребра. Частота дыхания 18 в минуту, пульс 79 уд/мин, артериальное давление (АД) 90/50 мм рт. ст., тоны сердца ритмичные, шумы не выслушиваются, печень пальпируется на 8 см ниже края реберной дуги.

В общем анализе крови изменений не выявлено, в моче обнаружен белок 0,2 г/л. Функциональные пробы печени в пределах нормы; скорость клубочковой фильтрации снижена до 46 мл/мин; повышен уровень λ -глутамилтранспептидазы 292 ед/л. Липопротеиды высокой плотности 0,61 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности 2,4 ммоль/л. Уровень тропонина I при поступлении 0,21 пг/мл. Резко повышен уровень натрийуретического пептида (NT-proBNP) – в динамике 18 861 и 12 688 пг/мл.

На ЭКГ регистрировалось трепетание предсердий с проведением 2:1, частота желудочковых сокращений 89 в минуту, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, низкий вольтаж QRS, отсутствует нарастание амплитуды зубца R_{V1-V4}. Результаты ЭхоКГ приведены в табл. 1.

Заключение по ЭхоКГ: утолщение миокарда ЛЖ, максимальная толщина МЖП 1,9 см. Диффузная гипокинезия миокарда ЛЖ с выраженным снижением ФВ до 25% (Simpson). Диастолическая дисфункция ЛЖ рестриктивного типа. Выраженное снижение сократимости ПЖ (TAPSE 0,5 см, S' 4 см/с). Расширение ушка ЛП, вероятно, с наличием тромбов на дне ушка. Увеличение предсердий. Митральная регургитация II–III степени, трикуспидальная – III степени. Легочная гипертензия. Уплотнение и утолщение створок и хорд атриовентрикулярных клапанов. Расхождение листочков перикарда в диастолу за задней стенкой ЛЖ 1,4–1,7 см.

Экстракраниальное дуплексное сканирование: атеросклероз брахиоцефальных артерий, стенозы сонных артерий 20–30%.

На рентгенограмме органов грудной клетки выявлен двухсторонний гидроторакс. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости определялись признаки гепатомегалии, ХСН по правожелудочковому типу, асцит.

При ХМ ЭКГ регистрировались трепетание предсердий; частые, местами спаренные, политопные желудочко-

Таблица 1. Данные ЭхоКГ пациентки Б.

Показатель	Значение
Толщина заднебоковой стенки ЛЖ, см	1,3
Толщина межжелудочковой перегородки, см	1,4
Размер правого желудочка, см	2,5
Левое предсердие, см	4,1
Масса миокарда ЛЖ, г	222,4
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	148,3
Конечный диастолический объем ЛЖ, мл	70
Максимальный объем левого предсердия, мл	70
Максимальный объем правого предсердия, мл	74

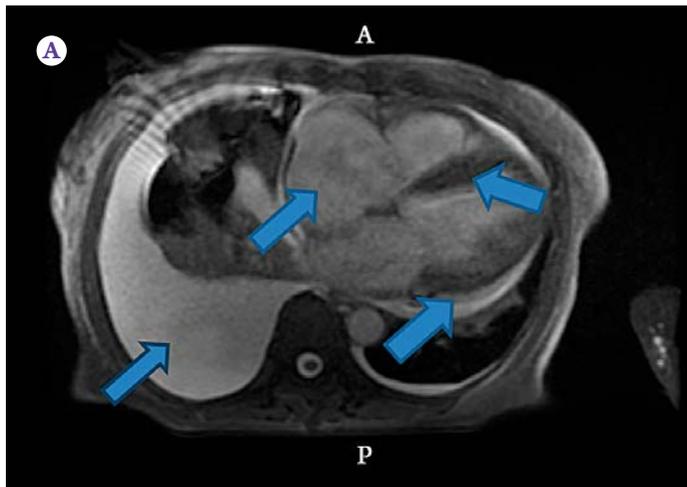


Рис. 1. Результаты магнитно-резонансной томографии сердца пациентки Б.

А – обычный режим: гидроторакс справа, увеличенные предсердия, гидроперикард, гипертрофия ЛЖ (обозначены стрелками слева направо); Б – отсроченное контрастирование, яркий миокард: неишемический генез – неравномерное диффузное контрастирование ЛЖ и ПЖ, гипертрофия ЛЖ. МРТ – магнитно-резонансная томография; ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек.

