

ISSN 0022-9040

ISSN 2412-5660 (Moskva. Online)

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ



АНЕМИЯ И ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТ
У БОЛЬНЫХ С ХСН

ОЦЕНКА ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ
ДИССИНХРОНИИ МИОКАРДА
С ПОМОЩЬЮ НЕИНВАЗИВНОГО
АКТИВАЦИОННОГО
КАРТИРОВАНИЯ

ЭПОХА-Д-ХСН:
ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ
В ПРОГНОЗЕ ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ
ХСН ПРИ ОДСН (ЧАСТЬ 2)

ДИНАМИКА CD68+
И STAB1IN-1+ МАКРОФАГАЛЬНОЙ
ИНФИЛЬТРАЦИИ В ГОЛОВНОМ
МОЗГЕ У ПАЦИЕНТОВ С ИМ

ПРОГНОЗ ЖИЗНИ
ПАЦИЕНТОВ С ХСН И ФП
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОНТРОЛЯ
ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ
ПОКАЗАТЕЛЕЙ
И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО
СОСТОЯНИЯ

КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
ПАЦИЕНТА С ДКМП.
КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

KARDIOLOGIJA

4S'2019
Том 59

Один из основных препаратов для
лечения ХСН согласно
национальным рекомендациям¹

**Превосходит иАПФ* в снижении
риска смерти и госпитализации^{2, 3}**

Повышает фракцию выброса ЛЖ^{4, 5}

для пациентов с ХСН
с систолической дисфункцией ЛЖ

Юперิโอ® – основа жизнеспасающей терапии



**Оптимальный результат
на целевой дозе
200 мг 2 р/сутки⁶**

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЮПЕРИО®

ввиду наличия применения ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата Валсартан + сакубитрил, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг и 200 мг, РУ № ЛП-003332. **Показания к применению.** Хроническая сердечная недостаточность II–IV класса по классификации NYHA у пациентов с клинически документированным снижением фракции выброса левого желудочка ($\text{EF}_{\text{ЛЖ}}$) и/или систолическим давлением в легочной артерии (СДЛА) и/или анатомически подтвержденным стенозом митрального клапана. Целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. Препарат применяется в составе комбинированной терапии с другими препаратами для лечения хронической сердечной недостаточности в качестве замены ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II). **Способы применения и дозы.** Целевая (максимальная суточная) доза препарата Юперно составляет 200 мг ($102,8 \text{ мг} + 97,2 \text{ мг}$) 2 раза в сутки. Рекомендуемая начальная доза препарата Юперно составляет 100 мг ($51,4 \text{ мг} + 48,6 \text{ мг}$) 2 раза в сутки. В зависимости от переносимости дозу препарата Юперно следует увеличивать в два раза каждые 2–4 недели вплоть до достижения целевой (максимальной суточной) дозы 200 мг ($102,8 \text{ мг} + 97,2 \text{ мг}$) 2 раза в сутки. У пациентов, не получающих ранее терапию ингибиторами АПФ или АРА II, при получавших эти препараты в низких дозах, начинать терапию препаратом Юперно следует в дозе 50 мг ($25,7 \text{ мг} + 24,3 \text{ мг}$) 2 раза в сутки с медленным повышением дозы (удваивание суточной дозы 1 раз в 3–4 недели). Применение препарата Юперно возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены ингибитора АПФ. **Пожилые пациенты:** у пациентов старше 65 лет коррекция режима дозирования не требуется. **Препарат Юперно не рекомендуется** для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. **Нарушение функции почек:** у пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести ($\text{СКФ } 60\text{--}90 \text{ мл}/(1,73 \text{ м}^2)$) или умеренной степени тяжести ($\text{СКФ } 30\text{--}60 \text{ мл}/(1,73 \text{ м}^2)$) коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с тяжелой формой нарушения функции почек ($\text{СКФ} < 30 \text{ мл}/(1,73 \text{ м}^2)$) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг два раза в сутки с последующим осторожностью. **Нарушение функции печени:** у пациентов с нарушениями функций печени легкой степени (класс C по классификации Чайлд – Пью) коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с нарушениями функций печени умеренной степени (класс B по классификации Чайлд – Пью) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг два раза в сутки. Препарат Юперно не рекомендован к применению у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс C по классификации Чайлд – Пью). **Способ применения:** внутрь, независимо от приема пищи. **Противопоказания.**

- Повышенная чувствительность к сакубитрилу или к валсартану, а также к другим вспомогательным компонентам препарата. **Одновременное применение с:** ИАПФ, а также период 36 часов после отмены ИАПФ. **Наличие ангионевротического отека** в анамнезе на фоне предшествующей терапии ИАПФ или АРА II.
- Последственный ангионевротический отек. **Одновременное применение с препаратами, содержащими алькогели,** у пациентов с сахарным диабетом или у пациентов с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек ($\text{СКФ} < 60 \text{ мл}/(1,73 \text{ м}^2)$). **Нарушение функции тяжелой степени** (класс C по классификации Чайлд – Пью), билирубин широк и холестаз. **Препарат Юперно не рекомендуется** для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. **Беременность, планирование беременности и период грудного вскармливания.** **Одновременное применение с другими препаратами, содержащими АРА II, т. е. в состав препарата входит валсартан. Особые указания.** Двойная кобальта ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС): препарат Юперно следует применять одновременно с другими ИАПФ в связи с риском развития ангионевротического отека. Применение препарата Юперно возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены ИАПФ. Применение ИАПФ возможно не ранее, чем через 36 часов после последнего приема препарата Юперно. При развитии артериальной гипотензии следует рассмотреть вопрос о коррекции дозы диуретиков, способствующих гипотоническим средствам, а также об устранении иных причин развития артериальной гипотензии (например, гиповолемия). Если, несмотря на это в течение суток, состояние сохраняется, дозу препарата Юперно следует уменьшить или препарат следует на время отменить. Окончательная отмена препарата обычно не требуется. Перед началом применения препарата Юперно следует провести коррекцию содержания натрия в организме и/или восполнить ОЦК. **В случае клинически значимого ухудшения функции почек** следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы препарата Юперно. При применении препарата Юперно у пациентов с тяжелой формой нарушения функции почек следует соблюдать осторожность. **Гиперкалиемика:** препараты, способные увеличивать содержание калия в сыворотке крови (например, калийсберегающие диуретики, препараты калия) одновременно с препаратом Юперно следует применять с осторожностью. В случае возникновения клинически значимой гиперкалиемии следует рассмотреть такие меры, как снижение потребления калия с пищей или коррекция дозы сопутствующих препаратов. Рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови, в особенности у пациентов с такими факторами риска, как тяжелые нарушения функции почек, сахарный диабет, гипоальдостеронизм или диета с высоким содержанием калия. **Ангионевротический отек:** при развитии ангионевротического отека препарат Юперно следует немедленно отменить и назначить надлежащее лечение и наблюдение пациента до полного и стойкого разрешения всех возникающих симптомов. Повторно назначать препарат Юперно не следует. **Применение препарата у пациентов с ангионевротическим отеком** в анамнезе не изучено, следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов данной категории, т. е., кому могут быть подвержены повышенному риску развития ангионевротического отека. У пациентов с ангионевротическим отеком на фоне предшествующей терапии ИАПФ или АРА II в анамнезе, а также у пациентов с последственным ангионевротическим отеком применение препарата противопоказано. Пациенты нефроидной расы могут быть более подвержены развитию ангионевротического отека. У пациентов со stenozом почечной артерии препарат следует применять с осторожностью, регулярно контролируя функцию почек. **Беременность и период грудного вскармливания:** применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. Следует информировать пациентов с сохраненным менструальным циклом о необходимости избегать беременности. **Последствие приема.** **Последействие.** Очень часто (> 10%) гиперкалиемия, головная боль, головокружение, одышка, тошнота, запор, сухость во рту, повышение уровня креатинина в сыворотке крови, нарушение функции почек, частота неизвестна – гипонатриемия (включая головную боль, жажда, слабость, мышечные судороги, парестезии конечностей, спутанность сознания, сонливость, рвота, брадикардия, гипотония, гипорефлексия, гипотермия, гипостатическая гипотензия, гиповолемика). Нечасто (0,1–1%) ангионевротический отек, постуральная гипотензия. Частота неизвестна – гипертоническое (включая головную боль, жажду, слабость, мышечные судороги, парестезии конечностей, спутанность сознания, сонливость, рвота, брадикардия, гипотония, гипорефлексия, гипотермия, гипостатическая гипотензия, гиповолемика).

Взаимодействие. Одновременное применение противопоказано: противопоказано одновременное применение препарата Юперно с алькогелями (противовоспалительными препаратами) у пациентов с сахарным диабетом или с нарушениями функции почек ($\text{СКФ} < 60 \text{ мл}/(1,73 \text{ м}^2)$ и не рекомендуется у других пациентов. Препарат Юперно не следует применять ранее, чем через 36 часов после прекращения терапии ингибиторами АПФ. Терапию ингибиторами АПФ следует начинать не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы препарата Юперно. **Одновременное применение не рекомендуется:** АРА, одновременное применение препарата с алькогелями (противовоспалительными) у пациентов с нарушением функции почек ($\text{СКФ} < 60 \text{ мл}/(1,73 \text{ м}^2)$). Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Юперно со статинами, симпатомиметиками, препаратами калия, калийсберегающими диуретиками, включая антиангиотензины минералокортикоидов (например, спиронолактон, триамтерен, амilorид), препаратами калия или заменителями соли, содержащими калий, нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), в т. ч. с селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ингибиторами COX-2), ингибиторами OATP1B1, OATP1B3, OCTA3 (например, римоналтин, циклоспорин) или MPR2 (например, ритонавиром).

За безплатної інформації про препарат звернутися до інструкції по медичному застосуванню препарату Юперно, таблеток, покритих плівковою оболочкою, 50 мг, 100 мг, 200 мг, ОДН «Новartis Фармас». PARALOG-HF – міжнародною рандомізованим подвійним сліпом суботійно-управляємим дослідженням в паралельних групах з активним контролем. Медіана наслідків 27 місяців. пацієнти з ХСН с ФВЛЖ<40% n = 8442.

РАЦИОНАЛ-ПГТ – международная фармакологическая ассоциация, проводящая двойные слепые исследования в параллельных группах с активным контролем, медiana наблюдения 27 месяцев, пациенты с АСХГ 1 СБН/КЧО-6, n = 8442.

XCH – хроническая сердечная недостаточность, ЛЖ – левый желудок, ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, * В качестве ИАПФ использовались эналаприл,

1. Клинические рекомендации ОССН – РКО – PHMOT. Сердечная недостаточность: хроническая АСХГ и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(56). DOI: 10.18087 / cardio. 2475. 2. McMurray J.J.V. et al. N Engl J Med. 2014; 371:993–1004. doi:10.1016/j.semtc.2013.05.001. 3. Packer M. et al. Circulation. 2015;131:554–61. 4. Almfueh A. et al. Am J Cardiovasc Dis. 2017;7(6):108–113. 5. Pandey A. et al. Can J Cardiol. 2017; 33(Suppl.1):161–162. 6. Института по медицинскому применению лекарственных препаратов Югославии.*

ООО «Новartis Фарма»,
125315, Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3;
тел.: (495) 967 12 70; факс: (495) 967 12 68. www.novartis.ru

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

KARDIOLOGIJA

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

4S'2019

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

Отпечатано в ПК ПРИНТЭКС. Дата выхода 23.04.2019. Тираж 17 500 экз.

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

© ООО «Общество специалистов по сердечной недостаточности»

KARDIOLOGIJA

MONTHLY JOURNAL

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

4S'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)

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 – 17 500 copies

Reprint is possible only with permission of publishing house

© ООО «Общество специалистов по сердечной недостаточности»

Содержание

ОБЗОРЫ

Ватутин Н. Т., Тарадин Г. Г.,
Канишева И. В., Венжега В. В.

Анемия и железодефицит у больных
с хронической сердечной недостаточностью

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Каштанова С. Ю., Миронова Н. А., Гупало Е. М.,
Гаман С. А., Малкина Т. А., Тарасовский Г. С.,
Слободяник В. В., Саидова М. А., Голицын С. П.

Оценка электрической диссинхронии
миокарда с помощью неинвазивного
активационного картирования и ее роль
в достижении успеха проведения сердечной
ресинхронизирующей терапии

Поляков Д. С., Фомин И. В., Вайсберг А. Р.
ЭПОХА-Д-ХСН: гендерные различия в прогнозе
жизни больных ХСН при острой декомпенсации
сердечной недостаточности (часть 2)

Ребенкова М. С., Гомбожапова А. Э.,
Роговская Ю. В., Рябов В. В., Кжышковская Ю. Г.,
Ким Б. Е., Прохорова Ю. А.
Динамика CD68+ и stabilin-1+ макрофагальной
инфильтрации в головном мозге
у пациентов с инфарктом миокарда

Виноградова Н. Г., Поляков Д. С.,
Фомин И. В., Жиркова М. М.
Прогноз жизни пациентов с хронической
сердечной недостаточностью и фибрилляцией
предсердий в зависимости от контроля
гемодинамических показателей
и толерантности к физической нагрузке
на фоне базисной терапии

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Белый С. А., Лукашенко В. И.,
Комок В. В., Хубулава Г. Г.
Клеточная терапия
в комплексном лечении пациента
с дилатационной кардиомиопатией.
Клиническое наблюдение

Contents

REVIEWS

4 Vatutin N. T., Taradin G. G.,
Kanisheva I. V., Venzheha V. V.

Anaemia and iron deficiency in
chronic heart failure patients

ORIGINAL ARTICLES

21 Kashtanova S. Yu., Mironova N. A., Gupalo E. M.,
Gaman S. A., Malkina T. A., Tarasovskiy G. S.,
Slobodyanik V. V., Saidova M. A., Golitsyn S. P.
Assessment of myocardial
electrical dissynchrony by noninvasive
activation mapping and its role
in achieving the success of cardiac
resynchronization

33 Polyakov D. S., Fomin I. V., Vaysberg A. R.
EPOCH-A-D-CHF: gender differences
in the prognosis of patients with CHF
af-ter acute decompensation (part 2)

44 Rebenkova M. S., Gombozhapova A. E.,
Rogovskaya Yu. V., Ryabov V. V.,
Kzhyshkowska Yu. G., Kim B. E., Prohorova Yu. A.
Dynamics of brain CD68+ and stabilin-1+
macrophage infiltration in patients
with myocardial infarction

51 Vinogradova N. G., Polyakov D. S.,
Fomin I. V., Zhirkova M. M.
Prognosis of the life of patients
with chronic heart failure and atrial
fibrilla-tion, depending on the control
of hemodynamic parameters
and tolerance to physical exertion
in the background of basic therapy

CASE REPORT

59 Beliy S. A., Lukashenko V. I.,
Komok V. V., Khubulava G. G.
Cell therapy in the multimodality
treatment of a patient with dilated
cardiomyopathy.
A case report

Ватутин Н. Т., Тарадин Г. Г., Канишева И. В., Венжега В. В.

«ДонНМУ им. М. Горького» МЗ Украины, 83003, Украина, Донецк, пр-кт Ильича, д. 16

АНЕМИЯ И ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Ключевые слова: анемия, железодефицит, хроническая сердечная недостаточность, диагностика, эритропоэтин, ферритин, трансферрин, гепсидин, патогенез, прогноз, лечение

Ссылка для цитирования: Ватутин Н. Т., Тарадин Г. Г., Канишева И. В., Венжега В. В.

Анемия и железодефицит у больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2019;59(4S):4–20

РЕЗЮМЕ

В представленном обзоре затронуты вопросы распространенности анемии и железодефицита (ЖД) при ХСН, их влияние на течение и прогноз этого состояния. Сформулировано определение анемии и ЖД на основе оценки различных лабораторных данных. В частности, обсуждается диагностическая значимость определения сывороточного железа, ферритина сыворотки крови, коэффициента насыщения трансферрина, общей железосвязывающей способности сыворотки крови и уровень растворимых рецепторов трансферрина. Подчеркивается важность определения уровня железа в костном мозге, хоть и являющегося «золотым стандартом» диагностики ЖД, но редко используемого в широкой клинической практике. Освещены патогенетические механизмы развития ЖД при ХСН, включая недостаток поступления железа, роль воспаления, эритропоэтина, РААС и влияние некоторых фармакологических препаратов. Описываются физиологические последствия ЖД и анемии, активация гемодинамических и негемодинамических компенсаторных механизмов, развивающихся в ответ на анемию и нередко усугубляющих течение ХСН. Особое внимание уделено современным подходам в лечении анемии и ЖД при ХСН, включая обсуждение эффективности и безопасности пероральных, внутривенно вводимых препаратов железа и стимуляторов гемопоэза.

Vatutin N. T., Taradin G. G., Kanisheva I. V., Venzheha V. V.

M. Gorky Donetsk National Medical University of the Ukraine Ministry of Health Care, Prospekt Iljicha 16, Donetsk 83003, Ukraine

ANAEMIA AND IRON DEFICIENCY IN CHRONIC HEART FAILURE PATIENTS

Keywords: anemia, iron deficiency, chronic heart failure, diagnostics, erythropoietin, ferritin, transferrin, hepcidin, pathogenesis, prognosis, treatment

For citation: Vatutin N. T., Taradin G. G., Kanisheva I. V., Venzheha V. V.

Anaemia and iron deficiency in chronic heart failure patients. Kardiologiya. 2019;59(4S):4–20

SUMMARY

This review focused on prevalence of anemia and iron deficiency (ID) in CHF and their effect on the course and prognosis of this condition. Based on evaluation of numerous laboratory data definitions of anemia and ID were suggested. Specifically, a diagnostic value of measuring serum iron, serum ferritin, transferrin saturation, total iron-binding capacity, and concentration of soluble transferrin receptors was discussed. The review highlighted the importance of measuring bone marrow iron, which is rarely used in everyday clinical practice even though this test is considered a «gold standard» of ID diagnosis. The review provided an insight into pathogenetic mechanisms of ID in CHF including insufficient iron supply, role of inflammation, erythropoietin, RAAS, and effects of some pharmacological therapies. The authors described physiological consequences of ID and anemia, activation of hemodynamic and non-hemodynamic compensatory mechanisms, which develop in response to anemia and not infrequently aggravate CHF. Special attention was paid to current approaches to treatment of anemia and ID in CHF, including a discussion of efficacy and safety of oral and intravenous dosage forms of iron and hemopoiesis stimulators.

Information about the corresponding author:

Taradin G. G., e-mail: taradin@inbox.ru

Введение

Хроническая СН представляет собой широко распространенное заболевание – на сегодняшний день это около 26 млн. населения планеты и предполагается, что в ближайшем будущем число таких больных значительно увеличится [1, 2]. Так, доля пациентов с ХСН в США, по сравнению с 2012 г., вероятней всего, воз-

растет более чем на 46% к 2030 г. [3], что связано с увеличением продолжительности жизни населения, улучшением профилактики и лечения ССЗ, и прежде всего ИБС [4, 5].

Тем не менее несмотря на значительный прогресс в методах лечения ХСН, огромное число пациентов остаются симптомными, с ограничением возможностей

выполнения физической нагрузки и высоким риском смерти. Немаловажно и то, что такие больные нередко имеют другие сопутствующие состояния, которые затрудняют лечение ХСН [6]. Пациенты с СН чаще всего страдают ИБС, АГ, хронической болезнью почек, хронической обструктивной болезнью легких, синдромом обструктивного апноэ сна и СД. Помимо этого, в последнее время появляется все больше данных о наличии у них железодефицита (ЖД) и анемии, которые являются независимыми ФР неблагоприятного прогноза при ХСН [7–9]. Анемия при ХСН чаще обнаруживается у женщин, больных пожилого возраста и имеющих ухудшение функции почек и ассоциируется с выраженным ремоделированием миокарда, воспалением и перегрузкой объемом. Наличие анемии связано с более выраженными симптомами ХСН, худшим функциональным статусом СН, высоким риском госпитализации и снижением выживаемости [10].

По последним сведениям, терапия, нацеленная на коррекцию уровней гемоглобина (Hb), не ассоциируется с существенным улучшением течения ХСН, в то время как лечение ЖД приводит к значительному благоприятному клиническому эффекту, даже у больных без анемии [11]. В связи с этим возникает ряд обоснованных вопросов: является ли низкий показатель Hb основной терапевтической целью? Следует ли в таком случае рассматривать снижение Hb в качестве маркера тяжести основного заболевания или коморбидной патологии? Насколько оправданы мероприятия для коррекции ЖД, и какие из них являются наиболее эффективными и безопасными на сегодняшний день?

Точное понимание механизмов, посредством которых анемия и ЖД ухудшают течение ХСН, позволит выйти на более патогенетически обоснованное лечение, которое с большей вероятностью улучшит качество жизни таких пациентов и снизит риск летальных исходов. Представленный обзор посвящен вопросам определения, эпидемиологии, патогенетических аспектов, диагностики и лечения анемии и ЖД у больных ХСН.

Определение анемии и железодефицита при СН

Как было отмечено, анемия и ЖД являются одними из наиболее часто встречающихся сопутствующих состояний у больных ХСН [7, 12], которые ассоциируются с плохим клиническим статусом и неблагоприятными исходами заболевания [13]. При этом важно отметить, что наличие анемии не всегда обусловлено имеющимся ЖД, а последний может существовать и без анемии [14]. Для того чтобы дифференцировать эти состояния в клинической практике, необходимо четко понимать разницу между ними.

Согласно определению экспертов ВОЗ, анемия характеризуется, как состояние с пониженным уровнем Hb

(<130 г/л у мужчин и <120 г/л у женщин) [6, 15–17]. Несмотря на то, что эти значения наиболее часто используются в современных исследованиях, некоторые авторы используют другие критерии, согласно которым анемия при ХСН диагностируется при снижении Hb ≤120 г/л у мужчин и Hb ≤110 г/л у женщин [18, 19]. Соответственно, распространенность анемии среди больных ХСН существенно варьирует в зависимости от используемых референтных интервалов Hb.

У пациентов с анемией, наряду с измерением уровня Hb, определяют уровень железа в организме для подтверждения или уточнения причины анемии. Согласно определению ВОЗ, ЖД – это состояние при котором отмечается снижение содержания железа в сыворотке крови вследствие отсутствия мобилизации его из депо, а также имеются признаки нарушения поступления железа в ткани, включая эритроциты [20]. Группа международных экспертов IRON CORE в 2017 г. предложила следующую формулировку: «ЖД – состояние, связанное со здоровьем, при котором недостаток железа не соответствует потребностям организма и которое может присутствовать как с анемией, так и без нее» [21].

Распространенность анемии и железодефицита

Распространенность анемии среди пациентов с ХСН варьирует от 9 до 69,6% [12]. По результатам мета-анализа, включавшего более 150 тыс. больных СН, анемия наблюдалась в 37,2% случаев, при этом ее частота достигала 49% среди больных с острой декомпенсацией ХСН [12, 19]. Как уже отмечалось, распространенность анемии при ХСН зависит от того, какие уровни Hb использовались для ее диагностики. Так, при значении Hb <130 г/л у мужчин и <120 г/л у женщин частота анемии составляет 16–49% [18, 22–24]. Тогда как при значениях Hb ≤120 г/л у мужчин и ≤110 г/л у женщин распространенность этого состояния снижается до 11–17% [13, 18, 25]. Согласно исследованию, проведенному в Польше, Испании и Голландии и охватившему более 1500 пациентов с ХСН с низкой ФВ (СНнФВ) ЛЖ, распространенность анемии (Hb <130 и <120 г/л для мужчин и женщин соответственно) составила 28,3% [26]. Впервые возникшая анемия при ХСН встречалась с частотой 9,6%, по данным исследования SOLVD [27], 14,2% – COMET [23] и 16,9% – Val-HeFT [18]. Согласно результатам исследований, до сих пор не удалось установить, какие именно критерии целесообразно использовать для определения анемии [7]. Также было выявлено, что гемодиализ, вызванная избытком жидкости, в 46% случаев может вызывать анемию, даже у больных ХСН без клинических признаков перегрузки жидкостью [28]. Поэтому следует отметить, что на распространенность

анемии, помимо диагностических критериев, могут влиять дополнительные факторы, к примеру, выраженность декомпенсации ХСН.