вые экстрасистолы и эпизод неустойчивой желудочковой тахикардии.

Результаты МРТ представлены на рис. 1 и в табл. 2.

По данным МРТ (см. рис. 1) выявлены диффузная гипокинезия стенок ЛЖ и ПЖ с выраженным снижением их глобальной сократительной функции, гипертрофия миокарда ЛЖ. По характеру контрастирования можно предполагать амилоидную кардиопатию. Умеренно выраженный гидроперикард. Выраженный правосторонний гидроторакс.

Было решено провести ректороманоскопию, биопсию и гистологическое исследование (рис. 2).

Заключительный клинический диагноз: генерализованный амилоидоз с поражением сердца, кишечни-

Таблица 2. Данные МРТ сердца пациентки Б.

Параметр	Результат	Норма
КДО ЛЖ, мл	140	84–168
ФВ ЛЖ, %	25	58–76
Масса миокарда ЛЖ, г	190	72–144
КДР ЛЖ, см	4,6	4,6
КСР ЛЖ, см	4,1	4,1
Толщина МЖП ЛЖ, см	1,4	До 1,0
Толщина ЗСЛЖ, см	1,5	До 1,0
КДО ПЖ, мл	137	84–168
ФВ ПЖ, %	19	54–78

МРТ – магнитно-резонансная томография; КДО – конечный диастолический объем; ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; ПЖ – правый желудочек.

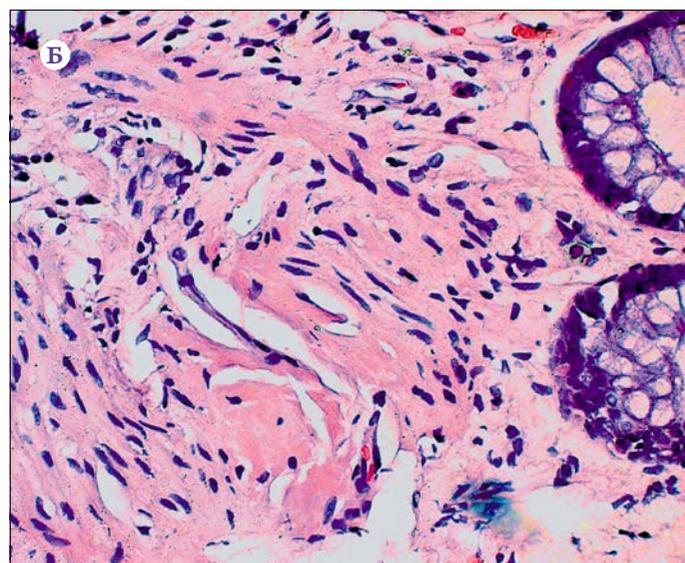
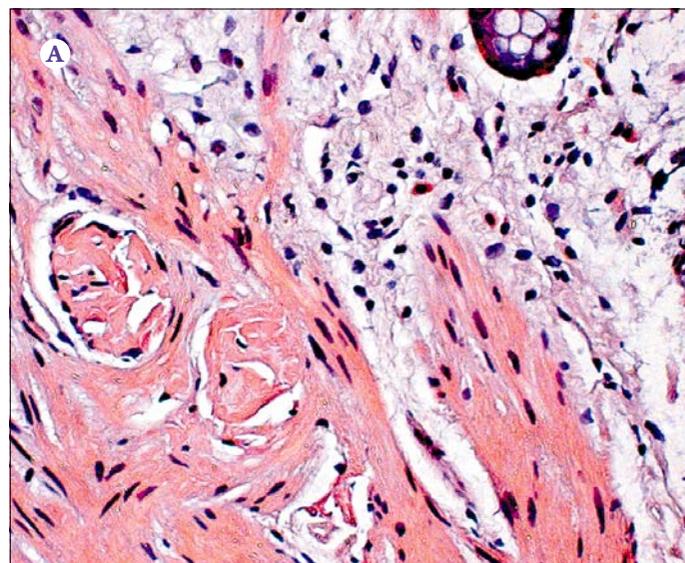


Рис. 2. Результаты гистологического исследования.