Имеются данные, свидетельствующие о высокой распространенности анемии среди пациентов с ЖД по сравнению с больными, имеющими нормальный уровень железа [26]. При этом частота ЖД среди больных ХСН весьма вариабельна. Об этом свидетельствует обнаружение его у 30–50% пациентов с ХСН [29, 30] и у 70–80% – с острой СН [31, 32]. По данным других авторов, эти показатели варьируют в пределах 37–61%. Вероятнее всего, распространенность ЖД среди больных ХСН выше, по сравнению с анемией, и он встречается как в сочетании с ней, так и без [33]. Необходимо подчеркнуть, что ЖД и железодефицитную анемию (ЖДА) нередко ошибочно рассматривают как тождественные состояния [21]. По выражению A.J. Stewart Coats «не каждое состояние ЖД ассоциируется с анемией, так же, как не любая анемия ассоциируется с ЖД, поэтому врач должен быть осведомлен о вероятности ЖД даже у пациентов без анемии» [34].

Диагностика анемии и железодефицита у больных СН

Для диагностики анемии у больных в первую очередь определяют концентрацию Hb в сыворотке крови (рис. 1, шаг 2) [35]. Согласно рекомендациям ВОЗ, при легкой степени анемии уровень Hb составляет 110–129 г/л у мужчин и 110–119 г/л у женщин; при умеренной – 80–109 г/л; при тяжелой – менее 80 г/л вне зависимости от пола [17].

Для определения ЖД существует множество тестов, но при этом, к сожалению, отсутствуют единые диагностические стандарты, что осложняет разграничение ЖД от ЖДА и восприятие его, как самостоятельного состояния с отдельными клиническими последствиями [21].

К тому же не все тесты тесно коррелируют друг с другом, поскольку каждый из них характеризует разные звенья метаболизма железа [16]. Более точная оценка ЖД, ассоциированного с анемией, у больных СН может быть произведена при исследовании дополнительных показателей, представленных в таблице 1 [13, 36–38].

Для постановки точного диагноза необходимо определить содержание сывороточного железа (СЖ), ферритина сыворотки крови, коэффициент насыщения трансферрина (КНТ), общую железосвязывающую способность сыворотки крови (ОЖССК), уровень растворимых рецепторов трансферрина (РРТ) и оценить дополнительные индексы эритроцитов и ретикулоцитов (содержание гипохромных эритроцитов (ГЭ/ц) и Hb в ретикулоцитах (HbP/ц)) [26, 39–41].

Концентрация СЖ отражает баланс между количеством железа, поступающим и выделяющимся из плазмы. При отсутствии воспаления или хронических заболеваний содержание СЖ имеет сильную взаимосвязь с запасом железа в организме: 1 мг/л СЖ соответствует 10 мг тканевого. Нормальные значения СЖ у мужчин – 8,9–26,8, у женщин – 6,3–25,9 мкмоль/л [13]. При измерении СЖ следует учитывать подверженность его суточным колебаниям (в утренние часы уровень железа выше) и другим влияниям (рацион питания, переливание крови, прием железосодержащих препаратов и т. д.) [39, 41].

Сывороточный уровень ферритина прямо пропорционален накоплению железа в макрофагах и гепатоцитах. Нормальные значения сывороточного ферритина 24–336 мкг/л у мужчин и 11–307 мкг/л у женщин [13]. Однако при ХСН, как при системном хроническом воспалительном синдроме, уровень сывороточного ферритина повышается, выступая в роли неспецифического маркера воспаления, что делает определение абсолютного и функционального ЖД сложным и неточным [36]. При этом функциональный ЖД может наблюдаться при нормальном или незначительно повышенном уровне ферритина [42]. ЖД при ХСН диагностируется как абсолютный при снижении сывороточного ферритина <100 мкг/л и КНТ (СЖ/ОЖССКх100%) <20% или относительный (функциональный) – при уровне сывороточного ферритина 100–299 мкг/л и КНТ <20% [5, 6, 10, 43, 44].

Рисунок 1. Алгоритм обследования больного ХСН на предмет железодефицита/анемии



СЖ – сывороточное железо; КНТ – коэффициент насыщения трансферрина; Hb – гемоглобин, ЖД – железодефицит; NYHA – классификация сердечной недостаточности по New York Heart Association.

Рисунок адаптирован из C.S.P. Lam с соавт. (2018) [35].

Таблица 1. Лабораторные тесты для диагностики железодефицита

Параметр	Референтный интервал	Абсолютный ЖД без анемии	Абсолютный ЖД с анемией	Функциональный ЖД с и без анемии	Чувствительность, %	Специфичность, %
Депо железа в КМ	n	Отсутствие ЭКП и ретикулоэндотелиальных клеток	Отсутствие ЭКП и ретикулоэндотелиальных клеток	Низкое содержание ЭКП и нормальное количество ретикулоэндотелиальных клеток	«Золотой стандарт»	«Золотой стандарт»
Нб, г/л	М: 135–175; Ж: 120–155	N	↓/↓↓	N/↓	Слабая	Слабая
MCV, fL	М: 81–95; Ж: 82–98	N/↓	↓/↓↓	N/↓	Слабая	88,3
Ферритин, мкг/л	М: 24–336; Ж: 11–307	≈20	<15–30	N/↑	35–48	75–100
СЖ, мкмоль/л	М: 8,95–26,86; Ж: 6,27–25,96	↓	↓	↓	Слабая	Слабая
ОЖССК, мкг/л или трансферрин, мкмоль/л	44,77–71,63; 25,12–45,23	N	↑	N/↓	Слабая	Слабая
КНТ, %	≈15–50	≈30	<15	N/↓	59–88	63–78
РРТ, мг/л	1,8–4,6	↑	↑↑	↓	70–81	59–71
РРТ/ферритин	≤1,03	↑	↑↑	↑	81	83
Гепсидин, нг/мл	М: 29–254; Ж: 17–286	N	↓	↑	50–92,5	85–90
ГЭ/ц, %	<2,5	N/↑	↑	N/↑	64–78	77–78
НбР/ц	≈28–35	N/↓	↓	N/↓	53–78	53–100

КМ – костный мозг; ЭКП – эритроидные клетки-предшественники; ЖД – железодефицит; MCV – средний объем эритроцитов, в фемтолитрах (fL); СЖ – сывороточное железо; ОЖССК – бщая железосвязывающая способность сыворотки крови, КНТ – коэффициент насыщения трансферрином; РРТ – растворимые рецепторы трансферрина; ГЭ/ц – гипохромные эритроциты; НбР/ц – содержание гемоглобина в ретикулоцитах. Таблица модифицирована из I. S. Anand и P. Gupta (2018) [13].

При ЖД в сыворотке крови также повышается уровень РРТ, который, в отличие от ферритина, не изменяется под воздействием воспаления. Среди доступных параметров крови РРТ и КНТ имеют наиболее сильную корреляцию с уровнем истощения железа в костном мозге (КМ) [41, 45]. Значительным научным достижением в сфере изучения метаболизма железа было открытие в 2001 г. гепсидина – гормона, регулирующего обмен железа [46, 47]. Он модулирует ферропортин-зависимый выход железа в кровеносное русло в ответ на системный уровень и потребность в СЖ. В норме в ответ на повышение СЖ происходит увеличение экспрессии гепсидина, и наоборот, уровень гепсидина уменьшается при ЖД [48]. К сожалению, в клинической практике определение таких показателей, как РРТ, отношение РРТ к ферритину или уровня гепсидина, затруднено. Эти параметры в комплексном обследовании больных ХСН могли бы послужить более точными диагностическими показателями выявления абсолютного или относительного ЖД [49, 50].

Определение ГЭ/ц и НбР/ц является чувствительным и точным методом скрининга на ЖД [40]. Оценка НбР/ц имеет преимущество над подсчетом ГЭ/ц, так как в связи с большей продолжительностью жизни эритроци-

тов, их индексы приобретают свою диагностическую значимость лишь при манифестной форме анемии с явной клинической симптоматикой. В свою очередь, ретикулоцит, превращающийся в эритроцит спустя 1–2 дня, более точно отражает содержание в нем железа, что делает этот параметр важным дополнительным маркером ЖД [40].

«Золотым стандартом» диагностики ЖД является определение уровня железа в КМ путем изучения его аспирата, окрашенного красителем Перлса, поскольку значения костномозгового железа не подвержены изменениям при воспалении [41, 50]. Тем не менее исследование КМ в обычной клинической практике весьма ограничено из-за инвазивности метода, его дороговизны, субъективности трактовки результатов и сложности повторного выполнения [51]. По данным небольшого исследования, включавшего 37 госпитализированных пациентов с декомпенсированной ХСН и анемией, было выявлено, что даже при нормальных уровнях СЖ, ферритина и эритропоэтина (ЭПО) в 73% случаев наблюдается истощение железа в КМ [52]. Вариабельность показателей ферритина и КНТ можно частично объяснить несоответствием между содержанием железа в крови и КМ.

В недавнем исследовании N. Grote Beverborg и рабочей группы, проведенном у 42 пациентов с СНнФВ, перенесших аорто-коронарное шунтирование, при исследовании КМ у 40% (n=17) больных был диагностирован ЖД [41]. A. V. Hoffbrand и P. A. H. Moss полагают, что исследовать КМ необходимо только в тяжелых, осложненных случаях, при высоком подозрении на полное истощение депо железа в макрофагах и развивающихся эритробластах [53]. Широко используемый метод определения ЖД (ферритин <100 мкг/л и 100–299 мкг/л при КНТ <20%) имеет чувствительность 82% и специфичность 72%. Следует отметить, что среди пациентов с низким уровнем ферритина (<100 нг/мл), но нормальным КНТ (>20%), не наблюдается снижения уровня СЖ. Было выявлено, что уровень ферритина является более точным показателем определения избытка железа, чем его дефицита [13].

Этиопатогенез анемии при ХСН

Несмотря на то, что анемия является довольно распространенным состоянием у пациентов с ХСН, прямой причинно-следственной связи ни с СН, ни с другими сопутствующими заболеваниями до сих пор не установлено. В качестве самостоятельных или взаимосвязанных причин анемии были предложены следующие: дефицит железа, воспаление, роль ЭПО, фармакотерапия ХСН, гемодилюция и дисфункция КМ, среди которых наиболее достоверными уровнями доказательности обладают дефицит железа и воспаление [6, 51]. Относительно простой и удобный алгоритм определения основной причины анемии при выраженной СН предложен недавно греческой исследовательской группой E. Kaldara [51].

1. Дефицит железа

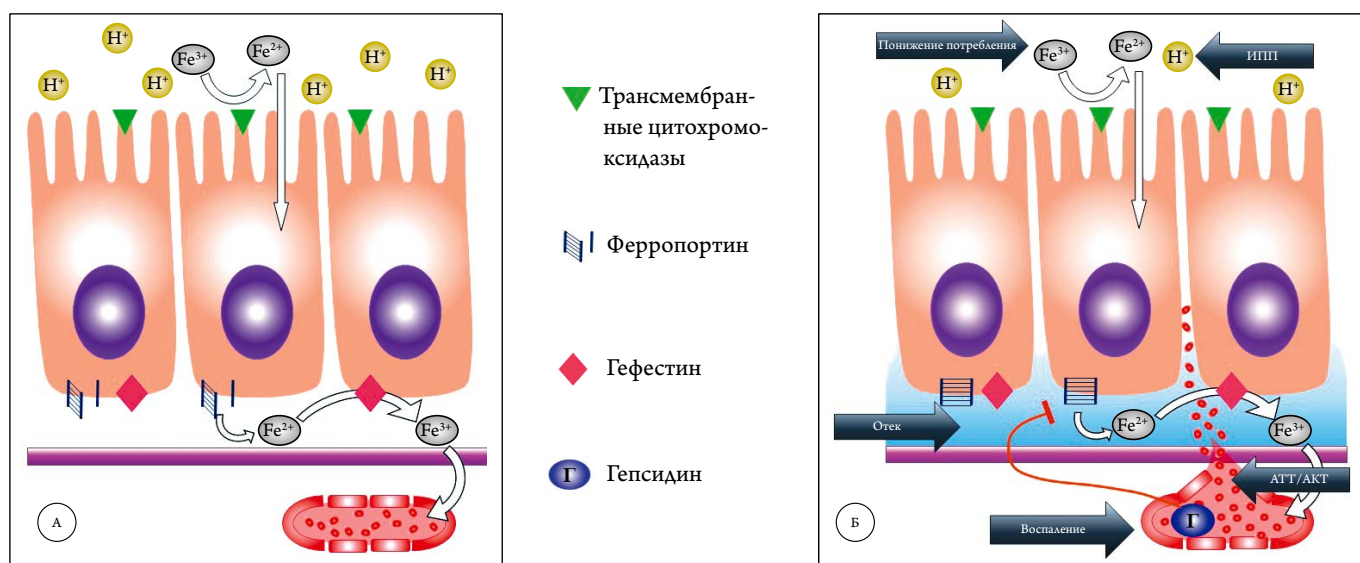
Физиология обмена железа.

Механизм обмена железа в организме не до конца изучен. Примерно 1–2 мг железа теряется ежедневно с потом и кровопотерями, при слущивании эпителиальных клеток кишечника. Чтобы компенсировать эти потери, организм поглощает с пищей примерно 1–2 мг железа в сутки, но только для образования Нб необходимо 20–25 мг железа ежедневно [54]. Для поддержания синтеза Нб и других метаболических процессов железо должно использоваться организмом повторно и строго регулироваться внутри системы [55].

Поступившее в энтероцит железо в течение нескольких часов переходит в плазму крови. В клетках слизистой оболочки кишечника излишки абсорбированного железа преобразуются в ферритин, большая часть которого вместе с клетками слущивается в просвет через 3–4 дня. Этот механизм предотвращает избыточное поглощение железа из пищи. Мобилизованное из пищи железо первоначально восстанавливается с помощью семейства мембранных цитохромов. Выход железа в плазму осуществляется посредством белка ферропортина. После предварительного окисления под действием трансмембранного белка гепестина, являющегося по структуре 50%-м гомологом церулоплазмينا, ионизированное железо в плазме связывается с трансферрином и таким образом доставляется в ткани-мишени (рис. 2А) [6, 56, 57].

После этого трансферрин удаляется из внеклеточной жидкости благодаря его связыванию с РРТ и последующим усвоением железа [58]. РРТ экспрессируются во всех клетках (кроме зрелых клеток красной крови),

Рисунок 2. Механизм всасывания железа в норме (А) и при сердечной недостаточности (Б)



ИПП – ингибиторы протонной помпы; АТТ – антитромбоцитарная терапия; АКТ – антикоагулянтная терапия. Модифицировано из G.J.L. Cunha et al. (2018) [57].

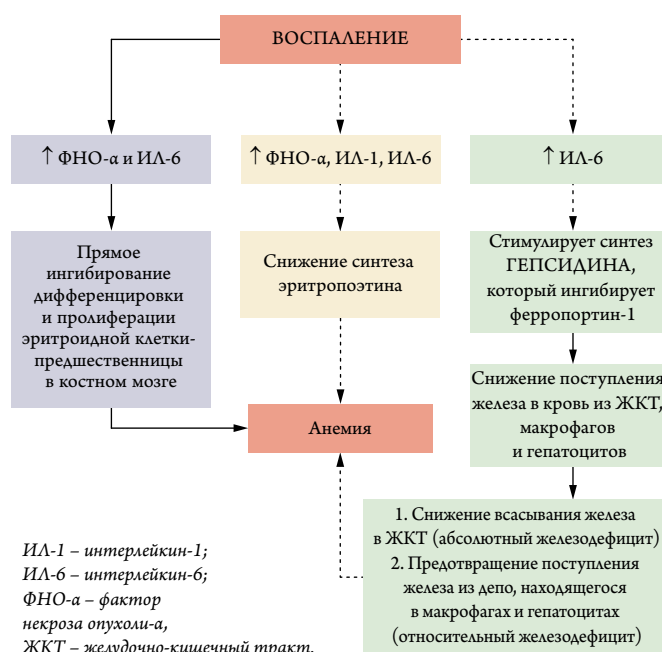
особенно в эритроблестах, гепатоцитах и мышечных клетках [59].

В первую очередь железо используется для образования Hb, дефицит которого приводит к снижению транспортировки кислорода и клиническим проявлениям анемии. Печень также накапливает большое количество железа, главным образом в виде ферритина, водорастворимой формы депо железа [38]. Наконец, в миоцитах железо принимает участие в синтезе миоглобина, который создает кислородный резерв в мышцах [58] и является кофактором для дыхательных и окислительно-восстановительных реакций в митохондриях. Перегрузка железом предотвращается путем сложно регулируемого процесса кишечного всасывания и макрофагальной рециркуляции железа. Гепсидин посредством связывания и деградации ферропортина сокращает количество железа в крови за счет уменьшения его выхода из энтероцитов или макрофагов. Основное место синтеза гепсидина – печень. Кроме того, он образуется в миеоидных клетках в ответ на появление бактериальных антигенов. Излишнее для эритропоэза железо депонируется в организме в виде двух белковых соединений – ферритина и гемосидерина [56].

Как и в общей популяции, ЖД при ХСН может возникнуть вследствие снижения поступления железа в организм, нарушения всасывания и/или увеличения потребления железа организмом. Дефицит питательных веществ при ХСН связан с уменьшением количества потребляемой пищи, обусловленным дисгезией, низким содержанием натрия в пищевом рационе, а также дисфункцией отдела гипоталамуса, ответственного за регуляцию аппетита [6]. Правожелудочковая ХСН может сопровождаться отеком слизистой тонкого кишечника и, следовательно, снижением всасывания железа. Поглощению негемового железа способствует кислое значение pH. Препараты, снижающие кислотность, в частности ингибиторы протонной помпы и антагонисты рецепторов гистамина-2 [60], уменьшают всасывание железа. Активация гепсидина – широко изученная характеристика хронических воспалительных состояний [58], и ХСН не является исключением [42]. Гепсидин, в свою очередь, ингибирует интестинальный ферропортин и блокирует тем самым выход железа в кровотока [54]. Кроме того, при частом использовании в лечении кардиологических заболеваний антиагрегантных и антикоагулянтных препаратов раздражение слизистой оболочки пищеварительного тракта может приводить к микрокровопотерям из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и, соответственно, к анемии и ЖД [6, 57] (рис. 2Б).

Переход от нормального содержания железа в организме к возникновению ЖДА состоит из двух последо-

Рисунок 3. Основные механизмы воспаления, участвующие в развитии анемии при хронической сердечной недостаточности



* – рисунок из О. Sirbu et al. (2018) [6]. Разрешение на воспроизводство рисунка любезно предоставлено Turkish Society of Cardiology.

вательных процессов: обеднение депо железа (I стадия) и последующее истощение его функционального пула в условиях продолжающихся потерь железа (II стадия). Таким образом, ЖДА развивается в результате прогрессирующего истощения функционального пула железа, что проявляется снижением уровня Hb ниже нормальных значений [61].

2. Воспаление

Воспаление является важным компонентом патогенеза ХСН и может способствовать развитию анемии посредством нескольких механизмов (рис. 3) [6].

Уровни фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), интерлейкина-1 и интерлейкина-6 (ИЛ-6) повышаются в плазме крови у пациентов с ХСН [62], чем и обусловлено снижение ЭПО. ФНО-α и ИЛ-6 непосредственно ингибируют дифференцировку и пролиферацию эритроидной клетки-предшественника в КМ [8]. ИЛ-6 стимулирует синтез гепсидина, который, в свою очередь, блокирует ферропортин, отвечающий за высвобождение железа в кровь из гастродуоденального тракта, макрофагов и гепатоцитов [63, 64]. Кишечная абсорбция, таким образом, является неполноценной и может привести к абсолютному ЖД, тогда как низкая биодоступность заблокированного железа в ретикулоэндотелиальной системе для КМ становится причиной функционального ЖД [6]. Кроме того, анемия, обусловленная застойными и, соответственно, воспалительными явлениями в печени,

ассоциирована с низкими уровнями железа и трансферрина и повышением гепсидина в плазме крови.

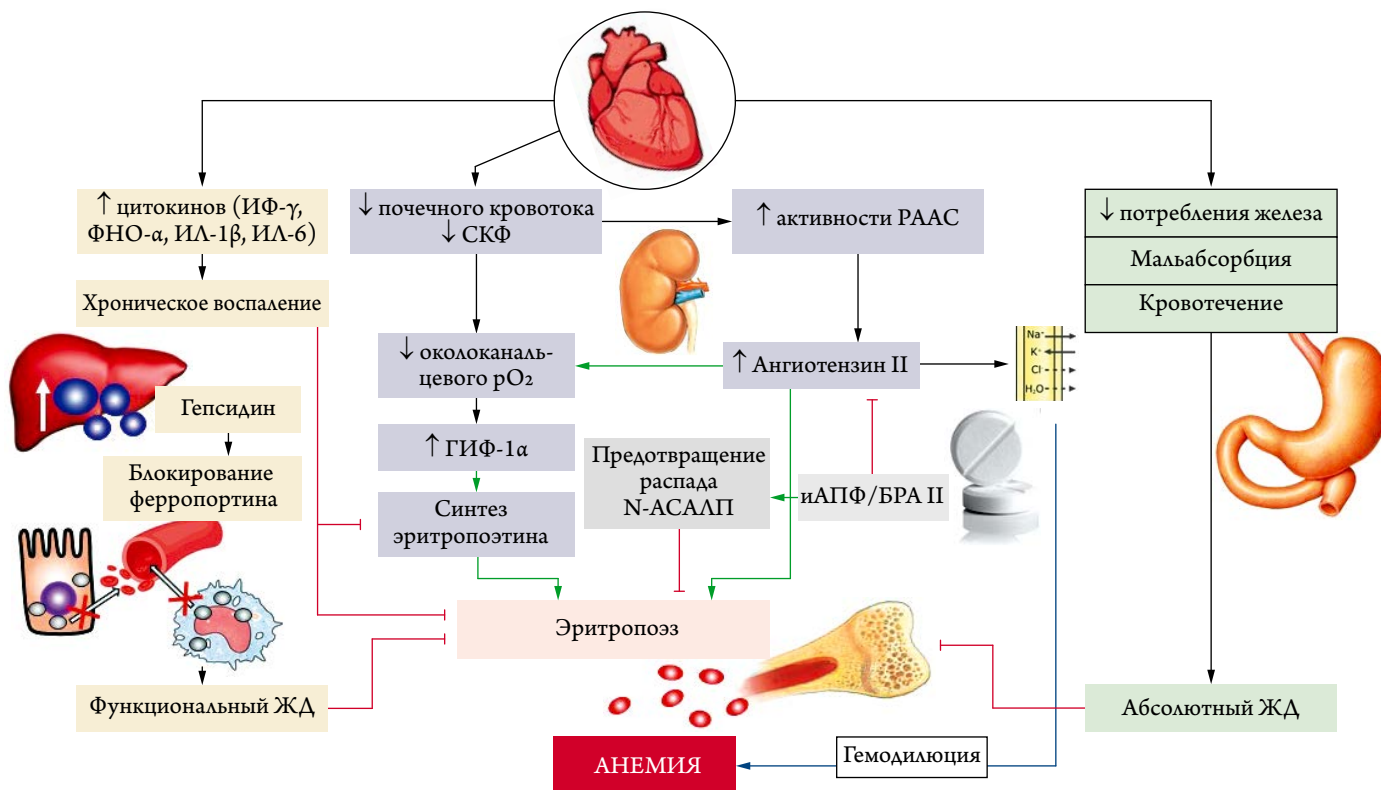
С. Orasich с соавт. [25] обнаружили конкретную причину анемии только у 64 (43%) из 148 пациентов с ХСН. Среди этиологических факторов были выявлены дефицит фолиевой кислоты, β -талассемия, почечная недостаточность, при этом ЖД зарегистрирован лишь в 6% случаев. У оставшихся 57% пациентов обнаружены активация провоспалительных цитокинов, нарушенная продукция ЭПО или неполноценное использование железа, несмотря на его нормальные запасы в организме, что свидетельствует об анемии хронических заболеваний (АХЗ, функциональный ЖД). Поэтому провоспалительное состояние и АХЗ могут быть наиболее частыми причинами анемии при ХСН [50, 65].