А – глобулы (отложение амилоида), окраска конго красным, увеличение $\times 400$; Б – малое количество гладких мышечных клеток – при окраске гематоксилином и эозином амилоид представлен крупными аморфными эозинофильными массами, увеличение $\times 400$.

ка. Недостаточность митрального клапана II–III степени. Недостаточность трикуспидального клапана III степени. Постоянная форма трепетания предсердий, с проведением на желудочки 2:1–3:1; частые поли-топные желудочковые экстрасистолы с эпизодом неустойчивой желудочковой тахикардии. ХСН 2Б стадии. Функциональный класс 3. Умеренная легочная гипертензия. Правосторонний гидроторакс. Гидроперикард. Асцит. Гепатоз. Гепатомегалия. Протеинурия. Хроническая болезнь почек 3А–3Б стадии. Атеросклероз брахиоцефальных артерий.

Information about the author:

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Galeeva Zulfiya M. - PhD.

E-mail: maktub29@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ronglih Liao, Jennifer E. Ward. Amyloid Cardiomyopathy: Disease on the Rise. *Ward Circ Res* 2017; 120:1865–1867. *CIRC RES Journal* ISSN: 0009-7330 (Print), 1524-4571 (Electronic).
- Palladini G., Dispenzieri A., Gertz M.A. et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol* 2012; 30(36):4541–4549. ISSN: 0732-183X (print) 1527-7755 (web)
- Salinaro F., Meier-Ewert H.K., Miller E.J. et al. Longitudinal systolic strain, cardiac function improvement, and survival following treatment of light-chain (AL) cardiac amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016; 2:12. DOI 10.1007/978-3-319-45237-1 4. ISBN 978-3-319-45236-4 (print) ISBN 978-3-319-45237-1 (online)
- Schiano-Lomoriello V., Galderisi M., Mele D. et al. Longitudinal strain of left ventricular basal segments and E/e' ratio differentiate primary cardiac amyloidosis at presentation from hypertensive hypertrophy: an automated function imaging study. *Echocardiography* 2016; Sep; 33(9):1335-1343. ISSN: 0742-2822 (print); 1540-8175 (online)
- Gyanendra K. Sharma. Cardiac Amyloidosis. Mar 21, 2017. <https://emedicine.medscape.com>.
- Damy T., Deux J.F., Moutereau S. et al. Role of natriuretic peptide to predict cardiac abnormalities in patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *Amyloid* 2013; 4:212-220. PMID: 23964755 DOI: 10.3109/13506129.2013.825240
- Ikeda S., Sekijima Y., Tojo K., Koyama J. Diagnostic value of abdominal wall fat pad biopsy in senile systemic amyloidosis. *Amyloid* 2011;18(4):211-215. PMID:23964755. DOI: 10.3109/13506129.2013.825240
- Kuettling D.L., Homsy R., Sprinkart A.M. et al. Quantitative assessment of systolic and diastolic function in patients with LGE negative systemic amyloidosis using CMR. *Int J Cardiol* 2017 Apr 1; 232:336-341. ISSN: 0167-5273. PMID: 28153537. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.12.054.
- Kwong R.Y., Heydari B., Abbasi S. et al. Characterization of cardiac amyloidosis by atrial late gadolinium enhancement using contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging and correlation with left atrial conduit and contractile function. *Am J Cardiol* 2015 Aug 15; 116(4):622-629. PMID: 26076990 PMID: PMC4769620 DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.05.021. ISSN 0002-9149 (print) 1879-1913 (web)
- Takashio S., Izumiya Y., Jinnin M. et al. Diagnostic and prognostic value of subcutaneous tissue biopsy in patients with cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 2012 Nov 15; 110(10):1507-1511. PMID: 22863178. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.06.059.
- Bodez D., Ternacle J., Guellich A. et al. Prognostic value of right ventricular systolic function in cardiac amyloidosis. *Amyloid* 2016 Sep; 23(3): 158-167. PMID: 23964755. DOI: 10.3109/13506129.2013.825240
- Mohty D., Pibarot P., Dumesnil J.G. et al. Left atrial size is an independent predictor of overall survival in patients with primary systemic amyloidosis. *Arch Cardiovasc Dis* 2011 Dec; 104(12): 611-618. PMID: 22152513. DOI: 10.1016/j.acvd.2011.10.004.
- Barison A., Aquaro G.D., Pugliese N.R. et al. Measurement of myocardial amyloid deposition in systemic amyloidosis: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Intern Med* 2015 May; 277(5):605-614. PMID: 25346163 DOI: 10.1111/joim.12324
- Cytawa W., Teodorczyk J., Lass P. Nuclear imaging of amyloidosis. *Pol J Radiol* 2014 Jul 24; 79:222-227. PMID: 25071873. PMID: PMC4111651. DOI: 10.12659/PJR.890147.
- Sancharawala V., Wright D.G., Seldin D.C. et al. An overview of the use of high-dose melphalan with autologous stem cell transplantation for the treatment of AL amyloidosis. *Bone Marrow Transplant* 2001 Oct; 28(7):637-642. PMID: 11704785 DOI: 10.1038/sj.bmt.1703200
- Palladini G., Perfetti V., Obici L. et al. Association of melphalan and high-dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation. *Blood* 2004 Apr 15. 103(8):2936-2938. PMID: 15070667. DOI: 10.1182/blood-2003-08-2788
- Palladini G., Sachchithanatham S., Milani P. et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. *Blood* 2015 Jul 30; 126(5):612-615. PMID: 25987656. DOI: 10.1182/blood-2015-01-620302
- Sher T., Gertz M.A. Recent advances in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Future Cardiol* 2014 Jan; 10(1):131-146. PMID: 24344669. DOI: 10.2217/fca.13.85.
- Sperry B.W., Ikram A., Hachamovitch R. et al. Efficacy of chemotherapy for light-chain amyloidosis in patients presenting with symptomatic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2016 Jun 28; 67(25):2941-2948. PMID: 27339491. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.593
- Wechalekar A.D., Goodman H.J., Lachmann H.J. et al. Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood* 2007 Jan 15; 109(2):457-464. PMID: 16990593. DOI: 10.1182/blood-2006-07-035352
- Grogan M., Gertz M., McCurdy A. et al. Long term outcomes of cardiac transplant for immunoglobulin light chain amyloidosis: The Mayo Clinic experience. *World J Transplant* 2016 Jun 24. 6(2):380-388. PMID: 27358783 PMID: PMC4919742. DOI: 10.5500/wjt.v6.i2.380