3. Эритропоэтин

ЭПО, стимулирующий продукцию эритроцитов, синтезируется главным образом в корковом веществе и наружном слое мозгового вещества почек специализированными околоканальцевыми фибробластами [66, 67]. Уровень ЭПО часто отклоняется от нормы при ХСН. Низкий уровень парциального давления кислорода (pO_2) – первичный стимул для синтеза ЭПО. Дисбаланс

между потребностью в кислороде и его доставкой связан со снижением почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации [13]. Из-за уменьшения pO_2 почек активируется фактор, индуцируемый гипоксией-1 α , а также транскрипция гена ЭПО [66]. Поэтому уровни ЭПО увеличиваются пропорционально тяжести ХСН, однако это увеличение не соответствует степени анемии из-за влияния провоспалительных цитокинов на экспрессию гена ЭПО. В исследовании К.К. Zahidova [68] у 36,2% больных ХСН и анемией отмечались нормальные, у 44,8% – пониженные уровни ЭПО, а у 19% выявлялась гиперэритропоэтинемия. Также было обнаружено, что интерлейкины, ФНО- α и трансформирующий фактор роста- β ингибируют продукцию ЭПО, индуцированную гипоксией *in vitro* [25]. Кроме того, в ответ на окислительный и метаболический стрессы или поражение почек ЭПО может синтезироваться некоторыми другими типами непечечных тканей. К примеру, миокард продуцирует эритропоэтин-специфические рецепторы, стимуляция которых приводит к синтезу фактора, индуцируемого гипоксией-1 α , и активации транскрипции гена ЭПО [25]. Обнаружение высоких значений ЭПО у больных ХСН и анемией наряду с повышением N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа (NT-proBNP)

Рисунок 4. Патогенез анемии при хронической сердечной недостаточности



ИФ- γ – интерферон- γ ; ФНО- α – фактор некроза опухоли- α ; ИЛ-1 β – интерлейкин-1 β ; ИЛ-6 – интерлейкин-6; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ЖД – железодефицит; ГИФ-1 α – гипоксия-индуцируемый фактор-1 α ; N-АСАЛП – N-ацетил-серил-аспартил-лизил-пролин; иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; БРА-II – блокаторы рецепторов ангиотензина-II.

Модифицировано из I.S. Anand и P. Gupta (2018) [13].

и С-реактивного белка рассматривают в качестве биохимических маркеров декомпенсации ХСН и предикторов неблагоприятного исхода [68–71].

4. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система играет важную роль в патогенезе ХСН и продукции ЭПО. Во-первых, АП уменьшает рО₂ путем снижения почечного кровотока и усиления гипоксии почек, тем самым стимулируя выработку ЭПО. Ангиотензин II также направленно стимулирует продукцию эритроидных клеток-предшественников в КМ [13]. Даже если эти эффекты благоприятны в предотвращении развития анемии, активация РААС представляет собой важнейший патогенетический механизм прогрессирования ХСН, и как следствие, является терапевтической целью при ее лечении. Однако прием иАПФ и блокаторов рецепторов АП приводит к умеренному снижению уровня Hb [18] путем уменьшения синтеза ЭПО, эритроидных предшественников и за счет предотвращения распада N-ацетил-серил-аспартил-лизил-пролина, который ингибирует гемопоэз [72]. Следует отметить, что при прерывании применения иАПФ у диализных пациентов определяется повышение уровня Hb до значений, позволяющих уменьшить необходимую дозу ЭПО.

Понижение концентрации Hb также может быть следствием гемодилюции, что в основном связано с активацией РААС и задержкой натрия и, соответственно, воды, а анемия, возникающая в результате гемодилюции, имеет худший прогноз, чем «истинная» [25]. Патогенетические механизмы, задействованные в развитии ЖД и анемии, представлены на рисунке 4 [13].

5. Роль фармакологических препаратов

В стандартную терапию ХСН, помимо иАПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина, входят и β -АБ. В сравнении с метопрололом, применение карведилола приводит к снижению уровня Hb. Симпатическая нервная система способна влиять на эритропоэтин-секретирующие клетки, поскольку эритроидные клетки-предшественники имеют поверхностные адренергические β_1 -, β_2 - и α -рецепторы. Блокирование именно β_2 -рецепторов снижает синтез ЭПО и угнетает пролиферацию эритроидных клеток-предшественников. Если карведилол блокирует все три вида рецепторов, то метопролол действует только на β_1 -адренорецепторы и не приводит к анемии [28]. По мнению Y. Nagatomo с соавт. [73], негативное влияние карведилола на уровень Hb у больных ХСН с анемией обусловлено непрямым подавлением парасимпатической активности, что отражается усилением нарушенной перфузии органов гемопоэза. Следует отметить, что СН, связанная с анемией, может приводить к стойко-

му ремоделированию ЛЖ, резистентному к терапии карведилолом.

Железодефицит может усугубляться желудочно-кишечным кровотечением, распространенным побочным эффектом антитромбоцитарных препаратов (аспирина или клопидогрела) [63]. Ингибиторы протонной помпы, обычно назначаемые для предотвращения побочных действий антитромбоцитарной терапии, дополнительно ухудшают поглощение железа за счет снижения уровня кислотности [42, 50].

Патофизиологические последствия анемии и железодефицита

Снижение оксигенации тканей при хронической анемии приводит к развитию компенсаторных механизмов: негемодинамических и гемодинамических. Двумя основными негемодинамическими механизмами являются стимуляция эритропоэза и снижение сродства Hb к кислороду. Эти быстрые и обратимые процессы обеспечивают немедленные изменения, заключающиеся в связывании и поступлении кислорода в периферическую кровь [74].

Гемодинамические компенсаторные механизмы более сложные, медленные и связаны с многочисленными неблагоприятными эффектами. Низкое количество циркулирующих эритроцитов снижает системное сосудистое сопротивление [75] за счет уменьшения вязкости крови, а низкий уровень Hb увеличивает содержание оксида азота, который непосредственно вызывает вазодилатацию [76]. Из-за снижения АД происходит опосредованная барорецепторами нейрогуморальная активация [75], идентичная той, которая наблюдается при ХСН с низким сердечным выбросом (СВ) [77]. Усиление симпатической и РААС-активности снижает почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации, что приводит к задержке натрия и расширению внеклеточного и плазменного объемов. Таким образом, тяжелая анемия сама по себе может быть причиной ХСН с высоким СВ у лиц с нормальной функцией ЛЖ. Коррекция тяжелой анемии у таких пациентов приводит к быстрой и полной регрессии СН [75]. Хотя отмеченные гемодинамические и нейрогуморальные реакции наблюдаются при тяжелых анемиях, пока неясно, способны ли и в какой степени эти механизмы активизироваться у пациентов с СНнФВ и при менее выраженной анемии. В исследовании влияния нормализации Hb на показатели гемодинамики у пациентов с ХБП и умеренной анемией выяснено, что при СВ 7,0 л/мин повышение уровня Hb с 85 до 100 г/л сопровождалось снижением СВ до 6,6 л/мин, а при последующем достижении значения 140 г/л СВ уменьшался до 5,2 л/мин, а фракция укорочения ЛЖ, в свою очередь, снижалась до 36-33-29% соответственно [78]. Таким образом, эти данные свидетельствуют о том, что повы-

шение Hb у пациентов с СНнФВ увеличивает системное сосудистое сопротивление, постнагрузку на ЛЖ и приводит к снижению ФВ ЛЖ. Выявленная закономерность может объяснить наблюдаемую обратную связь между уровнем Hb и ФВ ЛЖ [25, 79, 80]. Эти результаты проясняют, казалось бы, парадоксальное наблюдение: почему коррекция анемии у пациентов с СНнФВ не улучшает исходы заболевания [13].

Представляют интерес данные исследования почти 1200 больных СН, посвященного изучению соотношения анемии, содержания железа и толерантности к физической нагрузке у больных СН с сохраненной (>50%), промежуточной (40–50%) и низкой (<40%) ФВ ЛЖ, а также влияния ЖД на исход заболевания [81]. Общая распространенность ЖД среди всех больных составила 53%, причем в группе больных с СНнФВ он отмечался у 50% больных, с промежуточной ФВ – у 61% и с сохраненной ФВ – у 64%. При проведении теста с физической нагрузкой выявлено ограничение способности ее выполнения в группе больных с ЖД, даже больше, чем среди пациентов с анемией, не вызванной ЖД. При сравнении влияния ЖД на показатели эргоспирометрии отмечено, что он ассоциировался с низкой выполняемостью физических нагрузок во всех группах больных, независимо от значений ФВ ЛЖ [81].

В связи с существенной ролью железа в многочисленных процессах (обеспечение нормальной функции клетки, энергетический обмен, передача клеточного сигнала, экспрессия генов, регуляция клеточного роста и дифференцировки [44]) в последнее время пристальное внимание уделяется изучению его содержания и функции в миокарде. На основании определения содержания железа в сердечной мышце появился даже термин «миокардиальный ЖД» (МЖД), который не всегда зависит от системного ЖД и тем более от наличия и выраженности анемии [82]. V. Melenovsky с соавт. выполнили непосредственный анализ содержания железа в ткани миокарда и оценку митохондриальной функции у больных СН [83]. Как было продемонстрировано ранее [84], содержание железа в ткани ЛЖ было существенно ниже в миокарде больных СН по сравнению с донорскими органами без СН вне зависимости от анемии [83]. МЖД ассоциировался с более выраженной коронарной патологией, сопровождался снижением активности аконитазы и цитратсинтазы, так же, как и уменьшенной экспрессией протективных ферментов (каталазы, глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы-2) от воздействия реактивных радикалов кислорода, свидетельствуя о том, что МЖД может вносить свой вклад в ухудшение имеющейся митохондриальной дисфункции, которая отмечается при СН [83].

Эти результаты согласуются с данными работы M. F. Hoes с соавт. [85], в которой обнаружены сниже-

ние продукции энергии и контрактильная дисфункция кардиомиоцитов у больных с ЖД. Клетки, обработанные хелатором железа дефероксамином, демонстрировали пониженную активность митохондриальных комплексов, содержащих железо-серные кластеры, а также существенное снижение уровня клеточной АТФ и контрактильную дисфункцию. Любопытно, что добавление трансферрин-связанного железа приводило к восстановлению всех функциональных и морфологических изменений [85]. В другом исследовании отмечено, что истощение внутриклеточного содержания железа является губительным для функционирования кардиомиоцитов и скелетных миоцитов, приводя к ускоренному апоптозу и сниженной жизнеспособности клеток [86].

Влияние анемии на прогноз и качество жизни у пациентов с ХСН

В ряде работ было установлено, что анемия связана с тяжестью СН и является предиктором как госпитализации, так и смертности больных. Исследования продемонстрировали увеличение краткосрочной и долгосрочной смертности в 1,5–2 раза при наличии анемии независимо от других клинических показателей. Прогноз СН ухудшается еще в большей степени при наличии анемии и кардиоренального синдрома [7]. В исследовании пациентов с СНнФВ установлено, что сердечная и почечная недостаточность в сочетании с анемией являются «смертельной комбинацией» (т.н. «кардиоренальный анемический синдром») [50, 87].

Ранее взаимосвязь между ЖД и СН рассматривалась исключительно в контексте анемии. Однако после того, как стало понятно, что снижение уровня Hb является конечным результатом длительного процесса истощения запасов железа в организме, исследования стали фокусироваться на взаимосвязи развития СН и ЖД без анемии [7, 88].

В проспективном исследовании D. O. Okonko с соавт. [89] были обследованы 157 пациентов с ХСН, среди которых анемия была выявлена в 39% случаев. АХЗ обнаружена у 26% пациентов, ЖДА – у 16%, а их сочетание – еще у 16%. Установлено, что гомеостаз железа нарушался преимущественно за счет функционального ЖД. Кроме того, АХЗ и/или ЖДА регистрировались у 16, 72 и 100% пациентов, имеющих СН I–II, III и IV ФК NYHA соответственно, что свидетельствует о корреляции выраженности анемии с тяжестью ХСН. Также сообщается, что ЖД связан с низкой толерантностью к физической нагрузке и независимо увеличивает риск смерти даже в большей степени, чем анемия [89].

Исследование, выполненное E. A. Jankowska с соавт. [14], продемонстрировало аналогичные результаты –



форсига
(дапаглифлозин)



1 раз в день
сигдуолонг
(дапаглифлозин + метформин
пролонгированного действия)

ДЕЙСТВУЙ! НЕ ЖДИ!

**ГЛЮКОЗА УХОДИТ,
РЕЗУЛЬТАТ ПРИХОДИТ**



Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением препаратов ознакомьтесь, пожалуйста, с полными инструкциями по медицинскому применению лекарственных препаратов.

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»: 125284, Москва, ул. Беговая, д.3, стр.1. Тел.: +74957995699, факс: +74957995698 www.astrazeneca.ru
FOR-RU-4853. Дата одобрения: 24.12.2018. Дата истечения: 24.12.2020.

AstraZeneca

ЖД независимо от наличия анемии оказывает негативное влияние на прогноз у больных ХСН. В исследование было включено 546 пациентов со стабильной ХСН. Распространенность ЖД среди всех больных ХСН составила $37 \pm 4\%$ [$\pm 95\%$ доверительный интервал (ДИ)]. Одной из важных находок этого исследования стала высокая распространенность ЖД среди пациентов без анемии, которая составила 32% ($p < 0,001$). Кроме того, сообщается о показателях, которые ассоциируются с ЖД у пациентов с ХСН: женский пол, тяжелый ФК по NYHA, высокие уровни NT-proBNP и С-реактивного белка (во всех случаях $p < 0,05$). Трехлетняя выживаемость среди пациентов с ЖД составила 59% (95% ДИ: $51-67\%$), а без ЖД – 71% (95% ДИ: $66-77\%$, $p = 0,0006$) [11]. По результатам исследования М. Tkaczyszyn [30], опубликованных в 2018 г., ЖД выявлялся у 75% больных с СН и анемией и у 36% больных без анемии. ЖД был распространен вне зависимости от наличия анемии или индексов эритроцитов. Авторы обнаружили, что неблагоприятное воздействие ЖД на долгосрочный прогноз у больных СН частично независимо от гематологических изменений, оцениваемых по снижению уровня Hb и изменению индексов эритроцитов [30].

По данным исследования RAID-HF [90], в котором наблюдались в течение одного года 505 больных с СНнФВ и ЖД, а также 418 пациентов с СНнФВ без ЖД, лица с ЖД имели более высокие показатели долгосрочной смертности по сравнению с теми, у кого отмечался нормальный уровень железа ($19,5$ и $13,7\%$ соответственно, $p = 0,02$). Кроме того, у больных СН и ЖД отмечено ухудшение качества жизни. Стоит отметить, что лишь меньшая часть ($9,3\%$) пациентов с ЖД получали добавки железа и только $4,7\%$ – внутривенно. Авторы делают вывод о необходимости определения ЖД у больных СН даже без анемии для идентификации пациентов, имеющих высокий риск смертности [90].

С другой стороны, есть наблюдения, свидетельствующие, что связь между ЖД и смертностью при ХСН отсутствует, хотя следует отметить, что в одном исследовании [91] диагноз СН устанавливался путем опроса пациентов, и тяжесть СН не оценивалась согласно ФК NYHA и уровням NT-proBNP.

В цитированном выше международном исследовании [26], включавшем 1506 пациентов с ХСН, ЖД был выявлен у половины (753) больных, причем он чаще регистрировался у пациентов с анемией, чем среди пациентов без анемии ($61,2$ и $45,6\%$, $p < 0,001$). По результатам анализа выживаемости Каплана-Мейера, ЖД был определен как независимый предиктор смертности при ХСН.

У госпитализированных пациентов дефицит железа повышает риск повторной госпитализации в течение 30 дней после выписки, увеличивает вероятность всех

причин смерти или нефатальных сердечно-сосудистых событий (ОКС, тяжелая аритмия или инсульт) [50, 92].

Лечение

Вследствие четкой связи между анемией/ЖД и снижением качества жизни и повышенной смертности больных ХСН возник оправданный интерес поиска наиболее эффективных лечебных методов. Предполагалось, что лечение анемии могло бы разорвать порочный круг, представленный кардиоренальным анемическим синдромом, ключевым событием усиления ответа на проводимую терапию ХСН [6].

1. Пероральные препараты железа

Пероральные соли железа, к примеру, сульфат железа, часто используются у пациентов с ЖД из-за удобства применения и их низкой стоимости. Однако они не являются препаратами выбора при СН в связи с частыми побочными эффектами со стороны ЖКТ, снижением гастроинтестинального всасывания из-за взаимодействия с пищей и другими препаратами, дальнейшего ограничения абсорбции благодаря интестинальному отеку слизистой и замедленного действия [7]. Ретроспективное исследование E. D. Niehaus с соавт. [93] продемонстрировало, что лечение пациентов с СН пероральными формами железа может восполнять его запасы подобно терапии парентеральным железом. В плацебо-контролируемом исследовании IRONOUT-HT также изучался эффект пероральных препаратов железа на толерантность к физическим нагрузкам у пациентов с СНнФВ ($< 40\%$) при абсолютном и функциональном ЖД [94]. Согласно результатам исследования пероральные формы железа в частности, полисахарид железа оказывают слабый эффект на восстановление уровня железа и не улучшают толерантность к физической нагрузке.

2. Внутривенные препараты железа

Внутривенные препараты железа (ВВПЖ) привлекли внимание специалистов благодаря отсутствию проблем, связанных с абсорбцией, и быстрому наступлению эффекта по сравнению с лечением пероральными формами железа. В исследованиях часто применяемые ВВПЖ, такие как сахарат, декстран, глюконат и карбоксимальтозат железа, оказывают различные эффекты. Клинических исследований по сравнению этих препаратов крайне мало [95]. У животных, получавших декстран железа и глюконат железа, в отличие от особей, которым назначались карбоксимальтозат железа и сахарат железа, наблюдался подъем маркеров окислительного стресса и воспаления, развивалась гипотензия, ухудшались функция почек и печени [96]. Кроме того, при использовании ВВПЖ, содержащих лиганды декстрана, могут

иногда наблюдаться анафилактические реакции [95]. Также необходимо отметить, что ВВПЖ нельзя назначать при наличии у пациента активной инфекции, так как несмотря на то, что железо необходимо для нормального иммунного ответа, чрезмерное увеличение его уровня приводит к ослаблению функции Т-клеток и нейтрофилов [97].

Сахароза железа была протестирована в исследованиях FERRIC-HF [98] и IRON-HF [99], в которых отмечено улучшение функциональных возможностей больных вне зависимости от наличия анемии на момент начала исследования. Однако число больных, включенных в эти исследования, было ограниченным (35 и 18 больных соответственно), а период наблюдения был коротким (16 нед. и 3 мес. соответственно).

Доказательства благоприятных эффектов лечения ВВПЖ пациентов с СН в основном получены в исследованиях с карбоксимальтозатом железа – FAIR – HF [100] и CONFIRM-HF [101]. В наиболее крупном рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) FAIR–HF с участием российских центров изучалась эффективность лечения карбоксимальтозатом железа (Феринжент®) у пациентов с ХСН и ЖД вне зависимости от наличия анемии. Пациенты с СН II–III ФК по NYHA и ФВ ЛЖ $\leq 45\%$ были распределены в группы, принимающих ВВПЖ или плацебо в соотношении 2:1 [100]. К 24-й нед. исследования наблюдалась существенная положительная динамика симптомов СН среди больных, получавших ВВПЖ, по общей оценке состояния самими пациентами и выраженности СН по ФК NYHA. Кроме того, улучшились показатели теста 6-мин ходьбы, Канзасского опросника для пациентов с кардиомиопатией и Европейского опросника по пяти основным аспектам качества жизни (EQ-5D). В исследовании FAIR – HF введение карбоксимальтозата железа (Феринжент®) по сравнению с контролем приводило к достоверному улучшению клинического состояния уже после второй инъекции. В целом 50% пациентов, получавших Феринжент®, и лишь 28% группы контроля отметили значительное улучшение клинического состояния. Изменение ФК СН до первого было достигнуто у 47% больных при 30% в группе контроля. Увеличение дистанции 6-мин ходьбы составило 39 м (8 м в группе контроля), а скорость клубочковой фильтрации увеличилась на 4 мл/мин/1,73 м², что свидетельствует об улучшении функции почек [100]. При этом во время терапии не отмечено серьезных побочных эффектов, что позволило рекомендовать подобное лечение больным ХСН с ЖДА [34, 43, 100, 102–104].

В исследовании CONFIRM-HF было также изучено влияние карбоксимальтозата железа на функциональное состояние пациентов с симптомами СН и ФВ $\leq 45\%$

[101]. Кроме улучшения основного конечного показателя по результатам теста 6-мин ходьбы, это исследование продемонстрировало снижение числа госпитализаций в связи с прогрессированием СН у пациентов, получавших ВВПЖ, по сравнению с группой плацебо. В группах больных к 24-й нед. значительно повышались уровни СЖ, КНТ и Нб, а к 52-й нед. достигался стойкий благоприятный эффект без увеличения риска побочных реакций. Кроме того, лечение ВВПЖ улучшает функцию почек, оцениваемую по увеличению скорости клубочковой фильтрации, у больных СН и ЖД [105].

В исследовании EFFECT-HF [106] в качестве объективного критерия оценки толерантности к физической нагрузке использовалась сердечно-легочная нагрузочная проба у пациентов с симптомной СН, ФВ $\leq 45\%$ при оптимальной медикаментозной терапии и подтвержденным ЖД. Основным конечным показателем было изменение параметров пикового потребления кислорода от исходных значений к 24-й нед. наблюдения при лечении стандартной терапией СН и введении карбоксимальтозата железа у пациентов с СН. Но так как дизайн этого исследования предусматривал метод подстановок, то окончательные показатели изменения пикового потребления кислорода не могут считаться точными.

По итогам мета-анализа S.D. Anker с соавт. [104], посвященного изучению данных четырех двойных слепых РКИ у больных с СНнФВ и ЖД (FER-CARS-01, FAIR-HF [100], EFFICACY-HF и CONFIRM-HF [101]), отмечается их главный позитивный результат: лечение ВВПЖ ассоциируется с низкими уровнями повторных госпитализаций и смертности от сердечно-сосудистых осложнений. Терапия ВВПЖ не сопровождалась повышенным риском побочных эффектов по сравнению с группой плацебо. В российских рекомендациях по лечению анемии и дефицита железа у пациентов с СН отмечается, что полученные данные позволяют рекомендовать Феринжент® для лечения больных ХСН с ЖДА (IIa B) [43]. Согласно руководству Европейского общества кардиологов внутривенное введение карбоксимальтозата железа следует рассматривать у симптомных больных СНнФВ и ЖД (сывороточный ферритин < 100 мкг/л или в интервале 100–299 мкг/л при насыщении трансферрина $< 20\%$) для уменьшения выраженности симптомов СН, улучшения выполняемости физической нагрузки и качества жизни (IIa A) [10].

Как отмечалось, дефицит витаминов В₁₂ и фолиевой кислоты также рассматривают в качестве потенциальной причины анемии при СН. Однако в доступных на данный момент результатах исследований у пациентов с СН редко наблюдалась анемия, вызванная дефицитом В₁₂/фолиевой кислоты [107]. Кроме того, нет данных, которые свидетельствовали бы об уменьшении риска сердечно-

сосудистых событий при заместительной терапии этими витаминами [108].

Одним из возможных методов лечения анемии при СН является переливание крови, но его применение ограничено случаями тяжелой анемии и ассоциировано с существенными рисками осложнений (подавление иммунной системы, предрасположенность к инфекционным заболеваниям, перегрузка железом и сенсибилизация к лейкоцитарным антигенам) [109]. Поэтому от переливания крови следует воздержаться в качестве долгосрочного метода и если его использовать, то только в острую фазу тяжелой анемии [6, 7].

3. Препараты, стимулирующие эритропоэз

Впервые о благоприятных исходах применения ЭПО и ВВПЖ у 26 пациентов с тяжелой СН и анемией сообщили D. S. Silverberg с соавт. в 2000 г. [110]. В этом ретроспективном исследовании среди пациентов, получавших ВВПЖ и ЭПО, было выявлено улучшение класса СН по NYHA, увеличение ФВ ЛЖ, уменьшение частоты госпитализации и снижение потребности в применении диуретиков.