Поступила 16.01.18 (Received 16.01.18)



Статин №1!¹

АТОРИС[®]

аторвастатин
таблетки по 10 мг, 20 мг, 30 мг и 40 мг

Показания к применению:²

- Гиперлипидемия
- Первичная профилактика ССО
- Вторичная профилактика ССО у пациентов с ИБС

Способ применения:²

- 1 раз в любое время суток независимо от приема пищи

Форма отпуска:²

- По рецепту врача.

Упаковка:²

- 10 мг и 20 мг по 30 и 90 таблеток;
- 30 мг и 40 мг по 30 таблеток.

ССО – сердечно-сосудистые осложнения, ИБС – ишемическая болезнь сердца

Источники информации: 1. Аналитические базы данных компании IMS за период январь-декабрь 2017 г
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Аторис[®].

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»
125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1.
Тел.: (495) 981-10-95. Факс (495) 981-10-91,
www.krka.ru

Реклама



ГАРМОНИЯ

артериального давления

Нолипрел® А

Би-форте

Индапамид + периндоприл



Нолипрел® А, Нолипрел® А форте, Нолипрел® А Би-форте

СОСТАВ* Нолипрел А 0,625 мг/2,5 мг таблетки: индапамид 0,625 мг и периндоприл 2,5 мг. Нолипрел А форте 1,25 мг/5 мг таблетки: индапамид 1,25 мг и периндоприл 5 мг. Нолипрел А Би-форте 2,5 мг/10 мг таблетки: индапамид 2,5 мг и периндоприл 10 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ*** Нолипрел А 0,625/2,5 и Нолипрел А форте 1,25/5: эссенциальная гипертония. У пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа для снижения риска развития микрососудистых осложнений (со стороны почек) и макрососудистых осложнений от сердечно-сосудистых заболеваний. Нолипрел А Би-форте 2,5/10: эссенциальная гипертония (пациентам, которым требуется терапия периндоприлом в дозе 10 мг и индапамидом в дозе 2,5 мг). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ*** Внутрь, 1 таблетка 1 раз в сутки, утром, перед приемом пищи. **Пациенты пожилого возраста:** Нолипрел А 0,625/2,5 и Нолипрел А форте 1,25/5: назначать лечение после контроля функции почек и АД. Нолипрел А Би-форте 2,5/10: клиренс креатинина (КК) рассчитывают с учетом возраста, массы тела и пола. Почечная недостаточность. Необходим регулярный контроль концентрации креатинина и калия в плазме крови. Пациентам с КК >60 мл/мин, коррекция дозы не требуется. Нолипрел А 0,625/2,5 и Нолипрел А форте 1,25/5: для пациентов с умеренно выраженной почечной недостаточностью (КК 30-60 мл/мин) рекомендуется начинать терапию с небольших доз препаратов (в виде монотерапии), входящих в состав Нолипрела А/Нолипрела А форте; противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин). Нолипрел А Би-форте: противопоказан пациентам с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью (КК ≤60 мл/мин). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ*** Повышенная чувствительность к периндоприлу и другим ИАПФ, индапамиду, другим сульфонамидам, а также к вспомогательным веществам. Ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе на фоне приема ингибиторов АПФ (см. «Особые указания»). Наступивший идиопатический ангионевротический отек. Одновременное применение с аликсиреном и лекарственными препаратами, содержащими аликсирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела). Гипокалиемия. Тяжелая почечная недостаточность (КК ≤30 мл/мин) для Нолипрел А 0,625/2,5 и Нолипрел А форте 1,25/5. Умеренная и тяжелая почечная недостаточность (КК ≤60 мл/мин) для Нолипрел А Би-форте 1,25/5. Одновременное применение с АРА II у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов. **Нейтропения/лейкопения/тромбоцитопения/анемия:** у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессивных средств, аллопуринола рекомендуется периодически контролировать количество лейкоцитов в крови. **Повышенная чувствительность (ангионевротический отек):** прием препарата должен быть прекращен, а пациент должен наблюдаться до полного исчезновения признаков отека. Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. **Одновременное применение ингибиторов тТАО (мишени ралламичина млекопитающих) (например, сиролиму, эверолимус, темсиролимус):** может повышаться риск развития ангионевротического отека (в том числе отека дыхательных путей или языка с/без нарушения функции дыхания). **Анафилактические реакции при проведении десенсибилизации:** имеют отдельные сообщения о развитии длительных, угрожающих жизни анафилактических реакций у пациентов с отягощенным аллергическим анамнезом или склонностью к аллергическим реакциям, проходящих процедуры десенсибилизации. Ингибиторы АПФ необходимо применять с осторожностью у склонных к аллергическим реакциям пациентов и избегать назначения пациентам, получающим иммуносерумы. Реакция может обостриться путем временной отмены ингибитора АПФ не менее чем за 24 часа до начала процедуры. **Анафилактические реакции при проведении афереза ПЛПН:** следует временно прекратить терапию ингибитором перед каждой процедурой афереза. В редких случаях при проведении афереза ПЛПН с использованием декстрана сульфата развивались угрожающие жизни анафилактические реакции. Следует временно прекратить терапию ингибитором АПФ перед каждой процедурой афереза. **Гемодиализ:** при