В период с 2000 по 2010 г. эффективность влияния препаратов, стимулирующих эритропоэз (ПСЭ), на повышение уровня Hb тестировалась в 13 неконтролируемых и плацебо-контролируемых РКИ. В большинстве исследований было выявлено симптоматическое улучшение при использовании ПСЭ [13]. В 2011 г. D. Kotecha с соавт. [111] опубликовали результаты мета-анализа, основанного на изучении 11 РКИ с участием 794 пациентов с СН и анемией, у которых сравнивалось применение ПСЭ и плацебо длительностью 2–12 мес. Девять исследований были плацебо-контролируемыми и пять – двойными-слепыми. В 5 исследованиях применялся ЭПО, а в 6 – дарбэпоэтин альфа. В целом ПСЭ увеличивали продолжительность выполняемой физической нагрузки и дистанцию теста 6-мин ходьбы. Частота госпитализаций, связанных с СН, уменьшилась на 44% ($p=0,005$) при лечении ПСЭ, однако снижение смертности по всем причинам (42%) имело пограничную достоверность ($p=0,047$). Побочные эффекты ПСЭ наблюдались редко без существенного увеличения АГ (отношение шансов (ОШ) 1,37; 95% ДИ: 0,65–2,87; $p=0,41$); инсульта (ОШ 0,70; 95% ДИ 0,52–5,62; $p=0,38$); ИМ (ОШ 0,67; 95% ДИ: 0,28–1,61; $p=0,37$) и тромбоэмболических событий (ОШ 0,60; 95% ДИ: 0,17–2,11; $p=0,43$). Однако следует отметить, что в самом крупном из этих исследований STAMINA-HF ($n=319$), несмотря на увеличение уровня Hb и улучшение продолжительности физической нагрузки, применение дарбэпоэтина не сопровождалось улучшением качества жизни и ФК по NYHA [112].

Обнадеживающие результаты приведенных исследований были поставлены под сомнение опубликованными в 2013 г. данными крупного двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ RED-HF, которое включало 2278 пациентов с СН и ФВ II–IV ФК по NYHA, с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ и анемией (Hb 90–120 г/л), получавших рекомендованную терапию СН [113]. Больные были распределены по группам, в которых назначался дарбэпоэтин альфа до достижения уровня Hb 130 г/л или плацебо, в соотношении 1:1. Преимущество терапии дарбэпоэтином отсутствовало во всех предварительно отобранных подгруппах. Важным результатом явилось обнаружение более высокой частоты тромбоэмболических событий при использовании дарбэпоэтина (13,5%) по сравнению с группой плацебо (10,0%; $p=0,01$), а также фатальных и нефатальных инсультов (3,7 и 2,7%) [113]. Принимая во внимание результаты последних исследований и высокую стоимость ПСЭ, эти препараты не рекомендуются для лечения анемии пациентов с СН [10, 43]. В частности, согласно рекомендациям ОССН – РКО – РНМОТ [43] эритропоэтин не должен применяться в лечении больных ХСН даже при сниженном уровне гемоглобина (III A).

Заключение

В последние годы все больше внимания медицинской общественности уделяется роли коморбидной патологии при ХСН. Не случайно в недавних рекомендациях Европейского общества кардиологов [10] и Российского кардиологического общества по ведению больных с острой декомпенсированной и ХСН [43] разделы, посвященные коморбидной патологии, весьма значительны по размеру.

Наряду с воспалением и нейрогуморальной активацией анемия и ЖД являются одними из наиболее распространенных состояний при ХСН, частота которых достигает 70% случаев. Если определение анемии, степени ее выраженности базируются на оценке значений уровня Hb, то диагностика ЖД требует учета не только уровня СЖ, но и определения дополнительных параметров, включая оценку концентрации ферритина и КНТ. При этом, учитывая негативное влияние ЖД у больных СН на прогноз и качество жизни, считается целесообразным проведение всем больным ХСН обследования на выявление дефицита железа для обоснованного и адекватного восполнения его нехватки.

Среди методов коррекции анемии и ЖД при, казалось бы, широком диапазоне терапевтических возможностей в настоящее время получены обнадеживающие результаты лечения лишь с помощью ВВПЖ. Оральные препараты железа, ПСЭ имеют ряд ограничений и неблагоприятных побочных эффектов, ограничивающих их широкое применение в клинической

практике. Очевидно, необходимо проведение дальнейших исследований по изучению эффективности и переносимости как различных форм препаратов железа, так и ПСЭ, учитывая патогенетические особенности ЖД, наличие сопутствующих заболеваний и состояние функции ЛЖ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Savarese G, Division of Cardiology, Department of Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, Department of Cardiology, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden, Lund LH, Division of Cardiology, Department of Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, Department of Cardiology, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Cardiac Failure Review*. 2017;3(1):7. DOI: 10.15420/cfr.2016.25:2
2. Shlyakhto E. V. Cardiology. National guidelines. Short edition. 2nd ed. – М.: GEOTAR-Media; 816 p. [Russian: Кардиология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Е.В. Шляхто. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 816 с.] . ISBN 978-5-9704-4387-3
3. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC et al. Forecasting the Impact of Heart Failure in the United States: A Policy Statement from the American Heart Association. *Circulation: Heart Failure*. 2013;6(3):606–19. DOI: 10.1161/HHF.0b013e318291329a
4. López-Sendón J. The heart failure epidemic. *Medicographia*. 2011;33(4):363–9. Av. at: <https://www.medicographia.com/2012/02/the-heart-failure-epidemic/>.
5. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136(6):e137–61. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000509
6. Sirbu O, Floria M, Dascalita P, Stoica A, Adascalitei P, Sorodoc V et al. Anemia in heart failure - from guidelines to controversies and challenges. *The Anatolian Journal of Cardiology*. 2018;20(1):52–9. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2018.08634
7. Cavusoglu Y, Altay H, Çetiner M, Güvenç TS, Temizhan A, Ural D et al. Iron deficiency and anemia in heart failure. *Türk Kardiyoloji Dernegi Arsivi-Archives of the Turkish Society of Cardiology*. 2017;45(Suppl 2):1–38. DOI: 10.5543/tkda.2017.79584
8. Vatutin N. T., Sklyannaya E. V., Kirienko T. S. Anemia in patients with chronic heart failure. *Ukrainian Cardiology Journal*. 2004;3:111–6. [Russian: Ватутин Н. Т., Склянная Е. В., Кириенко Т. С. Анемия у больных с хронической сердечной недостаточностью. Украинский кардиологический журнал. 2004;3:111–6]
9. Westphal JG, Bekfani T, Schulze PC. What's new in heart failure therapy 2018? *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2018;27(6):921–30. DOI: 10.1093/icvts/ivy282
10. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS 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. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
11. Grote Beverborg N, van Veldhuisen DJ, van der Meer P. Anemia in Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2018;6(3):201–8. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.08.023
12. Groeneweld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ et al. Anemia and Mortality in Heart Failure Patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(10):818–27. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.04.061
13. Anand IS, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. *Circulation*. 2018;138(1):80–98. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099
14. Jankowska EA, Rozentritt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2010;31(15):1872–80. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq158
15. Von Haehling S, Anker MS, Jankowska EA, Ponikowski P, Anker SD. Anemia in chronic heart failure: Can we treat? What to treat? *Heart Failure Reviews*. 2012;17(2):203–10. DOI: 10.1007/s10741-011-9283-x
16. Palazzuoli A, Silverberg DS, Iovine F, Calabrò A, Campagna MS, Gallotta M et al. Effects of β -erythropoietin treatment on left ventricular remodeling, systolic function, and B-type natriuretic peptide levels in patients with the cardiorenal anemia syndrome. *American Heart Journal*. 2007;154(4):645.e9–645.e15. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.07.022
17. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1). Av. at: <https://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>.
18. Anand IS, Kuskowski MA, Rector TS, Florea VG, Glazer RD, Hester A et al. Anemia and Change in Hemoglobin Over Time Related to Mortality and Morbidity in Patients with Chronic Heart Failure: Results From Val-HeFT. *Circulation*. 2005;112(8):1121–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.512988
19. Tang WHW, Yeo PSD. Epidemiology of Anemia in Heart Failure. *Heart Failure Clinics*. 2010;6(3):271–8. DOI: 10.1016/j.hfc.2010.03.007
20. World Health Organization. Iron deficiency anaemia. Assessment, prevention and control. A guide for programme managers. Av. at: https://www.who.int/nutrition/publications/fr/ida_assessment_prevention_control.pdf.
21. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, Dignass A, Doehner W, Lam CS et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *American Journal of Hematology*. 2017;92(10):1068–78. DOI: 10.1002/ajh.24820
22. Adams KF, Patterson JH, Oren RM, Mehra MR, O'Connor CM, Piña IL et al. Prospective assessment of the occurrence of anemia in patients with heart failure: Results from the Study of Anemia in a Heart Failure Population (STAMINA-HFP) Registry. *American Heart Journal*. 2009;157(5):926–32. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.01.012
23. Komajda M, Anker SD, Charlesworth A, Okonko D, Metra M, Di Lenarda A et al. The impact of new onset anaemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from COMET. *European Heart Journal*. 2006;27(12):1440–6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl012
24. Kosiborod M, Curtis JP, Wang Y, Smith GL, Masoudi FA, Foody JM et al. Anemia and Outcomes in Patients with Heart Failure: A Study From the National Heart Care Project. *Archives of Internal Medicine*. 2005;165(19):2237–44. DOI: 10.1001/archinte.165.19.2237
25. Opasich C, Cazzola M, Scelsi L, De Feo S, Bosimini E, Lagioia R et al. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2005;26(21):2232–7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi388
26. Klip IJT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W et al. Iron deficiency in chronic heart failure: An international

Конфликт интересов не заявлен. Представленная работа не имела никаких источников финансирования, явных или скрытых проявлений интересов коммерческого характера со стороны государственных органов, академической среды, международных организаций, фармакологических компаний и других организаций и фондов, а также частных лиц.

- pooled analysis. *American Heart Journal*. 2013;165(4):575-582.e3. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.01.017
27. Ishani A, Weinhandl E, Zhao Z, Gilbertson DT, Collins AJ, Yusuf S et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia, and the impact of incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(3):391-9. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.10.038
28. Androne A-S, Katz SD, Lund L, LaManca J, Hudaihed A, Hryniewicz K et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 2003;107(2):226-9. PMID: 12538419
29. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B et al. Iron Deficiency Predicts Impaired Exercise Capacity in Patients with Systolic Chronic Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2011;17(11):899-906. DOI: 10.1016/j.cardfail.2011.08.003
30. Tkaczyszyn M, Comin-Colet J, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Enjuanes C, Moliner-Borja P et al. Iron deficiency and red cell indices in patients with heart failure: Iron deficiency and red cell indices in heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(1):114-22. DOI: 10.1002/ehf.820
31. Van Aelst LNL, Abraham M, Sadoune M, Lefebvre T, Manivet P, Logeart D et al. Iron status and inflammatory biomarkers in patients with acutely decompensated heart failure: early in-hospital phase and 30-day follow-up: Iron in AHF and CHF. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(8):1075-6. DOI: 10.1002/ehf.837
32. Cohen-Solal A, Damy T, Terbah M, Kerebel S, Baguet J-P, Hanon O et al. High prevalence of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2014;16(9):984-91. DOI: 10.1002/ehf.139
33. Wong CCY, Ng ACC, Kritharides L, Sindone AP. Iron Deficiency in Heart Failure: Looking Beyond Anaemia. *Heart, Lung and Circulation*. 2016;25(3):209-16. DOI: 10.1016/j.hlc.2015.06.827
34. Stewart Coats AJ. Intravenous ferric carboxymaltose for heart failure with iron deficiency: Editorial comment. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(1):134-5. DOI: 10.1002/ehf.1027
35. Lam CSP, Doehner W, Comin-Colet J, on behalf of the IRON CORE Group. Iron deficiency in chronic heart failure: case-based practical guidance: Iron deficiency in CHF: case and practical guidance. *ESC Heart Failure*. 2018;5(5):764-71. DOI: 10.1002/ehf2.12333
36. Von Haehling S, Jankowska EA, van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency and cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology*. 2015;12(11):659-69. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.109
37. Infusino I, Braga F, Dolci A, Panteghini M. Soluble Transferrin Receptor (sTfR) and sTfR/log Ferritin Index for the Diagnosis of Iron-Deficiency Anemia A Meta-Analysis. *American Journal of Clinical Pathology*. 2012;138(5):642-9. DOI: 10.1309/AJCP16NTXZLZFAIB
38. Wish JB. Assessing Iron Status: Beyond Serum Ferritin and Transferrin Saturation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;1(Supplement 1):S4-8. DOI: 10.2215/CJN.01490506
39. Andreichev N. A., Baleeva L. V. Iron deficiency and iron deficiency anemia. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2009;2(3):60-5. [Russian: Андреев Н. А., Балева Л. В. Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия. Вестник современной клинической медицины. 2009;2(3):60-5]
40. Rehu M, Ahonen S, Punnonen K. The diagnostic accuracy of the percentage of hypochromic red blood cells (%HYPOM) and cellular hemoglobin in reticulocytes (CHr) in differentiating iron deficiency anemia and anemia of chronic diseases. *Clinica Chimica Acta*. 2011;412(19-20):1809-13. DOI: 10.1016/j.cca.2011.06.004
41. Grote Beverborg N, Klip IJ, Meijers WC, Voors AA, Vegter EL, van der Wal HH et al. Definition of Iron Deficiency Based on the Gold Standard of Bone Marrow Iron Staining in Heart Failure Patients. *Circulation: Heart Failure*. 2018;11(2):e004519. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004519
42. Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H, Koc-Zorawska E, Banasiak W, von Haehling S et al. Iron status in patients with chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2013;34(11):827-34. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs377
43. Mareev V. Yu., Fomin I. V., Ageev F. T., Begrambekova Yu. L., Vasyuk Yu. A., Garganeeva A. A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologia*. 2018;58(S6):8-164. [Russian: Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Бергамбекова Ю. Л., Васюк Ю. А., Гарганеева А. А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(S6):8-164]. DOI: 10.18087/cardio.2475
44. Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency beyond erythropoiesis: should we be concerned? *Current Medical Research and Opinion*. 2018;34(1):81-93. DOI: 10.1080/03007995.2017.1394833
45. Jankowska EA, Wojtas K, Kasztura M, Mazur G, Butrym A, Kalicinska E et al. Bone marrow iron depletion is common in patients with coronary artery disease. *International Journal of Cardiology*. 2015;182:517-22. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.10.006
46. Vidyborets S. V., Sergienko A. V., Popovich Yu. Yu. Hepcidin-as a Central regulator of iron metabolism. *Ukrainian journal of Hematology and blood transfusion*. 2011;5(2):5-9. [Russian: Выдыборец С. В. Сергиенко А. В., Попович Ю. Ю. Гепсидин – как центральный регулятор метаболизма железа. Украинский журнал гематологии и трансфузиологии. 2011;5(2):5-9]
47. Levina A. A., Kazyukova T. V., Tsvetaeva N. V., Sergeeva A. I., Mamukova Yu. I., Romanova E. A. et al. Hepcidin as regulator of iron homeostasis. *Pediatrics. Journal named after G.N.Speransky*. 2008;87(1):11. [Russian: Левина А. А., Казюкова Т. В., Цветаева Н. Т., Сергеева А. И., Мамукова Ю. И., Романова Е. А. и др. Гепсидин, как регулятор гомеостаза железа. Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского. 2008;87(1):11]
48. Nemeth E, Ganz T. The Role of Hepcidin in Iron Metabolism. *Acta Haematologica*. 2009;122(2-3):78-86. DOI: 10.1159/000243791
49. van Santen S, van Dongen-Lases EC, de Vegt F, Laarakkers CMM, van Riel PLCM, van Ede AE et al. Hepcidin and hemoglobin content parameters in the diagnosis of iron deficiency in rheumatoid arthritis patients with anemia. *Arthritis & Rheumatism*. 2011;63(12):3672-80. DOI: 10.1002/art.30623
50. Stuklov N. I. Iron Deficiency and Anemia in Patients with Chronic Heart Failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(5):651-60. [Russian: Стуков Н. И. Дефицит железа и анемия у больных хронической сердечной недостаточностью. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(5):651-60]. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-651-660
51. Kaldara E, Malliaras K, Barbarousi D, Kapelios CJ, Vakrou S, Tachliabouris I et al. A Novel Simple Diagnostic Algorithm for Rapid and Accurate Detection of Anemia Etiology in Patients With Advanced Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2018;24(11):806-7. DOI: 10.1016/j.cardfail.2018.09.018
52. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A, Tsolakis E, Drakos SG et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(12):2485-9. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.08.034
53. Hoffbrand AV, Moss PAH. Hoffbrand's essential haematology. – Chichester, West Sussex ; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 27-40 p. ISBN 978-1-118-40867-4
54. Girelli D, Ugolini S, Busti F, Marchi G, Castagna A. Modern iron replacement therapy: clinical and pathophysiological insights. *International Journal of Hematology*. 2018;107(1):16-30. DOI: 10.1007/s12185-017-2373-3
55. Chifman J, Laubenbacher R, Torti SV. A Systems Biology Approach to Iron Metabolism. In *A Systems Biology Approach to Blood*. t. 844. – NY:Springer New York, 2014. – P.201-25. ISBN: 978-1-4939-2094-5. DOI: 10.1007/978-1-4939-2095-2_10. In: *A Systems Biology Approach to Blood* Corey SJ, Kimmel M, Leonard JN, editors -New York, NY: Springer New York;
56. Volkova S. A., Borovkov N. N. Fundamentals of clinical Hematology: a training manual. -N. Novgorod: Publishing house of Nizhny Novgorod state medical Academy; 400 p. [Russian: Волкова С. А., Боровков Н. Н. Основы клинической гематологии: учебное пособие. – Н. Новгород: Издательство НижГМА, 2013. – 400с]. ISBN 978-5-7032-0882-3

57. Cunha GJL, Rocha BML, Menezes Falcão L. Iron deficiency in chronic and acute heart failure: A contemporary review on intertwined conditions. *European Journal of Internal Medicine*. 2018;52(1):1–7. DOI: 10.1016/j.ejim.2018.04.013
58. Ganz T, Nemeth E. Iron imports. IV. Hepcidin and regulation of body iron metabolism. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2006;290(2):G199–203. DOI: 10.1152/ajp-gi.00412.2005
59. Ponka P, Lok CN. The transferrin receptor: role in health and disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 1999;31(10):1111–37. PMID: 10582342
60. Lam JR, Schneider JL, Quesenberry CP, Corley DA. Proton Pump Inhibitor and Histamine-2 Receptor Antagonist Use and Iron Deficiency. *Gastroenterology*. 2017;152(4):821–829.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.11.023
61. Suominen P, Punnonen K, Rajamäki A, Irjala K. Serum transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index identify healthy subjects with subclinical iron deficits. *Blood*. 1998;92(8):2934–9. PMID: 9763580
62. Gunawardena S, Dunlap ME. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure. *Current Heart Failure Reports*. 2012;9(4):319–27. DOI: 10.1007/s11897-012-0112-x
63. Silverberg D, Wexler D, Schwartz D. Is Correction of Iron Deficiency a New Addition to the Treatment of the Heart Failure? *International Journal of Molecular Sciences*. 2015;16(12):14056–74. DOI: 10.3390/ijms160614056
64. Solomakhina N. I., Nakhodnova E. S., Ershov V. I., Belenkov Yu. N. The Role of Hepcidin in Formation of Anemia of Chronic Disease and Iron Deficiency Anemia in Elderly and Old Patients with Chronic Heart Failure. *Kardiologiya*. 2018;58(3):20–7. [Russian: Соломахина Н. И., Находнова Е. С., Ершов В. И., Беленков Ю. Н. Роль гепсидина в формировании анемии хронических заболеваний и железодефицитной анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью в пожилом и старческом возрасте. *Кардиология*. 2018;58(3):20–7]. DOI: 10.18087/cardio.2018.3.10094
65. Weiss G. Iron metabolism in the anemia of chronic disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. 2009;1790(7):682–93. DOI: 10.1016/j.bbagen.2008.08.006
66. Souma T, Suzuki N, Yamamoto M. Renal erythropoietin-producing cells in health and disease. *Frontiers in Physiology*. 2015;6:167. DOI: 10.3389/fphys.2015.00167
67. Montero D, Haider T, Flammer AJ. Erythropoietin response to anaemia in heart failure. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019;26(1):7–17. DOI: 10.1177/2047487318790823
68. Zahidova KK. Indexes of the erythropoietin level in the blood plasma of chronic heart failure patients with anemia. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*. 2018;29(1):11–7. DOI: 10.1515/jbcpp-2016-0102
69. George J, Patal S, Wexler D, Abashidze A, Shmilovich H, Barak T et al. Circulating Erythropoietin Levels and Prognosis in Patients with Congestive Heart Failure: Comparison With Neurohormonal and Inflammatory Markers. *Archives of Internal Medicine*. 2005;165(11):1304–9. DOI: 10.1001/archinte.165.11.1304
70. Solomakhina N. I., Nakhodnova E. S., Belenkov Yu. N. Anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: Comparative characteristics of ferrokinetic parameters and their relationship with inflammation in late middle-aged and elderly patients with CHF. *Kardiologiya*. 2018;58(8):58–64. [Russian: Соломахина Н. И., Находнова Е. С., Беленков Ю. Н. Анемия хронических заболеваний и железодефицитная анемия: сравнительная характеристика показателей феррокинетики и их связь с воспалением у больных ХСН в пожилом и старческом возрасте. *Кардиология*. 2018;58(8):58–64]. DOI: 10.18087/cardio.2472
71. Welsh P, Kou L, Yu C, Anand I, van Veldhuisen DJ, Maggioni AP et al. Prognostic importance of emerging cardiac, inflammatory, and renal biomarkers in chronic heart failure patients with reduced ejection fraction and anaemia: RED-HF study: Biomarkers and adverse outcome in heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(2):268–77. DOI: 10.1002/ehf.988
72. van der Meer P, Lipsic E, Westenbrink BD, van de Wal RMA, Schoemaker RG, Vellenga E et al. Levels of Hematopoiesis Inhibitor N-Acetyl-Seryl-Aspartyl-Lysyl-Proline Partially Explain the Occurrence of Anemia in Heart Failure. *Circulation*. 2005;112(12):1743–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.549121
73. Nagatomo Y, Yoshikawa T, Okamoto H, Kitabatake A, Hori M, on behalf of J-CHF Investigators. Anemia Is Associated with Blunted Response to β -Blocker Therapy Using Carvedilol —Insights From Japanese Chronic Heart Failure (J-CHF) Study —Circulation Journal. 2018;82(3):691–8. DOI: 10.1253/circj.CJ-17-0442
74. Westenbrink BD, Voors AA, de Boer RA, Schuringa JJ, Klinkenberg T, van der Harst P et al. Bone marrow dysfunction in chronic heart failure patients. *European Journal of Heart Failure*. 2010;12(7):676–84. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq061
75. Anand IS, Chandrashekhara Y, Ferrari R, Poole-Wilson PA, Harris PC. Pathogenesis of oedema in chronic severe anaemia: studies of body water and sodium, renal function, haemodynamic variables, and plasma hormones. *British Heart Journal*. 1993;70(4):357–62. PMID: 8217445
76. Ni Z, Morcos S, Vaziri ND. Up-regulation of renal and vascular nitric oxide synthase in iron-deficiency anemia. *Kidney International*. 1997;52(1):195–201. PMID: 9211362
77. Anand IS, Ferrari R, Kalra GS, Wahi PL, Poole-Wilson PA, Harris PC. Edema of cardiac origin. Studies of body water and sodium, renal function, hemodynamic indexes, and plasma hormones in untreated congestive cardiac failure. *Circulation*. 1989;80(2):299–305. PMID: 2752558
78. McMahon LP, Mason K, Skinner SL, Burge CM, Grigg LE, Becker GJ. Effects of haemoglobin normalization on quality of life and cardiovascular parameters in end-stage renal failure. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2000;15(9):1425–30. PMID: 10978402
79. O'Meara E. Clinical Correlates and Consequences of Anemia in a Broad Spectrum of Patients with Heart Failure: Results of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program. *Circulation*. 2006;113(7):986–94. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.582577
80. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation*. 2003;107(2):223–5. DOI: 10.1161/01.CIR.0000052622.51963.FC
81. Martens P, Nijst P, Verbrugge FH, Smeets K, Dupont M, Mullens W. Impact of iron deficiency on exercise capacity and outcome in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Acta Cardiologica*. 2018;73(2):115–23. DOI: 10.1080/00015385.2017.1351239
82. Kobak KA, Radwańska M, Dziegala M, Kasztura M, Josiak K, Banasiak W et al. Structural and functional abnormalities in iron-depleted heart. *Heart Failure Reviews*. 2019;24(2):269–77. DOI: 10.1007/s10741-018-9738-4
83. Melenovsky V, Petrak J, Mracek T, Benes J, Borlaug BA, Nuskova H et al. Myocardial iron content and mitochondrial function in human heart failure: a direct tissue analysis: Iron and mitochondria in heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(4):522–30. DOI: 10.1002/ehf.640
84. Leszek P, Sochanowicz B, Szperl M, Kolsut P, Brzóska K, Piotrowski W et al. Myocardial iron homeostasis in advanced chronic heart failure patients. *International Journal of Cardiology*. 2012;159(1):47–52. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.08.006
85. Hoes ME, Grote Beverborg N, Kijlstra JD, Kuipers J, Swinkels DW, Giepmans BNG et al. Iron deficiency impairs contractility of human cardiomyocytes through decreased mitochondrial function: Impaired contractility in iron-deficient cardiomyocytes. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(5):910–9. DOI: 10.1002/ehf.1154
86. Kasztura M, Dziegala M, Kobak K, Bania J, Mazur G, Banasiak W et al. Both iron excess and iron depletion impair viability of rat H9C2 cardiomyocytes and L6G8C5 myocytes. *Kardiologia Polska*. 2017;75(3):267–75. DOI: 10.5603/KP.a2016.0155
87. Scrutinio D, Passantino A, Santoro D, Catanzaro R. The cardiorenal anaemia syndrome in systolic heart failure: prevalence, clinical correlates, and long-term survival. *European Journal of Heart Failure*. 2011;13(1):61–7. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq167