проведении гемодиализа с использованием высокопоточных мембран были отмечены анафилактические реакции. Желательно использовать мембрану другого типа или применять антигенезивное средство другой фармакологической группы. **Печеночная энцефалопатия:** следует прекратить терапию. **Отсутствие эффективности:** следует прекратить лечение. **Нарушение функции почек:** у некоторых пациентов без предшествующего очевидного нарушения функции почек могут появиться лабораторные признаки функциональной почечной недостаточности. Лечение следует прекратить. В дальнейшем можно возобновить комбинированную терапию, используя низкие дозы препаратов, либо применять только один из препаратов. Необходим регулярный контроль уровня калия и креатинина в сыворотке крови – через 2 недели после начала терапии и в дальнейшем каждые 2 месяца. **Двусторонний стеноз почечных артерий или наличие одной функционирующей почки:** не показан. **Печеночная недостаточность:** при появлении желтухи или значительном повышении активности печеночных ферментов следует прекратить прием препарата. В редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ возникает холестатическая желтуха. При прогрессировании этого синдрома возможно развитие фульминантного некроза печени, иногда с летальным исходом. **Транзиторная функциональная почечная недостаточность:** лечение следует прекратить. В дальнейшем можно восстановить комбинированную терапию, используя низкие дозы препаратов, либо использовать препараты в режиме монотерапии. Необходим регулярный контроль уровня калия и креатинина в сыворотке. **Реноваскулярная гипертензия:** начинать лечение с низких доз препарата в условиях стационара. **Риск артериальной гипотензии и/или почечной недостаточности (у пациентов с исходно низким АД, у пациентов с сердечной недостаточностью, с стенозом почечных артерий, нарушением водно-электролитного баланса, с широким лечением с отеком и асцитом и т.д.):** применять препарат в более низкой дозе и затем постепенно увеличивать дозу. **Арттериальная гипертония и нарушение водно-электролитного баланса:** необходим регулярный контроль уровня электролитов плазмы крови. После восстановления ОЦК и АД можно возобновить терапию, используя низкие дозы препарата, либо использовать препараты в режиме монотерапии. **Пациенты с тяжелой сердечной недостаточностью (IV стадия):** лечение начинать с низких доз и под тщательным врачебным контролем. **Артериальная стеноз/митральная стеноз/дилатационная кардиомиопатия:** с осторожностью пациентам с obstructive выходящего тракта левого желудочка. **Атеросклероз:** у пациентов с ишемической болезнью сердца и недостаточностью мозгового кровообращения лечение следует начинать с низких доз. **Кашель:** **Содержание ионов калия в плазме крови:** необходим регулярный контроль. **Гиперкалиемия:** на фоне регулярного контроля содержания ионов калия в сыворотке крови у пациентов в факторы риска: почечная недостаточность, нарушение функции почек, пожилой возраст (старше 70 лет), сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (дегидратация, острая декомпенсация сердечной деятельности, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таким, как спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), а также прием калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли. Гиперкалиемия может привести к серьезным, иногда фатальным нарушениям ритма сердца. **Гипокалиемия: группа высокого риска:** пациенты пожилого возраста, истощенные пациенты (как получающие, так и не получающие сочетанную медикаментозную терапию), пациенты с широким лечением (с отеком и асцитом), ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, пациенты с увеличенным интервалом QT. Необходим регулярный контроль содержания ионов калия в плазме крови. Существует развитие тяжелых нарушений сердечного ритма, особенно аритмии типа «пируэт», которая может быть фатальной. **Содержание ионов калия в плазме крови:** необходимо определить до начала лечения. Более частый контроль показан пациентам с широким лечением и лицам пожилого возраста. **Содержание ионов калия в плазме крови:** перед использованием функции парашютиной железы следует отметить прием диуретических средств. **Мочевая кислота:** может увеличиваться частота возникновения приступов подагры. **Хирургическое вмешательство/обезболивание:** рекомендуется прекратить прием препарата за сутки до хирургической операции. **Пациенты с лактазной недостаточностью, галактоземией или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции, непереносимость лактозы:** противопоказаны. **Пациенты с сахарным диабетом:** необходимо контролировать концентрацию глюкозы в крови, особенно при наличии гипокалиемии. **Этнические различия:** явно менее выраженное гипотензивное действие у пациентов негроидной расы. **Спортсмены:** препарат может дать положительную реакцию при проведении допинг-контроля. **Острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома:** как можно скорее прекратить прием лекарственного препарата. В случае если внутриглазное давление продолжает оставаться высоким, может потребоваться немедленное терапевтическое или хирургическое лечение. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ*** Одновременное применение противопоказано: аликсирен и лекарственные препараты, содержащие аликсирен у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ ≤60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела). **Комбинации, не рекомендованные к применению:** аликсирен у пациентов, не имеющих сахарного диабета или нарушения функции почек, препараты лития, калийсберегающие диуретики, препараты калия, одновременное назначение ингибиторов АПФ и АРА II, астрамтан, калийсберегающие диуретики (например, триамтерен, амилорид) и соли калия. **Комбинации, требующие особого внимания:** блокаторы, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты, гипотензивные средства, препараты, способные вызвать аритмию типа «пируэт», препараты, способные вызывать гипокалиемию, лекарственные препараты, вызывающие гиперкалиемию, калийсберегающие диуретики, сердечные гликозиды, рикадолит, ингибиторы тТАО (мишени ралламичина млекопитающих) (например, сиролиму, эверолимус, темсиролимус). **Комбинации, требующие внимания:** трициклические антидепрессанты, антикоагулянты (непротромбины), гипотензивные средства и вазодилаторы, аллопуринол, цитостатические и иммуносупрессивные средства, кортикостероиды (при системном применении) и прокаиномид или тетраказолит, средства для общей анестезии, гилитин, симпатомиметики, препараты золота, мефенормин, йодосодержащие контрастные вещества, соли кальция, циклопирин, такаримин, БЕРЕНТОБИТ и ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ – Пролонгоказан, ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛОМ ИЛИ МЕХАНИЧЕСКИМИ УСТРОЙСТВАМИ*: Ответ на снижение АД могут развиваться различные индивидуальные реакции. Способность управлять автомобилем или другими механизмами может быть снижена. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ*** Частота: гиперчувствительность (в основном кожные реакции), у пациентов с предрасположенностью к аллергическим и астматическим реакциям), головкружение, головная боль, парестезия, нарушение вкусового восприятия, нарушения зрения, вертиго, звон в ушах, артериальная гипотензия, кашель, боль в животе, запор, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, кожная сыпь, кожный зуд, макулопупулезная сыпь, слезы, мышечная астения. **Нечасто:** зознификация, гипотензия, гипотензивная, лабильность настроения, нарушение сна, сонливость, обморочное состояние, ощущение сердцебиения, тахикардия, васкулит, бронхоспазм, сухость слизистой оболочки полости рта, крапивница, ангионевротический отек, пурпура, повышенное потоотделение, реакция фоточувствительности, пемфигоид, артрит, миалгия, почечная недостаточность, зрительная дисфункция, боль в грудной клетке, недомогание, периферические отеки, лихорадка, повышение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации креатинина в крови, падение зрения, обострение кератита, повышение толерантности к гипергликемии, повышение активности печеночных ферментов. **Очень редко:** ринит, артериальная гипотензия, апластическая анемия, панцитопения, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, гемолитическая анемия, гиперкальциемия, спутанность сознания, инсульт, возможно, вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска, стенокардия, нарушение ритма сердца (в том числе брадикардия, желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий), инфаркт миокарда, возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов группы высокого риска, зознификация пневмония, пневкратит, нарушение функции печени, многоформная эритема, холестатическая желтуха, гепатит (гистологический или холестатический, мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, острая почечная недостаточность, снижение гемоглобина и гематокрита. **Неупомянутое состояние:** снижение содержания калия и гипокалиемия, особенно значимая для пациентов, относящихся к группе риска, печеночная энцефалопатия у пациентов с печеночной недостаточностью, миопия, нечеткость зрения, полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (возможно, со смертельным исходом), возможно обострение уже имеющейся системной красной волчанки, повышение концентрации мочевой кислоты и глюкозы в крови, удлинение QT-интервала на ЭКГ. **ПЕРЕДОЗИРОВАНИЕ*** СВОЙСТВА. Нолипрел А/форте/Би-форте – комбинированный препарат, содержащий периндоприл аргинина, ингибитор фермента, превазоющего ангиотензин I в ангиотензин II, и индапамид, который относится к группе сульфонамидов и по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам. Комбинация периндоприла аргинина и индапамида оказывает антигипертензивное действие каждого из них. **ФОРМА ВЫПУСКА.** Нолипрел А/форте/Би-форте: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг + 0,625 мг/5 мг + 1,25 мг/10 мг + 2,5 мг (флакон) 14/29/30шт (пачка картонная). Регистрационное удостоверение: ЛСР-010489/08, ЛСР-010490/08, ЛСР-008847/10.

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

АО «Сервье», 125196, РФ, Москва, ул. Лесная, д. 7. Тел.: +7 (495) 937-07-00, факс: +7 (495) 937-07-01.
www.servier.ru