88. Núñez J, Sanchis J, Bayés-Genis A. Iron status measurement in routine heart failure assessment: a call for action: Editorial comment. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(1):123–4. DOI: 10.1002/ehf.967
89. Okonko DO, Mandal AKJ, Missouris CG, Poole-Wilson PA. Disordered Iron Homeostasis in Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(12):1241–51. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.04.040
90. Wienbergen H, Pfister O, Hochadel M, Fach A, Backhaus T, Bruder O et al. Long-term effects of iron deficiency in patients with heart failure with or without anemia: the RAID-HF follow-up study. *Clinical Research in Cardiology*. 2019;108(1):93–100. DOI: 10.1007/s00392-018-1327-y
91. Parikh A, Natarajan S, Lipsitz SR, Katz SD. Iron Deficiency in Community-Dwelling US Adults With Self-Reported Heart Failure in the National Health and Nutrition Examination Survey III: Prevalence and Associations With Anemia and Inflammation. *Circulation: Heart Failure*. 2011;4(5):599–606. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.960906
92. Núñez J, Comín-Colet J, Miñana G, Núñez E, Santas E, Mollar A et al. Iron deficiency and risk of early readmission following a hospitalization for acute heart failure: Iron deficiency and rehospitalization. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(7):798–802. DOI: 10.1002/ehf.513
93. Niehaus ED, Malhotra R, Cocca-Spofford D, Semigran M, Lewis GD. Repletion of Iron Stores With the Use of Oral Iron Supplementation in Patients With Systolic Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2015;21(8):694–7. DOI: 10.1016/j.cardfail.2015.05.006
94. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, McNulty SE, Smith A, Felker GM et al. Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients with Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(19):1958–66. DOI: 10.1001/jama.2017.5427
95. McDonagh T, Macdougall IC. Iron therapy for the treatment of iron deficiency in chronic heart failure: intravenous or oral?: Iron therapy in heart failure: intravenous or oral? *European Journal of Heart Failure*. 2015;17(3):248–62. DOI: 10.1002/ehf.236
96. Toblli JE, Cao G, Olivieri L, Angerosa M. Comparison of the renal, cardiovascular and hepatic toxicity data of original intravenous iron compounds. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010;25(11):3631–40. DOI: 10.1093/ndt/gfq260
97. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, Drozd M, von Haehling S, Doehner W et al. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials: Intravenous iron therapy in systolic heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(7):786–95. DOI: 10.1002/ehf.473
98. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, Mandal AKJ, Slater RM, Roughton M et al. Effect of Intravenous Iron Sucrose on Exercise Tolerance in Anemic and Nonanemic Patients with Symptomatic Chronic Heart Failure and Iron Deficiency. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(2):103–12. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.09.036
99. Beck-da-Silva L, Piardi D, Soder S, Rohde LE, Pereira-Barretto AC, de Albuquerque D et al. IRON-HF study: A randomized trial to assess the effects of iron in heart failure patients with anemia. *International Journal of Cardiology*. 2013;168(4):3439–42. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.04.181
100. Anker SD, Comin-Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H et al. Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(25):2436–48. DOI: 10.1056/NEJMoa0908355
101. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *European Heart Journal*. 2015;36(11):657–68. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu385
102. Altman NL, Patel A. Intravenous Iron Therapy in Heart Failure. *Heart Failure Clinics*. 2018;14(4):537–43. DOI: 10.1016/j.hfc.2018.06.003
103. Filippatos G, Farmakis D, Colet JC, Dickstein K, Lüscher TF, Willenheimer R et al. Intravenous ferric carboxymaltose in iron-deficient chronic heart failure patients with and without anaemia: a subanalysis of the FAIR-HF trial. *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(11):1267–76. DOI: 10.1093/eurjhf/hft099
104. Anker SD, Kirwan B-A, van Veldhuisen DJ, Filippatos G, Comin-Colet J, Ruschitzka F et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis: Outcomes in iron-deficient heart failure patients. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(1):125–33. DOI: 10.1002/ehf.823
105. Ponikowski P, Filippatos G, Colet JC, Willenheimer R, Dickstein K, Lüscher T et al. The impact of intravenous ferric carboxymaltose on renal function: an analysis of the FAIR-HF study: Impact of i.v. ferric carboxymaltose on renal function. *European Journal of Heart Failure*. 2015;17(3):329–39. DOI: 10.1002/ehf.229
106. Van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, Metra M, Böhm M, Doletsky A et al. Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients with Chronic Heart Failure and Iron Deficiency. *Circulation*. 2017;136(15):1374–83. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027497
107. Van der Wal HH, Comin-Colet J, Klip IT, Enjuanes C, Beverborg NG, Voors AA et al. Vitamin B12 and folate deficiency in chronic heart failure. *Heart*. 2015;101(4):302–10. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-306022
108. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD006612. DOI: 10.1002/14651858.CD006612.pub4. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews the Cochrane Collaboration*, editor - Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd;
109. Palazzuoli A, Ruocco G, Pellegrini M, de Gori C, Del Castillo G, Nuti R et al. The role of erythropoietin stimulating agents in anemic patients with heart failure: solved and unresolved questions. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2014;10:641–50. DOI: 10.2147/TCRM.S61551
110. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Keren G, Sheps D, Leibovitch E et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35(7):1737–44. DOI: 10.1016/S0735-1097(00)00613-6
111. Kotecha D, Ngo K, Walters JAE, Manzano L, Palazzuoli A, Flather MD. Erythropoietin as a treatment of anemia in heart failure: Systematic review of randomized trials. *American Heart Journal*. 2011;161(5):822–831.e2. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.02.013
112. Ghali JK, Anand IS, Abraham WT, Fonarow GC, Greenberg B, Krum H et al. Randomized Double-Blind Trial of Darbepoetin Alfa in Patients with Symptomatic Heart Failure and Anemia. *Circulation*. 2008;117(4):526–35. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.698514
113. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R et al. Treatment of Anemia with Darbepoetin Alfa in Systolic Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(13):1210–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1214865

Обзор поступил 10.09.18 (Received 10.09.18)

Каштанова С. Ю.¹, Миронова Н. А.¹, Гупало Е. М.¹, Гаман С. А.¹,
Малкина Т. А.¹, Тарасовский Г. С.¹, Слободяник В. В.², Саидова М. А.¹, Голицын С. П.¹

¹ – ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а,

² – ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В. И. Шумакова» МЗ РФ, 123182, г. Москва, Щукинская улица, д. 1

ОЦЕНКА ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ ДИССИНХРОНИИ МИОКАРДА С ПОМОЩЬЮ НЕИНВАЗИВНОГО АКТИВАЦИОННОГО КАРТИРОВАНИЯ И ЕЕ РОЛЬ В ДОСТИЖЕНИИ УСПЕХА ПРОВЕДЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, блокада левой ножки пучка Гиса, неинвазивное активационное картирование сердца, электрическая диссинхрония миокарда, сердечная ресинхронизирующая терапия

Ссылка для цитирования: Каштанова С. Ю., Миронова Н. А., Гупало Е. М., Гаман С. А., Малкина Т. А., Тарасовский Г. С., Слободяник В. В., Саидова М. А., Голицын С. П. Оценка электрической диссинхронии миокарда с помощью неинвазивного активационного картирования и ее роль в достижении успеха проведения сердечной ресинхронизирующей терапии. Кардиология. 2019;59(4S):21–32

РЕЗЮМЕ

Цель. Комплексный анализ электрической диссинхронии миокарда с использованием неинвазивного активационного картирования сердца (НИАК) и ЭКГ у пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) и оценка значения полученных данных для достижения успеха сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ). **Материалы и методы.** В исследование включено 23 пациента (14 мужчин и 9 женщин, средний возраст 59,6±9,9 лет) с синусовым ритмом и БЛНПГ (QRS ≥130 мс), с ФВ ЛЖ ≤35%, ХСН II–IV ФК (NYHA). Оценено наличие ЭКГ критериев БЛНПГ, предложенных Strauss D. G., а также проанализирована последовательность распространения возбуждения миокарда по данным поверхностного НИАК. Группу контроля составили 5 здоровых добровольцев, возраст 29±1,0 год. Все пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию, как минимум, в течение 3 месяцев, которая была дополнена СРТ. Для этого всем больным были имплантированы бивентрикулярные электрокардиостимуляторы (БВ ЭКС) с функцией дефибриллятора. ЭхоКГ критерием положительного результата СРТ считалось уменьшение конечного систолического объема ЛЖ >15% через 6 месяцев после имплантации БВ ЭКС. **Результаты.** У 14 (61%) пациентов выявлены ЭКГ критерии БЛНПГ (Strauss D. G.). У этих 14 больных по данным НИАК отмечалась достоверно большая разница времени активации желудочков (p=0,002). Наиболее часто линия блока проведения возбуждения определялась в переднеперегородочной или заднебоковой области ЛЖ. Зона поздней активации ЛЖ находилась в проекции базального и среднего сегментов боковой и задней стенок. Через 6 месяцев СРТ 15 (65%) больных составили группу «эффекта», остальные 8 (35%) – группу «отсутствия эффекта» по указанным ЭхоКГ критериям. В группе «эффекта» ЭКГ морфология желудочкового комплекса чаще соответствовала критериям БЛНПГ (Strauss D. G.), чем другим вариантам ЭКГ (12 против 3 соответственно, p=0,023), а медиана разницы времени активации желудочков исходно была больше у больных с наличием эффекта от СРТ и составила 55 [51;64] мс против 22 [8;38] мс в группе «отсутствия эффекта» СРТ (p=0,001). У 12 из 14 пациентов с БЛНПГ (Strauss D. G.) по данным НИАК определялись электрофизиологические признаки полной БЛНПГ, причем доля этих пациентов в группе «эффекта» составила 80% (12 из 15 пациентов). **Заключение.** ЭКГ критерии БЛНПГ, предложенные Strauss D. G., позволяют выделить пациентов с замедлением транссептального межжелудочкового проведения вследствие полной БЛНПГ, что является «мишенью» для проведения СРТ. **Результаты** НИАК позволяют выделить пациентов с наибольшей вероятностью достижения обратного ремоделирования на фоне СРТ среди лиц с различной ЭКГ морфологией БЛНПГ.

Kashtanova S. Yu.¹, Mironova N. A.¹, Gupalo E. M.¹, Gaman S. A.¹,
Malkina T. A.¹, Tarasovskiy G. S.¹, Slobodyanik V. V.², Saidova M. A.¹, Golitsyn S. P.¹

¹ – FSBO National Medical research center of cardiology of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, 3rd Cherepkovskaya 15A, Moscow 121552

² – Federal State Budgetary Institution “Academician V. I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Shchukinskaya 1, Moscow 123182

ASSESSMENT OF MYOCARDIAL ELECTRICAL DISSYNCHRONY BY NONINVASIVE ACTIVATION MAPPING AND ITS ROLE IN ACHIEVING THE SUCCESS OF CARDIAC RESYNCHRONIZATION

Keywords: chronic heart failure, left bundle branch block, noninvasive cardiac activation mapping, electrical dyssynchrony, cardiac resynchronization therapy

For citation: Kashtanova S. Yu., Mironova N. A., Gupalo E. M., Gaman S. A., Malkina T. A., Tarasovskiy G. S., Slobodyanik V. V., Saidova M. A., Golitsyn S. P. Assessment of myocardial electrical dissynchrony by noninvasive activation mapping and its role in achieving the success of cardiac resynchronization. Kardiologiia. 2019;59(4S):21–32

SUMMARY

Purpose. To assess and to compare the ventricular myocardium activation pattern obtained by non-invasive epi- and endocardial mapping (NIEEM), as well as electrocardiographic (ECG) variants of left bundle branch block (LBBB) and to estimate the value of these data for the success of cardiac resynchronization therapy (CRT). **Materials and methods.** The study included 23 patients (mean age $59,6 \pm 9,9$ years) with LBBB, QRS duration ≥ 130 ms, left ventricular ejection fraction (LVEF) $\leq 35\%$, heart failure (HF) NYHA II-IV despite optimal pharmacological therapy during 3 month. All patients had undergone CRT-D implantation. Depending on presence or absence of LBBB ECG-criteria, proposed by Strauss D.G. et. al, patients were divided into 2 groups: 1group - strict LBBB, proposed by Strauss D.G. et. al. ($n=14$) and 2 group – other ECG morphologies of LBBB ($n=9$). NIEEM by the Amycard 01C system with an analysis of epi- and endocardial ventricular electrical activation was performed in all patients and 5 healthy volunteers (mean age $29 \pm 1,0$ years). Response to CRT was estimated by echo and was defined as decrease in left ventricular (LV) end-systolic volume by $> 15\%$ after 6 months of follow-up. **Results.** LBBB ECG-criteria, proposed by Strauss D.G. et. al, was detected in 14 patients (61% of all included). According to the results of NIEEM, these patients had more pronounced ventricular electrical uncoupling (VEU) ($p=0,002$). Most often the line of block was detected in the anteroseptal or posterolateral region of the LV. The zone of late LV activation, which is the most optimal position for the LV pacing electrode, was located in the basal and middle segments of the lateral and posterior walls. After 6 months of CRT 15 patients (65%) were included in the "response" group, the remaining 8 patients (35%) formed the "non-response" group according to echo criteria. In the "response" group the morphology of the QRS complex more frequently met the criteria, proposed by Strauss D.G. et al, than other ECG variants of LBBB (12 vs. 3 respectively, $p = 0.023$). Initially, VEU was more pronounced in the "response" group (VEU 55 [51, 64] ms in the "response" group vs 22 [8, 38] ms in the "non-response" group). **Conclusions.** LBBB ECG criteria, proposed by Strauss D.G., identify patients with delayed transseptal interventricular conduction due to complete LBBB, what is a good target for CPT. Identification of individual ventricular activation properties may help to reveal responders to CRT in patients with LBBB.

Information about the corresponding author:

Kashtanova S. Yu., e-mail: sv.kashtanova88@gmail.com

Введение

Несмотря на все усилия международного кардиологического сообщества, частота госпитализаций и смерти от сердечно-сосудистых причин среди больных ХСН остается высокой [1, 2]. У каждого четвертого больного ХСН на ЭКГ регистрируется блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ). Известно, что расширение комплекса QRS > 120 мс ассоциировано с более тяжелым течением ХСН и является предиктором возрастания как общего риска смерти, так и риска внезапной сердечной смерти [3–6].

Нарушение последовательности возбуждения миокарда вследствие БЛНПГ приводит к нарушению синхронности сокращения камер сердца, что отрицательно влияет на гемодинамику и ухудшает прогноз жизни больных ХСН. Применение бивентрикулярной стимуляции позволяет устранить явления диссинхронии. Однако имеющийся опыт показывает, что у 30–40% пациентов не наблюдается улучшения состояния на фоне сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) [7]. А это значит, что уточнение критериев отбора пациентов для имплантации бивентрикулярных электрокардиостимуляторов (БВ ЭКС) с целью проведения СРТ продолжает оставаться актуальной задачей.

У разных пациентов морфология комплексов QRS при БЛНПГ демонстрирует существенные отличия. На основе данных эндокардиального картирования и компьютерного моделирования Strauss D. G. с соавт. были предло-

жены так называемые «строгие» ЭКГ критерии БЛНПГ [8]. По результатам ряда небольших обсервационных работ, у пациентов с БЛНПГ, соответствующей критериям Strauss D. G., чаще отмечается улучшение состояния на фоне СРТ, чем у пациентов с другими морфологическими вариантами БЛНПГ и неспецифическими нарушениями внутрижелудочковой проводимости [9, 10]. Однако и у последних категорий больных в части случаев может наблюдаться положительный эффект СРТ. Все это указывает на необходимость поиска новых дополнительных клинико-инструментальных параметров, учет которых может улучшить результаты отбора кандидатов для имплантации БВ ЭКС.

Особенности распространения возбуждения по миокарду желудочков у пациентов с БЛНПГ изучались рядом исследователей с использованием как инвазивного, так и неинвазивного активационного картирования сердца (НИАК), а также с помощью компьютерного моделирования. В результате были предложены новые электрофизиологические признаки полной БЛНПГ: наличие блока проведения (участка электрически невозбудимого миокарда, параллельного межжелудочковой перегородке (МЖП) и направленного от основания ЛЖ к верхушке), область поздней активации, соответствующая базальному сегменту боковой стенки ЛЖ, разница времени активации (РВА) ПЖ и ЛЖ (межжелудочковое электрическое разобщение –



Результат, способный вдохновлять



**Гепатопротектор
с видимым эффектом
через 7 дней терапии¹⁻²**

- Снижение биохимических показателей крови^{*1}
- Улучшение самочувствия¹⁻²



На правах рекламы

Гептрал, МНН: Адemetионин. **Регистрационный номер:** ЛП-004269. **Лекарственная форма:** Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 500 мг. **Показания к применению:** Внутрпеченочный холестаз при прецирротических и цирротических состояниях, который может наблюдаться при следующих заболеваниях: жировая дистрофия печени, хронический гепатит, токсическое поражение печени различной этиологии, включая алкогольные, вирусные, лекарственные (антибиотики; противоопухолевые, противотуберкулезные и противовирусные препараты, трициклические антидепрессанты, пероральные контрацептивы), хронический бескаменный холецистит, холангит, цирроз печени, энцефалопатия, в т. ч. ассоциированная с печеночной недостаточностью (алкогольная и др.); внутрпеченочный холестаз у беременных; симптомы депрессии. **Противопоказания:** Генетические нарушения, влияющие на метиониновый цикл и/или вызывающие гемоцистинурию и/или гипергомоцистеинемии (например, дефицит цистатионин бета-синтазы, нарушение метаболизма цианокобаламина); гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; возраст до 18 лет (опыт медицинского применения у детей ограничен). **С осторожностью:** Биполярные расстройства; беременность (I триместр) и период грудного вскармливания; одновременный прием с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), трициклическими антидепрессантами (такими как клонипрамин), а также препаратами растительного происхождения и препаратами, содержащими триптофан; пожилой возраст; почечная недостаточность. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** В клинических исследованиях было показано, что применение адemetионина в III триместре беременности не вызывало никаких нежелательных эффектов. Применение препарата Гептрал® у беременных в I и II триместрах, а также в период грудного вскармливания возможно, только если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода или ребенка. **Способ применения и дозы:** Внутрь. Таблетки следует принимать целиком, не разжевывая, между приемами пищи. Таблетки препарата Гептрал® следует вынимать из блистера непосредственно перед приемом внутрь. В случае если таблетки имеют цвет, отличный от белого до светло-желтого цвета (вследствие негерметичности алюминиевой фольги), препарат Гептрал® использовать не рекомендуется. **Начальная терапия:** рекомендуемая доза составляет 10–25 мг/кг/сут внутрь. **Депрессия:** обычная начальная доза составляет 500–800 мг/сут, общая суточная доза не должна превышать 1600 мг. **Внутрипеченочный холестаз:** обычная начальная доза составляет 500–800 мг/сут, общая суточная доза не должна превышать 1600 мг. **Поддерживающая терапия:** 500 или 800–1600 мг/сут. Длительность терапии определяется врачом. Терапия препаратом Гептрал® может быть начата с внутривенного или внутримышечного введения с последующим применением препарата Гептрал® в виде таблеток или сразу с применения препарата Гептрал® в виде таблеток. **Побочное действие:** Бессонница; тревога; головная боль; боль в животе; тошнота; диарея; кожный зуд. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **Передозировка:** В случае передозировки рекомендуется наблюдение за пациентом и проведение симптоматической терапии. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** Есть сообщение о синдроме избытка серотонина у пациента, принимавшего адemetионин и клонипрамин. **Особые указания:** Учитывая тонизирующий эффект препарата, не рекомендуется принимать препарат перед сном. При применении препарата Гептрал® пациентами с циррозом печени на фоне гиперазотемии необходим систематический контроль содержания азота в крови. Во время длительной терапии необходимо определять содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови. Не рекомендуется применять адemetионин пациентам с биполярными расстройствами. Есть сообщения о переходе депрессии в гипоманию или манию у пациентов, принимавших адemetионин. **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами:** У некоторых пациентов при приеме препарата Гептрал® может возникнуть головокружение. Не рекомендуется управлять транспортом и работать с механизмами во время приема препарата Гептрал® до тех пор, пока пациенты не будут уверены, что терапия не влияет на способность заниматься подобной деятельностью. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** По рецепту.

* Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению. СИП от 26.05.2017 на основании ИМП от 28.04.2017.

ООО «Эбботт Лэбораториз», 125171, г. Москва, Ленинградское ш., д. 16А, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис». Тел. (495) 258-42-80, www.abbott-russia.ru

RUHEP180324 ОТ 31.01.2018

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

ventricular electrical uncoupling – VEU), превышающая 50 мс [8, 11]. Разница времени активации ПЖ и ЛЖ отражает время транссептального проведения возбуждения. С помощью эпи- и эндокардиального картирования было показано, что у трети пациентов с расширением комплекса QRS по типу БЛНПГ время транссептального проведения близко в нормальному. По данным эндокардиального картирования у таких больных наблюдается не полная блокада проведения по ЛНПГ, а сочетание блокады проведения по передней ветви ЛНПГ и выраженной гипертрофии миокарда или дилатации полости ЛЖ. Вместе с тем, при регистрации стандартной поверхностной ЭКГ у этих пациентов морфология комплекса QRS формально соответствует общепринятым диагностическим критериями полной БЛНПГ [12].

Поиск клиничко-инструментальных признаков, позволяющих к достижению положительного результата СРТ, по-прежнему является актуальной задачей. В связи с этим целью нашей работы была оценка возможностей использования комплексного анализа ЭКГ и данных НИАК для улучшения отбора пациентов, нуждающихся в проведении СРТ.

Материалы и методы

В исследование было включено 23 пациента (14 мужчин и 9 женщин, средний возраст $59,6 \pm 9,9$ лет) с документированными на ЭКГ синусовым ритмом и БЛНПГ по стандартным критериям (уширенный комплекс QRS по типу QS/rS в правых грудных отведениях, уширенный расщепленный зубец R в левых грудных отведениях, дискордантный зубец T [13]), с продолжительностью комплекса QRS ≥ 130 мс, с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, с клиническими проявлениями ХСН, соответствующими II–IV ФК по классификации NYHA. 7 больных имели ХСН ишемического генеза (перенесенный ИМ и/или стенозирующий атеросклероз коронарных артерий, верифицированный при проведении коронароангиографии), у 12 пациентов данные клиничко-инструментального обследования соответствовали клиническому диагнозу дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), у 4 пациентов ХСН развилась на фоне гипертонической болезни. Кроме того, была сформирована группа контроля, состоявшая из 5 здоровых добровольцев, (4 мужчин и 1 женщина, возраст $29 \pm 1,0$ год).

Критериями исключения из исследования являлись перенесенные в течение 3 месяцев до включения в исследование ИМ, ангиопластика со стентированием коронарных артерий или операция коронарного шунтирования; острые/хронические заболевания в стадии обострения, наличие нарушений проводимости сердца, отличных от БЛНПГ.

Обследование пациентов проводилось после получения их письменного информированного согласия. Материалы

клинического исследования получили одобрение Комитета по вопросам этики до его начала.

На момент включения в исследование все пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию (β -АБ, иАПФ/АРА, антагонисты минералокортикоидных рецепторов), как минимум, в течение 3 месяцев. Всем больным были имплантированы сердечные ресинхронизирующие устройства с функцией дефибриллятора (СРТ-Д).

Исходно на ЭКГ в 12 отведениях у всех пациентов дополнительно оценивалось наличие или отсутствие ЭКГ критериев БЛНПГ, предложенных Strauss D. G. с соавт. Эти критерии включают расширение комплекса QRS ≥ 140 мс у мужчин и ≥ 130 мс у женщин; наличие морфологии желудочкового комплекса, соответствующей типу QS или rS в отведениях V_1 и V_2 ; наличие зазубрины R волны с формированием двух пиков хотя бы в двух отведениях из V_1 , V_2 , V_3 , V_6 , I, aVL [8].

Трансторакальная ЭхоКГ проводилась перед имплантацией СРТ-Д и через 6 месяцев после. Определялись стандартные ЭхоКГ параметры, характеризующие размеры камер сердца, сократительную функцию ЛЖ: конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ, конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ, ФВ ЛЖ. ЭхоКГ критерием положительного результата СРТ считалось уменьшение КСО ЛЖ $> 15\%$ через 6 месяцев после имплантации БВ ЭКС.

Поверхностное неинвазивное активационное картирование сердца

Всем лицам, включенным в исследование, выполнялось поверхностное эпи- и эндокардиальное НИАК с использованием системы для неинвазивного электрофизиологического исследования сердца «Amyscard 01C EP Lab» (EP Solutions SA, Switzerland). Первоначально проводилась многоканальная регистрация ЭКГ (до 224 каналов записи) с поверхности грудной клетки, затем компьютерная или магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием и грудной клетки. Далее выполнялось построение трехмерных анатомических эпи-/эндокардиальных моделей желудочков сердца. На основе использования индивидуальной трехмерной анатомии полостей и структур сердца, полученных методами томографии, осуществлялся анализ различных активационных карт [14].

У каждого из обследованных на основе активационных карт определялись различные параметры электрической активности миокарда. Последовательность активации желудочков оценивалась с помощью карты распространения возбуждения. Время активации (ВА) ПЖ и ЛЖ в мс определялось, как разница между временем появления наиболее ранней и наиболее поздней точки возбуждения миокарда на эпикардиальной и эндокардиальной моделях сердца. РВА эпикарда и эндокарда желудочков в мс рассчитывалась, как разность между временем начала активации

ПЖ и ЛЖ на эпикардиальной и эндокардиальной моделях сердца соответственно (рис. 1).

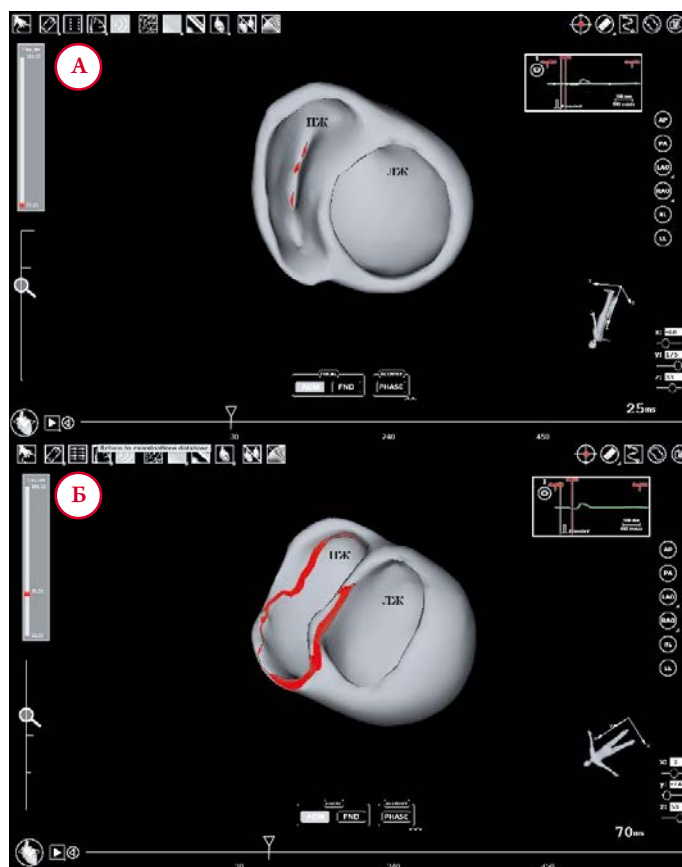
Область наиболее поздней активации миокарда определялась на изохронной карте, где участки поздней активации окрашены холодными оттенками цветовой гаммы (фиолетовый, синий) (рис. 2).

Для оценки локализации области поздней активации миокарда на построенных картах проводилось маркерное деление ЛЖ на 17 сегментов (модель сегментирования, предложенная American Heart Association Writing group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging [15]), (рис. 3).

Определение линии блока проведения возбуждения. Считается, что необходимым условием для формирования «U-образной» формы распространения возбуждения по миокарду ЛЖ, характерной для БЛНППГ, является наличие линии блока проведения. Данная условная граница представляет собой участок электрически невозбудимого миокарда, располагающийся вдоль длинной оси ЛЖ, параллельного МЖП и направленного от основания к верхушке ЛЖ. Линия блока проведения возбуждения определялась на изохронной карте, если время активации миокарда в точках с обеих сторон от этой линии отличалось более чем на 50 мс [16] (рис. 4А).

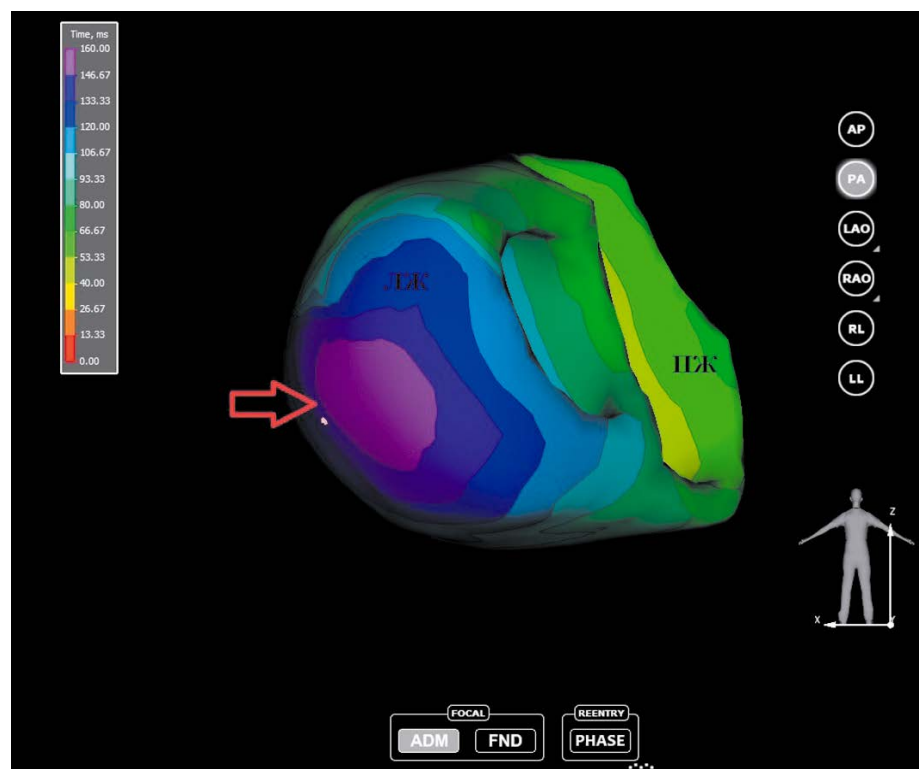
Для оценки блока проведения возбуждения также использовалась карта длительности интервала активации-восстановления или «activation-recovery interval» (ARI). Этот показатель является отражением длительности трансмембранного потенциала действия в каждой отдельной

Рисунок 1. Карта распространения возбуждения по желудочкам



А – определение времени начала активации ПЖ. Возбуждение миокарда (обозначено красным цветом) начинается на 25 мс от начала выбранного фрагмента ЭКГ. Б – определение времени начала активации ЛЖ. Возбуждение миокарда начинается на 70 мс от начала выбранного фрагмента ЭКГ. Разница времени активации желудочков в этом примере составляет 45 мс. ЛЖ – левый желудочек, ПЖ – правый желудочек.

Рисунок 2. Изохронная активационная карта



Теплыми оттенками цветовой гаммы (красный, желтый, зеленый) окрашены участки ранней активации миокарда.

Холодными оттенками цветовой гаммы (фиолетовый, синий) окрашены участки поздней активации. Стрелкой указана область наиболее поздней активации.

ЛЖ – левый желудочек
ПЖ – правый желудочек

Рисунок 3. Сегментированная модель ЛЖ, по которой проводили оценку локализации области поздней активации миокарда ЛЖ (адаптировано по Cerqueira M. D., 2002)



зоне миокарда. В каждом из 17 сегментов ЛЖ определялись минимальная, максимальная длительность ARI. На картах времени активации-восстановления (рис. 4Б) линия блока проведения соответствовала границе между областью с максимальной длительностью ARI (область с наибольшим значением ARI окрашена в синий, фиолетовый цвета) и зоной с минимальным значением ARI (окрашена красным и желтым цветом) [17]. В зависимости от локализации выделяли переднеперегородочную, переднебоковую, боковую и заднебоковую линии блока проведения [16] (рис. 4В).

Статистическая обработка полученных результатов включала методы описательной статистики: вычисление средних значений, стандартных отклонений, а также медианы, 25-го и 75-го перцентилей. Сравнение групп

Таблица 1. Параметры активации ПЖ и ЛЖ у больных с БЛНПГ и у здоровых добровольцев

Признак	ЗД (n=5)	БЛНПГ (n=23)	p
ВА ПЖ эндо (мс)	61 [58; 62]	70 [61; 82]	0,051
ВА ПД эпи (мс)	69 [65; 71]	73 [61; 89]	0,29
ВА ЛЖ эндо (мс)	50 [43; 59]	91 [81; 99]	0,003*
ВА ЛЖ эпи (мс)	55 [49; 61]	108 [100; 123]	0,002*
РВА эндо (мс)	16 [7; 19]	51 [30; 59]	0,037*

ЗД – здоровые добровольцы, БЛНПГ – группа пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса, ВА ПЖ эндо – время активации ПЖ (эндокардиальная модель) (мс); ВА ПЖ эпи – время активации ПЖ (эпикардиальная модель) (мс); ВА ЛЖ эндо – время активации ЛЖ (эндокардиальная модель) (мс); ВА ЛЖ эпи – время активации ЛЖ (эпикардиальная модель) (мс); РВА эндо – разница времени активации правого и ЛЖ (эндокардиальная модель) (мс); p – достоверность различий между группами здоровых добровольцев и пациентов с БЛНПГ. Данные представлены как Me – медиана, [25;75] – 25-й и 75-й перцентили.
* – обозначена достоверность при $p < 0,05$.

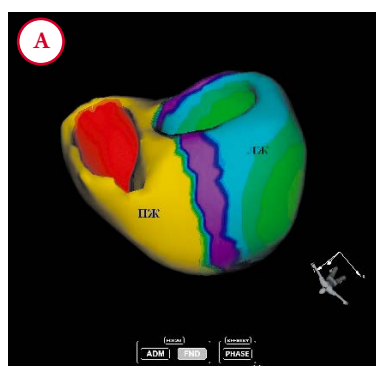
осуществлялось с помощью U-критерия Манна–Уитни, F-критерия Фишера, критерия χ^2 Пирсона. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Корреляционный анализ между переменными проводился по методу Спирмена. Ввод данных, их редактирование, статический анализ осуществлялись с помощью пакета программ SPSS версия 23.

Результаты

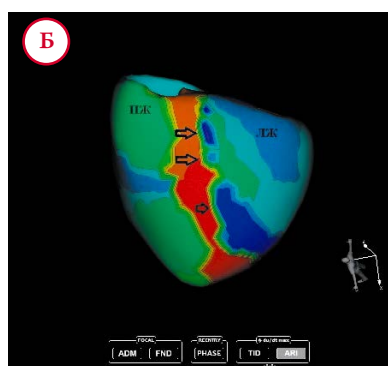
Всем больным, включенным в исследование, и здоровым добровольцам проведено НИАК.

У пациентов с БЛНПГ по сравнению с группой здоровых добровольцев отмечалось большее ВА эндокарда и эпикарда ЛЖ. Достоверных различий ВА ПЖ при анализе эпи- и эндокардиальных моделей сердца в представленных

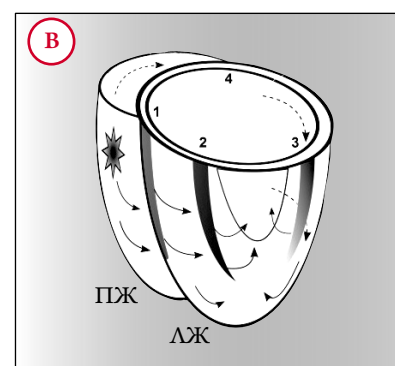
Рисунок 4. Изображения миокарда при БЛНПГ, получаемые при неинвазивном эпи- и эндокардиальном активационном картировании



А – изохронная карта. Линия блока проведения возбуждения обозначена фиолетовым цветом.



Б – карта времени активации-восстановления. Линия блока проведения граница между областями с максимальным и минимальным значениями ARI указана стрелками. Область с наибольшим значением ARI окрашена синим и фиолетовым цветом, область с минимальным значением ARI – красным и желтым цветом.



В – локализация линий блока проведения. 1 – переднеперегородочная, 2 – переднебоковая, 3 – боковая, 4 – заднебоковая линии (адаптировано по Ploux S., 2013).

ЛЖ – левый желудочек, ПЖ – правый желудочек, ARI – activation-recovery interval.

Таблица 2. Исходные параметры ЭКГ, НИАК и ЭхоКГ у пациентов с различными ЭКГ вариантами БЛНПГ

Признак	БЛНПГ Strauss D. G. (+) (n=14)	БЛНПГ Strauss D. G. (-) (n=9)	p
QRS (мс)	187 [176; 200]	166 [154; 174]	0,008*
ВА ЛЖ эндо (мс)	94 [81; 104]	91 [85; 94]	0,313
ВА ЛЖ эпи (мс)	117 [104; 139]	101 [93; 118]	0,095
РВА эндо (мс)	57 [51; 64]	30 [13; 43]	0,002*
КДО ЛЖ (мл)	263 [230; 164]	253 [219; 289]	0,453
КСО ЛЖ (мл)	183 [164; 246]	160 [149; 205]	0,339
ФВ ЛЖ (%)	30,4 [23,1; 32,9]	29,8 [25,0; 32,1]	0,73

QRS – продолжительность комплекса QRS (мс), ВА ЛЖ эндо – время активации ЛЖ (эндокардиальная модель) (мс); ВА ЛЖ эпи – время активации ЛЖ (эпикардиальная модель) (мс), РВА эндо – разница времени активации правого и ЛЖ (эндокардиальная модель) (мс); КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем ЛЖ (мл); КСО ЛЖ – конечно-систолический объем ЛЖ (мл); (+) – наличие критериев БЛНПГ Strauss D. G.; (-) – отсутствие критериев БЛНПГ Strauss D. G.;

p – достоверность различий между группами с критериями и без критериев блокады левой ножки пучка Гиса (Strauss D. G.).

Данные представлены как Me – медиана, [25;75] – 25-й и 75-й перцентили.

* – достоверность при $p < 0,05$.

группах не выявлено. У больных с БЛНПГ определялась значимо большая РВА эндокарда желудочков (табл. 1).

Полученные результаты свидетельствуют о наличии задержки транссептального проведения у больных с БЛНПГ, так как в норме время проведения возбуждения через МЖП составляет менее 20 мс, что подтверждается значением РВА эндокарда желудочков, полученных в группе здоровых добровольцев.

ЭКГ варианты БЛНПГ

У всех пациентов, включенных в исследование, до имплантации БВ ЭКС были проанализированы ЭКГ критерии постановки диагноза БЛНПГ. У 14 (61%) пациентов были выявлены ЭКГ критерии БЛНПГ, предложенные Strauss D. G. У 9 (39%) больных конфигурация расширенных комплексов QRS не соответствовала этим критериям.

При сопоставлении исходных данных ЭКГ, НИАК, ЭхоКГ (табл. 2) было обнаружено, что у больных, имевших критерии Strauss D. G., регистрируется большая продолжительность комплекса QRS по сравнению с остальными пациентами, а также более выраженная РВА ПЖ и ЛЖ.

При этом не выявлено достоверных различий в общем ВА ЛЖ при анализе эпи- и эндокардиальных моделей сердца в данных группах. Можно отметить лишь тенденцию к увеличению ВА ЛЖ на эпикарде в группе больных с морфологией желудочкового комплекса, соответствующей критериям Strauss D. G. Стоит заметить, что достоверной разницы размеров полости ЛЖ, величины ФВ ЛЖ в представленных группах не обнаружено.

При анализе особенностей распространения возбуждения по миокарду ЛЖ обращает на себя внимание, что у всех 14 пациентов с ЭКГ признаками БЛНПГ, соответствующим критериям Strauss D. G., определяется линия блока проведения. Данная граница проведения возбуждения рас-

полагалась в переднеперегородочной (n=5) и заднебоковой области ЛЖ (n=6). Еще в 3 случаях наблюдалось сочетание этих двух локализаций. Напротив, при отсутствии критериев Strauss D. G. в 4 из 9 случаев линия блока проведения возбуждения отсутствовала ($p=0,036$). У остальных 5 из 9 пациентов не удалось определить какой-либо преобладающей локализации линии блока.

Кроме того, у пациентов группы БЛНПГ, по критериям Strauss D. G., наиболее часто (11 из 14 пациентов) зона поздней активации ЛЖ находилась в проекции базального и среднего сегментов боковой и задней стенки (5, 6, 11, 12 сегменты в соответствии с сегментарной моделью ЛЖ, рис. 3). Среди больных с другими ЭКГ вариантами БЛНПГ особенностей расположения зоны поздней активации обнаружить не удалось.

Эффективность СРТ

Эффективность СРТ оценивалась с помощью ЭхоКГ, выполненной до имплантации и через 6 месяцев после установки БВ ЭКС.

Как указывалось выше, ЭхоКГ критерием положительного результата СРТ было избрано уменьшение КСО ЛЖ не менее чем на 15%. Такой результат был достигнут у 15 (65%) пациентов, сформировавших группу эффективной СРТ. У 8 (35%) больных по указанному критерию эффект от проведения СРТ отсутствовал. Сопоставлены исходные клиничко-инструментальные данные пациентов, сформировавших группы с наличием и отсутствием эффекта от СРТ. Различий по возрасту, полу, продолжительности комплекса QRS, ВА ЛЖ и ПЖ, размеров полости ЛЖ, ФВ ЛЖ между пациентами этих двух групп не обнаружено. Чаще положительный эффект СРТ наблюдался среди пациентов с ДКМП по сравнению с другими пациентами. У 10 из 12 (83%) больных ДКМП отмечалось уменьше-

ние КСО ЛЖ >15% против 5 из 11 (45,5%) больных ИБС и гипертонической болезнью ($p=0,049$) (табл. 3).

В группе пациентов с достигнутым эффектом СРТ (табл. 3) морфология желудочкового комплекса чаще соответствовала критериям, предложенным Strauss D. G., чем другим вариантам (12 против 3 соответственно, $p=0,023$).

При оценке РВА желудочков, отражающей время транс-септального проведения возбуждения, было установлено, что она исходно была более выражена у больных с наличием эффекта от СРТ, что свидетельствует о распространении возбуждения по рабочему миокарду МЖП вследствие БЛНПГ, а не через систему волокон Пуркинье, которая блокирована.

В группе пациентов с достигнутым эффектом СРТ (табл. 3) линия блока проведения возбуждения чаще определялась в переднеперегородочной и заднебоковой области ЛЖ (14 из 15 пациентов). Тогда как в группе пациентов, у которых эффекта СРТ достичь не удалось, в половине случаев (4 из 8 пациентов) линия блока проведения отсутствовала. Таким образом, при наличии формальных ЭКГ критериев БЛНПГ у этих пациентов фактически отсутствовала магистральная блокада этой ножки, критерии которой были выделены на основе результатов электрофизиологических исследований сердца. Можно полагать, что расширение комплекса QRS у этих пациентов обусловлено сочетанием нарушения проведения по более мелким разветвлениям системы Гиса-Пуркинье с дилатацией или гипертрофией миокарда ЛЖ.

Кроме того, были сопоставлены результаты НИАК у пациентов с различными вариантами БЛНПГ и их распределение в зависимости от наличия или отсутствия эффекта СРТ (табл. 3). Обнаружено, что у большинства больных с БЛНПГ, соответствующей ЭКГ критериям Strauss D. G. (12 из 14 пациентов), по данным НИАК определяются электрофизиологические признаки полной БЛНПГ (линия блока проведения возбуждения, наиболее поздняя активация базальных и средних сегментов боковой стенки ЛЖ, выраженная РВА желудочков), причем доля этих пациентов в группе достигнутого эффекта составила 80% (12 из 15 пациентов).

Тем не менее у 3 из 9 пациентов с морфологией желудочкового комплекса, отличающейся от критериев Strauss D. G., наблюдалось уменьшение КСО ЛЖ >15%. Оказалось, что у этих больных РВА желудочков составила 43–62 мс, то есть она была сопоставима с величиной РВА желудочков у больных с БЛНПГ, соответствующей критериям Strauss D. G. А областью поздней активации ЛЖ этих больных являлись средние сегменты заднебоковой стенки ЛЖ.

При проведении корреляционного анализа связи между продолжительностью комплекса QRS (классический признак электрической диссинхронии миокарда) и КСО ЛЖ

Таблица 3. Клинико-инструментальные параметры в группах больных с наличием или отсутствием эффекта через 6 месяцев СРТ

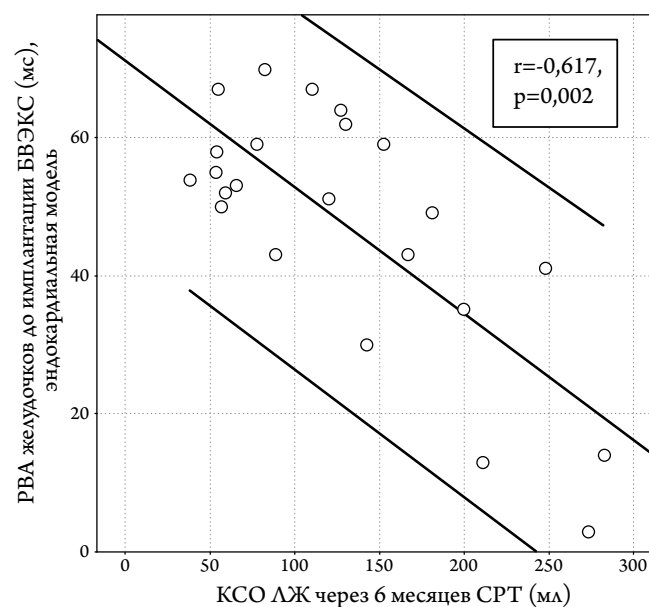
Признак	СРТ (+) (n=15)	СРТ (-) (n=8)	p
Этиология ХСН:			
ДКМП (n=12)	10	2	0,049*
ИБС + ГБ (n=11)	5	6	
ЭКГ вариант БЛНПГ:			
Strauss D. G. (+) (n=14)	12	2	0,023*
Strauss D. G. (-) (n=9)	3	6	
ВА ЛЖ эндо (мс)	89 [75; 99]	93 [90; 97]	0,366
ВА ЛЖ эпи (мс)	108 [100; 122]	100 [97; 133]	0,846
РВА эндо (мс)	55 [51; 64]	22 [8; 38]	0,001*
Линия блока проведения:			
0 (отсутствие линии блока)	0	4	0,047*
1	5	2	
1+4	3	1	
3	1	0	
4	6	1	

СРТ (+) – наличие эффекта СРТ; СРТ (-) – отсутствие эффекта СРТ; ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; ГБ – гипертоническая болезнь; Strauss D. G. (+) – наличие критериев БЛНПГ, предложенных Strauss D. G.; Strauss D. G. (-) – отсутствие критериев БЛНПГ, предложенных Strauss D. G.; ВА ЛЖ эндо – время активации ЛЖ (эндокардиальная модель) (мс); ВА ЛЖ эпи – время активации ЛЖ (эпикардиальная модель) (мс); РВА эндо – разница времени активации правого и ЛЖ (эндокардиальная модель) (мс); 0 – отсутствие линии блока проведения, 1–4 – локализация линии блока проведения в соответствии с рис. 4В; p – достоверность различий в частотах наличия эффекта СРТ в группах различной этиологии ХСН и в группах с различными критериями БЛНПГ.

Данные представлены как абсолютные значения; Ме – медиана, [25;75] – 25-й и 75-й перцентиль.

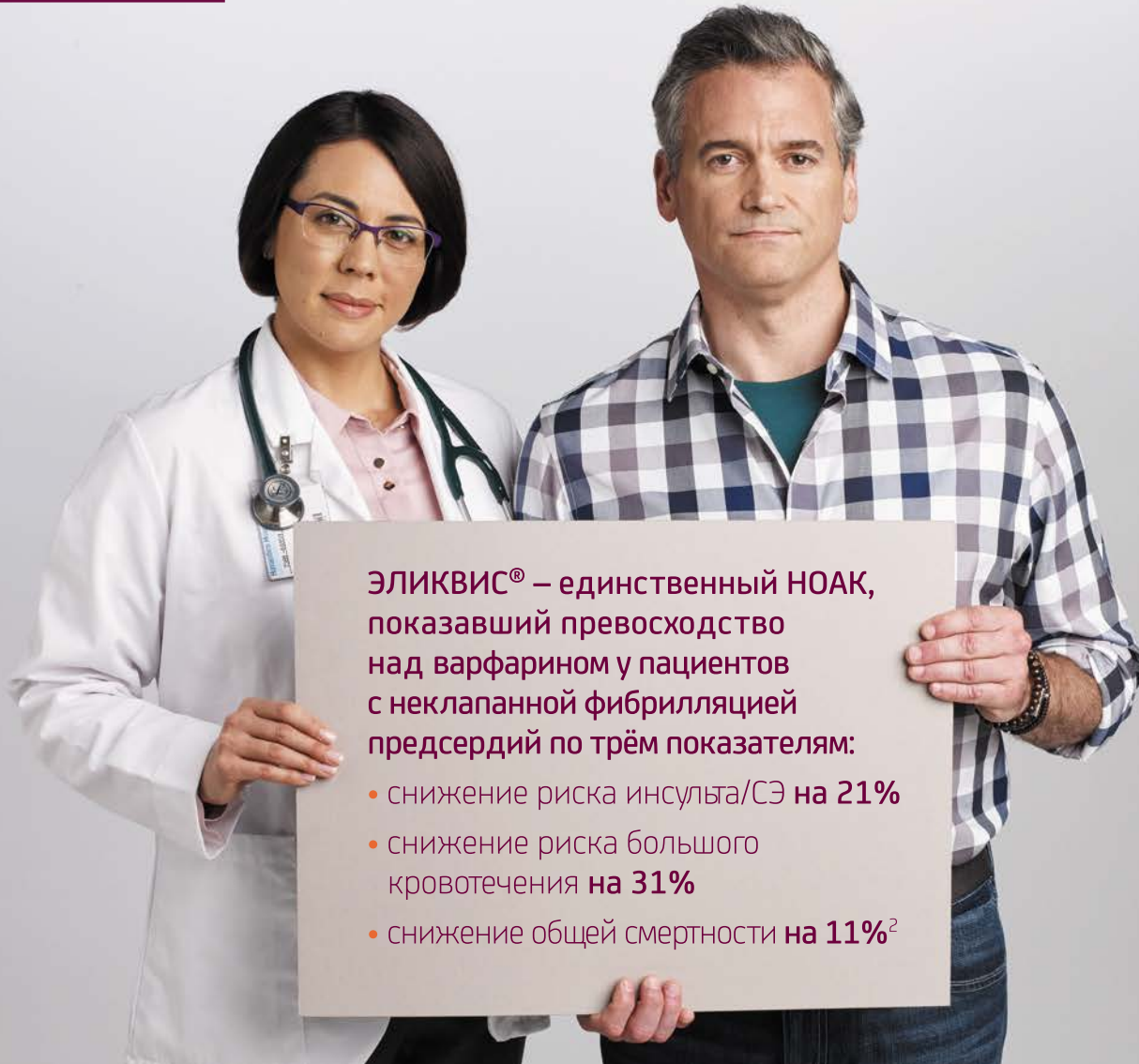
* – достоверность при $p<0,05$.

Рисунок 5. Взаимосвязь величины КСО ЛЖ через 6 месяцев СРТ и РВА желудочков до имплантации БВ ЭКС



КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка (мл);
СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия;
РВА – разница времени активации (мс);
БВ ЭКС – бивентрикулярный электрокардиостимулятор.

ПРОСТОЙ ПЕРОРАЛЬНЫЙ РЕЖИМ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ВСЕХ ПОКАЗАНИЯХ¹



**ЭЛИКВИС® – единственный НОАК,
показавший превосходство
над варфарином у пациентов
с неклапанной фибрилляцией
предсердий по трём показателям:**

- снижение риска инсульта/СЭ на **21%**
- снижение риска большого кровотечения на **31%**
- снижение общей смертности на **11%²**

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®

Торговое название: Эликвис®. МНН: аликсaban. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг аликсабана. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; – Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких, как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца; – Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к аликсabanу или любому другому компоненту препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения; существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженные внутриспинальные или внутримозговые изменения сосудов. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НОГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии аликсabanом или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Частыми нежелательными реакциями были кровотечения различных локализаций (носовые, желудочно-кишечные, ректаль-

ные, кровотечения из десен, гематурия, гиперменорея, кровоизлияния в ткани (глазного яблока), кровоподтек, носовое кровотечение и гематома, анемия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре) и немедленно принять внутрь. В качестве альтернативы, таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и немедленно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре до 4 часов. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу аликсабана – 2,5 мг два раза в сутки. Не принимавшим ранее антикоагулянты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, для достижения антикоагуляции возможно назначение, по крайней мере, 5 доз препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис, возможно применение нагрузочной дозы аликсабана 10 мг, по крайней мере, за 2 часа до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы). У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА); По 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА); По 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. Отпускается по рецепту врача. Срок годности: 3 года. Регистрационные удостоверения: ЛП-002007, ЛП-001475. Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции. Дата версии: 20.09.2018.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭЛИКВИС®. 2. Granger C.B. et al. N J Med. 2011; 365: 981–992.

через 6 месяцев после имплантации БВ ЭКС (критерий достижения положительного эффекта СРТ) не выявлено ($r = -0,145$, $p = 0,509$). Данный факт может быть обусловлен выраженным расширением комплекса QRS у всех включенных в исследование пациентов (QRS 180 [166;192] мс). Тогда в качестве показателя электрической диссинхронии миокарда была выбрана РВА желудочков по данным НИАК. Установлена отрицательная взаимосвязь КСО ЛЖ через 6 месяцев СРТ с исходными значениями эндокардиальной РВА желудочков: чем больше РВА была выражена исходно, тем более значимое уменьшение значений КСО ЛЖ наблюдалось через 6 месяцев после имплантации БВ ЭКС (рис. 5) ($r = -0,617$, $p = 0,002$).

Обсуждение

Известно, что при истинной магистральной БЛНПГ резко изменяется последовательность активации миокарда ЛЖ. При этом увеличивается время распространения волны деполяризации по миокарду, что проявляется на ЭКГ расширением и изменением по форме комплекса QRS. При проведении ряда крупных исследований удалось доказать, что среди больных ХСН наилучший результат СРТ демонстрируют пациенты с расширением комплекса QRS по типу БЛНПГ, т. е. те случаи, где обнаруживаются максимальные проявления электрической и механической диссинхронии. Однако диагностические признаки БЛНПГ на стандартной ЭКГ в 12 отведениях не так просты в интерпретации, как это может показаться на первый взгляд. По данным ряда небольших по выборке работ, критерии БЛНПГ, предложенные Strauss D. G. с соавт., позволяют прогнозировать достижение обратного ремоделирования ЛЖ и увеличения ФВ ЛЖ на фоне СРТ [10, 18]. В то же время, по данным одной обсервационной работы, более простые ЭКГ признаки БЛНПГ, рекомендованные Европейским обществом кардиологов, обладают большей предсказательной способностью в прогнозировании уменьшения смертности и числа госпитализаций у пациентов после имплантации БВ ЭКС [19].

Общим для целого ряда вариантов постановки диагноза БЛНПГ является наличие расщепления волны R с формированием двух пиков в отведениях V_s , V_6 , I, aVL, которые отражают измененную и разобщенную во времени последовательность активации миокарда ПЖ и ЛЖ [8].

В настоящем исследовании у 14 (61%) больных с БЛНПГ морфология желудочкового комплекса соответствовала критериям, предложенным Strauss D. G. Эффект СРТ, который оценивался, как уменьшение КСО ЛЖ $>15\%$ через 6 месяцев СРТ, наблюдался у 12 (86%) пациентов с данным типом БЛНПГ (табл. 3). В то время как среди пациентов с другими морфологическими ЭКГ вариантами БЛНПГ лишь у 3 (33%) из 9 больных обнаружено соответствие критериям достигнутого эффекта СРТ. Таким

образом, использование критериев Strauss D. G. с соавт. позволяет выделить из общего ряда больных с БЛНПГ тех, кто имеет максимально выраженные проявления электрической и, соответственно, механической диссинхронии. Именно у этой категории больных наиболее вероятно достижение обратного ремоделирования миокарда на фоне СРТ.

Активационное картирование сердца открывает принципиально новые возможности анализа процессов распространения возбуждения по миокарду у лиц с нарушениями внутрижелудочковой проводимости. В небольших исследованиях с использованием инвазивного картирования было показано, что у больных с БЛНПГ отмечается замедление распространения возбуждения вдоль МЖП по передней и задней поверхностям ЛЖ [16]. Fung J. W. с соавт. [20] одними из первых определили, что у пациентов с линиями блока проведения возбуждения по миокарду наблюдается более выраженный эффект СРТ, чем у тех лиц, у кого нет этих линий. Auricchio A. с соавт. [12] показали, что у большинства пациентов с БЛНПГ определяется линия блока проведения возбуждения в ЛЖ и время распространения возбуждения через МЖП превышает 40 мс. При этом у трети пациентов со стандартными ЭКГ критериями БЛНПГ время транссептального проведения близко к нормальному. Это означает, что в таких случаях сохранено проведение возбуждения по одной из ветвей ЛНПГ, и, как следствие, СРТ не оказывает ожидаемого положительного эффекта у данной категории больных.

Блок проведения возбуждения по миокарду ЛЖ является функциональным при истинной БЛНПГ, так как линия блока может изменяться и даже исчезать на фоне различных режимов эндокардиальной стимуляции сердца. По данным магнитно-резонансной томографии сердца, у пациентов с БЛНПГ выделяются 2 типа сокращения миокарда ЛЖ: 1) последовательное/«гомогенное», но замедленное сокращение миокарда от МЖП до боковой стенки ЛЖ; 2) «U-образная» форма сокращения миокарда ЛЖ, соответствующая описанной ранее «U-образной» форме распространения возбуждения по миокарду по результатам электрофизиологического исследования сердца. Такая форма распространения возбуждения и, следовательно, сокращения миокарда обусловлена наличием блока проведения возбуждения между МЖП и боковой стенкой ЛЖ [21]. При этом данные о наличии структурных изменений миокарда в области блока проведения отсутствуют [22, 23].

В настоящем исследовании в группе больных с морфологией желудочкового комплекса, соответствующей критериям Strauss D. G., отмечалась более выраженная РВА ПЖ и ЛЖ, чем у других больных (табл. 2). Достоверно чаще участок наиболее поздней активации миокарда соответствовал средним сегментам задней и боковой стенок ЛЖ. Именно эта зона является предпочтительной при выборе

целевой вены для имплантации левожелудочкового электрода БВ ЭКС. Типичной для БЛНПГ была и локализация линии блока проведения возбуждения – на переднеперегородочной или заднебоковой стенках ЛЖ. Таким образом, у большинства пациентов с ЭКГ критериями БЛНПГ, предложенными Strauss D. G., по данным НИАК определяются электрофизиологические признаки полной магистральной БЛНПГ. Лишь у 2 из 14 больных с ЭКГ признаками БЛНПГ по Strauss D. G. областями наиболее поздней активации являлись средний и верхушечный сегменты переднеперегородочной стенки ЛЖ. В таких случаях имплантация левожелудочкового электрода в заднебоковой области ЛЖ, что предпочтительно у большинства больных, не всегда будет являться правильным выбором, и обоснованность альтернативного решения можно определить по результатам НИАК.

Обращает на себя внимание тот факт, что при отсутствии различий в продолжительности общего ВА ЛЖ (табл. 3) РВА эндокарда ПЖ и ЛЖ у больных с достигнутым эффектом СРТ превышала соответствующие величины тех случаев, где эффект СРТ отсутствовал (55 против 22 мс, $p < 0,001$). Следует отметить, что у части пациентов, не соответствующих критериям Strauss D. G., РВА превышала 50 мс. У этих же больных эффективность СРТ была подтверждена соответствующими ЭхоКГ критериями. Таким образом, РВА, отражая разобщенность во времени активации ПЖ и ЛЖ, косвенно указывает на нарушение координированного сокращения миокарда этих камер сердца, что является ключевой мишенью СРТ, а степень выраженности электрической диссинхронии предопределяет успех СРТ.

Стоит заметить, что у всех пациентов в нашем исследовании с РВА желудочков, превышающей 40 мс по данным НИАК сердца удалось достигнуть положительного эффекта СРТ вне зависимости от морфологии комплекса QRS. Так, у 3 из 9 больных с ЭКГ морфологией желудочкового комплекса, отличающейся от критериев Strauss D. G., так же, как и у пациентов с БЛНПГ, соответствующей критериям Strauss D. G., были подтверждены критерии эффективности СРТ.

Значимость исходной величины РВА для достижения успеха СРТ подтверждается и результатами корреляционного анализа: чем более выражена РВА желудочков до имплантации БВ ЭКС, тем меньших значений КСО ЛЖ удастся достичь через 6 месяцев СРТ (рис. 5). Полученные результаты сопоставимы с данным литературы. В ходе исследования Ploux S. с соавт. было показано, что значение РВА желудочков, превышающее 50 мс, ассоциировано с 42-кратным увеличением вероятности достижения положительного эффекта СРТ. Этот показатель обладает высокой ценностью в прогнозировании успеха проведения СРТ (чувствительность 90%, специфичность 82%)

вне зависимости от морфологии расширенного желудочкового комплекса на стандартной ЭКГ [16]. По данным другого исследования, РВА желудочков, позволяющая ожидать положительный эффект СРТ, составляет 86 мс [24]. Вероятно, отличия в пороговых значениях РВА в этих двух исследованиях обусловлены тем, что исследователи использовали разные методики активационного картирования сердца. По нашим данным, значение РВА, превышающее 40 мс, является новым надежным признаком той степени выраженности электрической диссинхронии миокарда, которая достаточна и необходима для достижения обратного ремоделирования миокарда ЛЖ на фоне проведения СРТ. Однако, с учетом ограничений работы требуются более крупные исследования для подтверждения полученных результатов.

Заключение

Сердечная ресинхронизирующая терапия является эффективным способом лечения пациентов с ХСН и нарушениями внутрижелудочковой проводимости. Однако применяемые в настоящее время критерии отбора пациентов для имплантации БВ ЭКС не позволяют достаточно точно выявлять пациентов, у которых удастся достигнуть ожидаемого положительного эффекта от данного вмешательства. Использование комплексной неинвазивной оценки электрической диссинхронии миокарда с помощью ЭКГ и НИАК помогает выделить пациентов с замедлением транссептального межжелудочкового проведения вследствие полной БЛНПГ, что является «мишенью» для проведения СРТ. Результаты НИАК позволяют выявлять пациентов с наибольшей вероятностью достижения обратного ремоделирования на фоне СРТ у лиц с различной ЭКГ морфологией БЛНПГ.

Ограничения исследования

Необходимо отметить, что в работе достижение положительного результата СРТ оценивалось с помощью ЭхоКГ критерия обратного ремоделирования миокарда ЛЖ (уменьшение КСО ЛЖ более чем на 15% через 6 месяцев терапии), не учитывалось наличие клинического улучшения состояния пациентов. Кроме того, размер и дизайн исследования не позволяют определить прогностическое значение параметров электрической диссинхронии миокарда при оценке таких конечных точек, как смертность и частота госпитализаций. В данной работе период наблюдения составил 6 месяцев, в то время как есть данные, что у части пациентов обратное ремоделирование происходит в более поздние сроки [25].

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ageev F.T., Danielyan M.O., Mareev V.Yu., Belenkov Yu.N. Patients with chronic heart failure in the Russian ambulatory practice: contingent features, diagnosis and treatment (studies of AGE-O-CHF). *Russian Heart Failure Journal*. 2004;5 (1):4-7. [Russian: Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2004;5(1):4-7.]
2. Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Badin Yu.V., Galyavich A.S. et al. Prevalence of CHF in European part of the Russian Federation: data from EPOCH-CHF. *Russian Heart Failure Journal*. 2006;7 (1):4-7. [Russian: Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Бадин Ю.М., Галаявич А.С. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации. Данные ЭПОХА-ХСН. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2006;7(1):4-7.]
3. Bart B.Ya., Larina V.N., Brodskyi M.S. Cardiac remodeling and clinical prognosis in patient with chronic heart failure and complete left bundle branch block. *Russian Journal of Cardiology*. 2011;16 (6):4-8. [Russian: Барт Б.Я., Ларина В.Н., Бродский М.С. Ремоделирование сердца и прогноз больных с хронической сердечной недостаточностью при наличии полной блокады левой ножки пучка Гиса. *Российский кардиологический журнал*. 2011;16(6):4-8]
4. Padeletti L. Influence of QRS prolongation on the natural history of CHF. *European Heart Journal Supplements*. 2004;6(Suppl. D):D79-82. DOI: 10.1016/j.ehjsup.2004.05.023
5. Tabrizi F., Englund A., Rosenqvist M., Wallentin L., Stenestrand U. Influence of left bundle branch block on long-term mortality in a population with heart failure. *European Heart Journal*. 2007;28(20):2449-55. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm262
6. Masoudi FA, Havranek EP, Smith G, Fish RH, Steiner JF, Ordian DL et al. Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(2):217-23. DOI: 10.1016/S0735-1097(02)02696-7
7. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, Hall WJ, McNitt S, Brown M et al. Effectiveness of cardiac resynchronization therapy by QRS morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation*. 2011;123(10):1061-72. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.960898
8. Strauss DG, Selvester RH, Wagner GS. Defining Left Bundle Branch Block in the Era of Cardiac Resynchronization Therapy. *The American Journal of Cardiology*. 2011;107(6):927-34. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.11.010
9. Van Deursen CJM, Blaauw Y, Witjens MI, Debie L, Wecke L, Crijns HJGM et al. The value of the 12-lead ECG for evaluation and optimization of cardiac resynchronization therapy in daily clinical practice. *Journal of Electrocardiology*. 2014;47(2):202-11. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2014.01.007
10. Tian Y, Zhang P, Li X, Gao Y, Zhu T, Wang L et al. True complete left bundle branch block morphology strongly predicts good response to cardiac resynchronization therapy. *EP Europace*. 2013;15(10):1499-506. DOI: 10.1093/europace/eut049
11. Varma N, Ploux S, Ritter P, Wilkoff B, Eschaliere R, Bordachar P. Noninvasive Mapping of Electrical Dyssynchrony in Heart Failure and Cardiac Resynchronization Therapy. *Cardiac Electrophysiology Clinics*. 2015;7(1):125-34. DOI: 10.1016/j.jceep.2014.11.012
12. Auricchio A, Fantoni C, Regoli F, Carbucicchio C, Goette A, Geller C et al. Characterization of Left Ventricular Activation in Patients with Heart Failure and Left Bundle-Branch Block. *Circulation*. 2004;109(9):1133-9. DOI: 10.1161/01.CIR.0000118502.91105.F6
13. Orlov V.N. Guide to electrocardiography. 9th ed. -M.: OOO «MIA»; 560 p. [Russian: Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии. 9-е изд., испр. - М: ООО «МИА», 2017. - 560с]. ISBN 978-5-89481-983-9
14. Zubarev S.V., Chmelevsky M.P., Budanova M.A., Trukshina M.A., Lyubimtseva T.A., Lebedeva V.K. et al. Non-invasive electrophysiological mapping of the patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the role of left ventricular lead position. *Translational Medicine*. 2016;3 (3):7-16. [Russian: Зубарев С.В., Чмелевский М.П., Буданова М.А., Трушкина М.А., Любимцева Т.А., Лебедева В.К. и др. Неинвазивное электрофизиологическое картирование и эффект от кардиоресинхронизирующей терапии: роль позиции левожелудочкового электрода. *Трансляционная медицина*. 2016;3(3):7-16]
15. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK et al. Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart: A Statement for Healthcare Professionals From the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105(4):539-42. DOI: 10.1161/hc0402.102975
16. Ploux S, Lumens J, Whinnett Z, Montaudon M, Strom M, Ramanathan C et al. Noninvasive Electrocardiographic Mapping to Improve Patient Selection for Cardiac Resynchronization Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(24):2435-43. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.01.093
17. Ghosh S, Silva JNA, Canham RM, Bowman TM, Zhang J, Rhee EK et al. Electrophysiologic substrate and intraventricular left ventricular dyssynchrony in nonischemic heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2011;8(5):692-9. DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.01.017
18. Kashanova S.Yu., Mironova N.A., Shitov V.N., Gupalo E.M., Kiktev V.G., Saidova M.A. et al. Role of electrocardiographic and echocardiographic types of left bundle branch block in prediction of response to cardiac resynchronization therapy. *Therapeutic Archive*. 2018;90 (12):76-83. [Russian: Каштанова С.Ю., Миронова Н.А., Шитов В.Н., Гупало Е.М., Киктев В.Г., Саидова М.А. и др. Комплексная оценка электрокардиографических и эхокардиографических параметров у больных с блокадой левой ножки пучка Гиса в прогнозировании успеха сердечной ресинхронизирующей терапии. *Терапевтический архив*. 2018;90(12):76-83]. DOI: 10.26442/00403660.2018.12.000012
19. Caputo ML, van Stipdonk A, Illner A, D'Ambrosio G, Regoli F, Conte G et al. The definition of left bundle branch block influences the response to cardiac resynchronization therapy. *International Journal of Cardiology*. 2018;269:165-9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.07.060
20. Fung JW-H. Variable left ventricular activation pattern in patients with heart failure and left bundle branch block. *Heart*. 2004;90(1):17-9. DOI: 10.1136/heart.90.1.17
21. Kanawati J, Sy RW. Contemporary Review of Left Bundle Branch Block in the Failing Heart – Pathogenesis, Prognosis, and Therapy. *Heart, Lung and Circulation*. 2018;27(3):291-300. DOI: 10.1016/j.hlc.2017.09.007
22. Sohal M, Shetty A, Duckett S, Chen Z, Sammut E, Amraoui S et al. Noninvasive Assessment of LV Contraction Patterns Using CMR to Identify Responders to CRT. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2013;6(8):864-73. DOI: 10.1016/j.jcmg.2012.11.019
23. Jackson T, Sohal M, Chen Z, Child N, Sammut E, Behar J et al. A U-shaped type II contraction pattern in patients with strict left bundle branch block predicts super-response to cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2014;11(10):1790-7. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.06.005
24. Kosztin A, Kutyla V, Nagy VK, Geller L, Zima E, Molnar L et al. Longer right to left ventricular activation delay at cardiac resynchronization therapy implantation is associated with improved clinical outcome in left bundle branch block patients. *Europace*. 2016;18(4):550-9. DOI: 10.1093/europace/euv117
25. Kuznetsov V.A., Soldatova A.M., Krinichkin D.V., Enina T.N. Cardiac resynchronization therapy in patients with congestive heart failure: whether we should expect for an «early» response? *Russian Heart Failure Journal*. 2017;18 (3):172-7. [Russian: Кузнецов В.А., Солдатова А.М., Криночкин Д.В., Енина Т.Н. Сердечная ресинхронизирующая терапия при хронической сердечной недостаточности: нужно ли ждать быстрого ответа? *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2017;18(3):172-7]. DOI: 10.18087/rhfj.2017.3.2341

Статья поступила 11.08.18 (Received 11.08.18)

Поляков Д. С., Фомин И. В., Вайсберг А. Р.

ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, 603950, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

ЭПОХА-Д-ХСН: ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ В ПРОГНОЗЕ ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ХСН ПРИ ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (часть 2*)

Ключевые слова: декомпенсация ХСН, гендерные различия, прогноз

Ссылка для цитирования: Поляков Д. С., Фомин И. В., Вайсберг А. Р. ЭПОХА-Д-ХСН: гендерные различия в прогнозе жизни больных ХСН при острой декомпенсации сердечной недостаточности (часть 2). Кардиология. 2019;59(4S):33–43

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучение влияния гендерных различий клинических и эпидемиологических факторов на долгосрочный прогноз у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности (ОДСН). **Материалы и методы.** Ретроспективный обсервационный анализ выборки пациентов ($n=718$), госпитализированных с явлениями ОДСН с последующим сбором информации о конечной точке (смерть по любой причине) через 4 года. **Результаты.** Возраст оказался предиктором неблагоприятного прогноза как для мужчин, так и для женщин: относительный риск (ОР) 1,04 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,02–1,06; $p<0,001$) и 1,04 (95% ДИ: 1,03–1,06; $p<0,001$). Наличие отеков нижних конечностей среди мужчин увеличивало риск летального исхода (ОР 2,03 (95% ДИ: 1,21–3,39; $p=0,007$), тогда как среди женщин к увеличению риска приводили наличие асцита (ОР 3,43; 95% ДИ: 2,09–5,64; $p<0,001$) или положение ортопноэ (ОР 1,51; 95% ДИ: 1,03–2,23; $p=0,04$) при поступлении. С увеличением уровня САД при поступлении на каждые 10 мм рт. ст. прогноз улучшался для обоих полов: ОР 0,87 (95% ДИ: 0,78–0,97; $p=0,01$, мужчины) и 0,84 (95% ДИ: 0,76–0,91; $p<0,001$, женщины). Наличие СД повлияло на прогноз только у женщин: ОР 1,80 (95% ДИ: 1,34–2,42; $p<0,001$). Перенесенный ИМ – ОР 1,40 (95% ДИ: 1,01–1,95; $p=0,04$) и 1,44 (95% ДИ: 1,04–1,98; $p=0,03$), наличие внебольничной пневмонии – ОР 1,90 (95% ДИ: 1,32–2,74; $p<0,001$) и 2,38 (95% ДИ: 1,55–3,68; $p<0,001$) оказывали неблагоприятное влияние на прогноз у мужчин и женщин соответственно. По окончании исследования (4 года) конечная точка (смерть по любой причине) была зафиксирована у 65,5% мужчин и 48,1% женщин, а медианы дожития составили 720 и 1168 дней соответственно. **Заключение.** Отдаленный прогноз у мужчин, госпитализированных с ОДСН, оказался хуже. Наличие признаков застоя ухудшает прогноз как для мужчин, так и для женщин. Пациенты с более высоким уровнем САД на момент поступления характеризовались лучшей выживаемостью. Наличие в анамнезе СД для женщин, ИМ или внебольничной пневмонии вне зависимости от пола ухудшало отдаленный прогноз.

Polyakov D. S., Fomin I. V., Vaysberg A. R.

Privolzhsky Research Medical University, Minin and Pozharsky square 10/1, Nizhny Novgorod 603950

EPOCH-A-D-CHF: GENDER DIFFERENCES IN THE PROGNOSIS OF PATIENTS WITH CHF AFTER ACUTE DECOMPENSATION (PART 2*)

Keywords: decompensated CHF, gender differences, prognosis

For citation: Polyakov D. S., Fomin I. V., Vaysberg A. R. EPOCH-A-D-CHF: gender differences in the prognosis of patients with CHF after acute decompensation (part 2). Kardiologiia. 2019;59(4S):33–43

SUMMARY

Aim. To study effects of gender differences in clinical and epidemiological factors on long-term prognosis for patients with acute decompensated heart failure (ADHF). **Materials and methods.** A retrospective, observational analysis of a sample of patients ($n=718$) hospitalized with signs of ADHF with subsequent collecting information about the endpoint (all-cause death) at four years. **Results.** Age was a predictor of unfavorable outcome for both men and women (RR, 1.04; 95% CI, 1.02–1.06; $p<0.001$ and RR, 1.04; 95% CI, 1.03–1.06; $p<0.001$). Presence of lower extremity edema increased the risk of fatal outcome for men (RR, 2.03; 95% CI, 1.21–3.39; $p=0.007$) whereas for women, presence of ascites (RR, 3.43; 95% CI, 2.09–5.64; $p<0.001$) or orthopneic position on admission (RR, 1.51; 95% CI, 1.03–2.23; $p=0.04$) resulted in the increased risk. For both sexes, the prediction improved with every 10% increase in systolic BP on admission (RR, 0.87; 95% CI, 0.78–0.97; $p=0.01$ for men and RR, 0.84; 95% CI, 0.76–0.91; $p<0.001$ for women). Presence of diabetes mellitus affected the prediction only for women (RR, 1.80; 95% CI, 1.34–2.42; $p<0.001$). A history of myocardial infarction (RR, 1.40; 95% CI, 1.01–1.95; $p=0.04$ and RR, 1.44; 95% CI, 1.04–1.98; $p=0.03$), presence of community-acquired pneumonia (RR, 1.90; 95% CI, 1.32–2.74; $p<0.001$ and RR, 2.38; 95% CI, 1.55–3.68; $p<0.001$) adversely affected the prediction for men and women, respectively. At the end of study (4 years), the endpoint (all-cause death) was observed in 65.5% of men and 48.1% of women; median survival was 720 and 1168 days, respectively. **Conclusions.** The long-term prognosis was worse for men hospitalized for ADHF. Presence of congestion signs impaired the prediction for both men and women. Patients with higher systolic BP on admission were characterized with better survival. A history of diabetes mellitus for women and myocardial infarction or community acquired pneumonia for both sexes worsened the long-term prediction.

Information about the corresponding author: Polyakov D. S., e-mail: dmitriip@mail.ru

* – Часть I опубликована в издании «Проблемы женского здоровья» за 2017 г. №12(2). Part I published in the journal Women's health problems. 2017;12(2).

Введение

Распространенность ХСН среди жителей Российской Федерации составляет 7–10% [1]. Этот показатель прогрессивно увеличивается с возрастом, при этом среди женщин в старших возрастных группах (70–80 лет) ХСН встречается чаще, чем среди мужчин [2].

В патогенезе ХСН у мужчин и женщин отмечаются ключевые различия, которые могут оказывать влияние не только на клиническое течение заболевания, но и на его краткосрочный и долгосрочный прогноз. Так, у женщин чаще отмечаются концентрическое ремоделирование ЛЖ и, следовательно, формирование СН с сохраненной ФВ, тогда как для мужчин более характерно формирование СН с низкой ФВ [3, 4]. Патофизиологические причины гендерных различий течения ХСН в настоящее время мало изучены. Это могут быть различия в гистологическом строении кардиомиоцитов [5], уровнях РААС [6] и NO-синтетазы [7], выраженности фибротических изменений в миокарде [8], в преобладании различных этиологических причин формирования ХСН и сердечно-сосудистых ФР [9], наличии протективного эффекта эстрогенов [10] и другие.

Фрамингемское исследование продемонстрировало, что с момента формирования ХСН в течение последующих 5 лет смертность среди женщин составила 62%, а среди мужчин – 75% с медианами дожития 3,17 года и 1,66 года соответственно, что оказалось в 6 раз выше по сравнению с аналогичным показателем в общей популяции того же возраста [11].

Одной из основных задач, решение которых приведет к снижению показателя сердечно-сосудистой смертности в РФ, может оказаться эффективный контроль за течением ХСН у пациентов. Для определения тактических задач снижения сердечно-сосудистой смертности необходимо установить, какие факторы, как эпидемиологические, так и клинические, могут оказать влияние на краткосрочный и долгосрочный прогноз пациента с ХСН. Ранее были представлены данные о структуре ФР в отношении ухудшения прогноза у больных с острой декомпенсацией СН (ОДСН) на госпитальном этапе [12]. Целью настоящей работы является изучение влияния гендерных различий клинических и эпидемиологических факторов на долгосрочный прогноз у пациентов с ОДСН.

Материалы и методы

Мы выполнили анализ медицинских карт стационарного больного для всех пациентов, поступивших в ГБУЗ ГКБ №38 г. Нижнего Новгорода за период с июля 2014 года по июль 2015 года вне зависимости от причин госпитализации по терапевтическому и кардиологическому профилю. Сформированный комитет экспертов анализировал каждый клинический случай с целью выяв-

ления признаков ОДСН. В исследование отбирались те пациенты, у которых клинически отмечались проявления ОДСН (усиление отеков или острая СН, назначение петлевых диуретиков в первые часы госпитализации, потребность госпитализации в реанимационное отделение) вне зависимости от основной причины госпитализации. Пациенты поступали экстренно по направлению скорой медицинской помощи или из 10 поликлиник Нижнего Новгорода.

Общее число рассмотренных клинических случаев составило 5374. Из них в 848 (15,8%) случаях были выявлены признаки ОДСН. Поскольку часть пациентов за период исследования госпитализировалась повторно, то в исходную группу анализа вошло 718 пациентов с первичной госпитализацией за период отбора. В специально разработанном протоколе исследования регистрировались антропометрические и клинические данные, диагноз при поступлении и выписке, проводимая в стационаре терапия, отмечались данные лабораторных и инструментальных методов исследования, исход госпитализации. Летом 2018 года был выполнен сбор информации о пациентах, которые были выписаны из стационара с 2014 по 2015 годы после ОДСН. На завершающем этапе анализа мы использовали демографические (пол, возраст) и клинические (коморбидные состояния, уровень САД, ДАД, ЧСС при поступлении, первый доступный показатель ФВ ЛЖ, клинические признаки застоя) данные в качестве независимых переменных для математической модели многофакторной регрессии Кокса. В качестве зависимой переменной использовалась бинарная конечная точка – смерть по любой причине (жив/умер).

Статистическая обработка информации осуществлялась при помощи статистического пакета R [13]. Описательные статистики для непрерывных переменных представлены как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение, либо медиана [1-й квартиль; 3-й квартиль]; для качественных переменных – в процентах. В регрессионной модели для оценки величины эффекта использовался показатель относительного риска (ОР) с указанием 95%-го доверительного интервала (ДИ).

Для проверки гипотезы о нормальности распределения использовался тест Шапиро-Уилка. Для проверки гипотез о равенстве использовались t-критерий Стьюдента при нормальном распределении непрерывной переменной или критерий Манна-Уитни при отсутствии нормальности данных. Для проверки гипотезы о различии между группами для качественных признаков использовался критерий χ^2 . При проверке гипотез в анализе выживаемости и в регрессионном анализе Кокса использовался лог-ранговый тест, в случае множественных сравнений применялась поправка Беньямини-

Таблица 1. Основные клинические характеристики выборки в зависимости от пола

Показатель	Мужчины	Женщины	p
Размер группы, n (%)	290 (40,4%)	428 (59,6%)	
Медиана возраста, лет	72 [63; 77]	76 [69; 80]	< 0,001
Доля повторных госпитализаций, %	31,0	22,4	0,03
Отеки нижних конечностей, %	87,2	86,7	0,92
Хрипы в легких, %	65,5	59,1	0,10
Анасарка, %	14,1	9,8	0,10
Асцит, %	16,2	8,4	0,002
Гепатомегалия, %	48,6	40	0,03
Ортопноэ, %	15,2	15,4	0,99
РПЗ МКК, %	55,5	45,1	0,008
АГ, %	74,5	81,1	0,04
ПостМА, %	39,7	35,0	0,24
ОНМК, %	7,6	6,5	0,70
ПИКС, %	43,8	26,4	< 0,001
СД, %	28,6	35,5	0,06
Пороки сердца, %	11,7	11,0	0,85
Клинические проявления ИБС, %	81,7	86,2	0,13
ДКМП, %	23,4	10,2	<0,001
ВЗМ, %	1,7	0,2	0,08
ТЭЛА, %	2,1	1,2	0,51
Пневмония, %	21,4	10,3	< 0,001
ХОБЛ, астма %	20,4	19,6	0,63
САД при поступлении, мм рт. ст.	136±29,1	147±29,8	<0,001
ДАД при поступлении, мм рт. ст.	82,5±14,7	86,1±13,1	<0,001
ЧСС при поступлении, уд./мин.	94,8 ± 26,6	93,4±25,8	0,48
ФВ ЛЖ, в %	46,5±13,0	53,5±12,4	<0,001
СНсФВ, %	40,4	68,1	<0,001
СНнФВ, %	30,9	14,2	
СНпФВ, %	28,7	17,6	

АГ – артериальная гипертензия; ВЗМ – воспалительные заболевания миокарда; ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ПостМА – постоянная форма мерцательной аритмии; РПЗ МКК – рентгенологические признаки застоя по малому кругу кровообращения; СД – СД 2-ого типа; СНнФВ – СН с низкой ФВ; СНпФВ – СН с промежуточной ФВ; СНсФВ – СН с сохраненной ФВ; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Хохберга (Benjamini & Hochberg, 1995 г.). Уровнем статистической значимости результатов был определен уровень $p < 0,05$.

Результаты

Клиническое описание исследуемой выборки на момент первичной госпитализации в зависимости от пола представлено в таблице 1.

На момент поступления в стационар среди пациентов исследуемой выборки отмечались гендерные различия. Женщины оказались на 4 года старше, чем мужчины. Из клинических признаков СН у мужчин чаще отмечались асцит и увеличение печени, а из потенциальных этиологических причин формирования ХСН – перенесенный ИМ и дилатационная кардиомиопатия (ДКМП). Артериальная гипертензия (АГ) как причина ХСН чаще диагностировалась у женщин. При поступлении

у женщин отмечались более высокий средний уровень как САД, так и ДАД и более высокое среднее значение ФВ ЛЖ. Потенциальный триггер развития ОДСН и предиктор худшего прогноза – внебольничная пневмония при поступлении чаще отмечалась у мужчин. Если stratифицировать группу пациентов по уровню ФВ ЛЖ в соответствии с клиническими рекомендациями [1], то в подгруппе мужчин окажется меньшая доля пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ, а доля пациентов с низкой и промежуточной ФВ ЛЖ окажется большей. У мужчин отмечалась большая частота госпитализаций в стационар с повторными случаями ОДСН.

К окончанию четырехлетнего периода наблюдения смертельный исход из-за любой причины в наблюдаемой когорте больных с ОДСН наступил у 55,2% пациентов. Медиана дожития составила 1 074 [253,8; 1 274,8] дней. График функции дожития представлен на рисунке 1.

Рисунок 1. Показатель общей смертности пациентов с ХСН после ОДСН

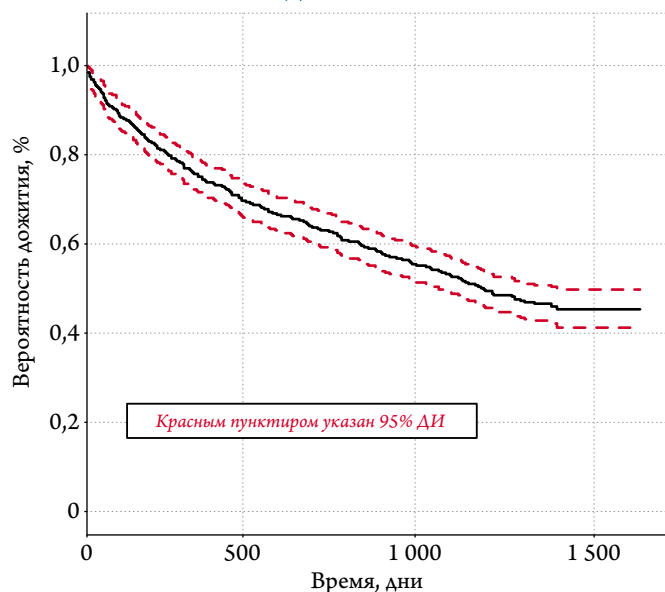
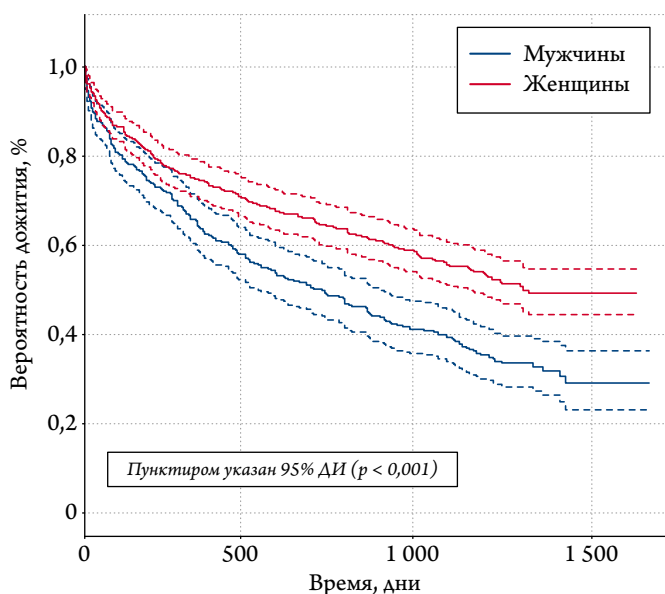


Рисунок 2. Общая смертность больных после госпитализации по поводу ОДСН в зависимости от пола



Смертность среди мужчин оказалась выше (65,5%), чем среди женщин (48,1%), а медианы дожития составили 720 [187; 1 216] и 1 168 [343; 1 314] дней соответственно ($p < 0,001$). График функции дожития для мужчин и женщин представлен на рисунке 2. Анализ данного графика позволяет сделать вывод о том, что прогноз для мужчин с ОДСН значимо отличается от прогноза для женщин в худшую сторону уже к концу первого года после госпитализации ($p < 0,05$), а с течением времени ухудшение прогноза становится все более значительным (ОР 1,6; 95% ДИ: 1,38–1,96; $p < 0,001$).

Используя указанные выше ковариаты, мы построили обобщенную многофакторную регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса. Результаты данно-

го анализа представлены на рисунке 3. В полученной регрессионной модели можно отметить наличие как протективных факторов (снижающих риски общей смертности), так и предикторов неблагоприятного прогноза. К протективным факторам следует отнести женский пол, сохраненный уровень САД на каждые 10 мм рт. ст., наличие в анамнезе АГ. Предикторами неблагоприятного прогноза оказались возраст на каждый дополнительный год, наличие, как минимум, одной повторной госпитализации по поводу ОДСН, отеков нижних конечностей на момент поступления или асцита, наличие перенесенного ИМ, а также внебольничной пневмонии при поступлении.

На рисунках 4 и 5 представлены аналогичные регрессионные модели, построенные отдельно для мужчин и женщин. Анализ этих регрессионных моделей позволяет выявить ряд гендерных особенностей в отношении долгосрочного прогноза для пациентов с ОДСН.

Возраст пациента оказался значимым предиктором неблагоприятного прогноза как для мужчин, так и для женщин.

Значимая взаимосвязь между частотой последующих госпитализаций и прогнозом была получена только для женщин – при повторной госпитализации ОР смертельного исхода увеличивался почти на 50% ($p = 0,03$). Смертность после первой госпитализации у мужчин настолько высока, что не позволила статистически оценить прогноз повторных госпитализаций.

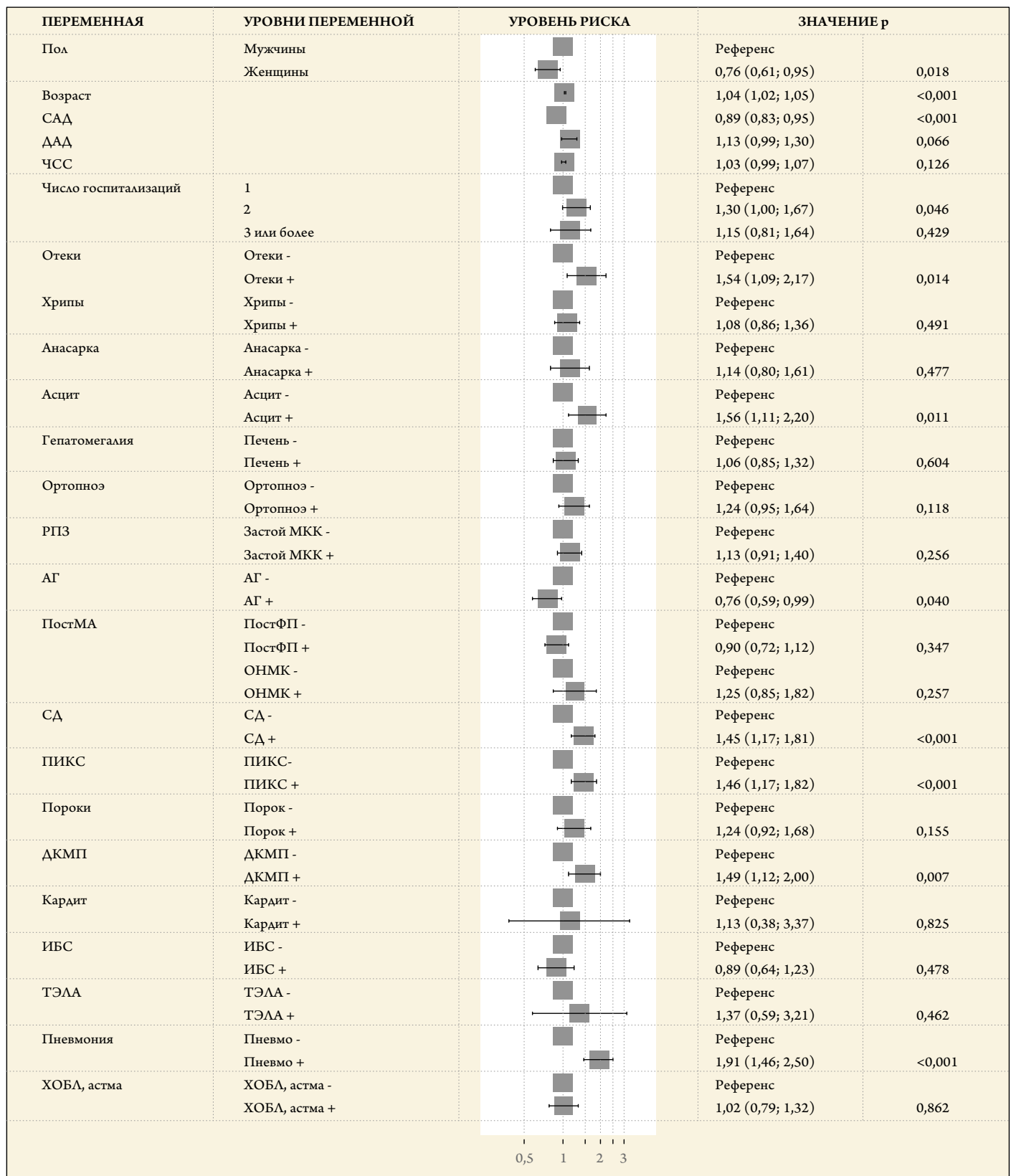
Наличие отеков нижних конечностей оказалось предиктором неблагоприятного прогноза для мужчин. У женщин наличие данного предиктора не оказывало влияния на прогноз, но присутствие отдельно симптомов асцита или положения ортопноэ при поступлении в стационар оказалось важными предикторами неблагоприятного прогноза.

Увеличение уровня САД на каждые 10 мм рт. ст. оказалось предиктором лучшего прогноза для обоих полов – относительный риск формирования конечной точки уменьшался на 13% ($p = 0,01$) для мужчин и на 16% ($p < 0,001$) для женщин. Высокий уровень ДАД оказывал неблагоприятное воздействие на прогноз с увеличением на каждые 10 мм рт. ст. только среди женщин.

Диагноз АГ был ассоциирован с более благоприятным прогнозом только у женщин.

Наличие СД продемонстрировало влияние на прогноз у женщин – риск летального исхода увеличивался на 80%, однако влияния на прогноз у мужчин выявлено не было. Перенесенный ИМ оказался сильным предиктором неблагоприятного прогноза как для мужчин, так и для женщин. Наличие внебольничной пневмонии оказывало значимое неблагоприятное влияние на прогноз независимо от пола.

Рисунок 3. ОР смерти по любой причине в течение 4 лет наблюдения после госпитализации с ОДСН

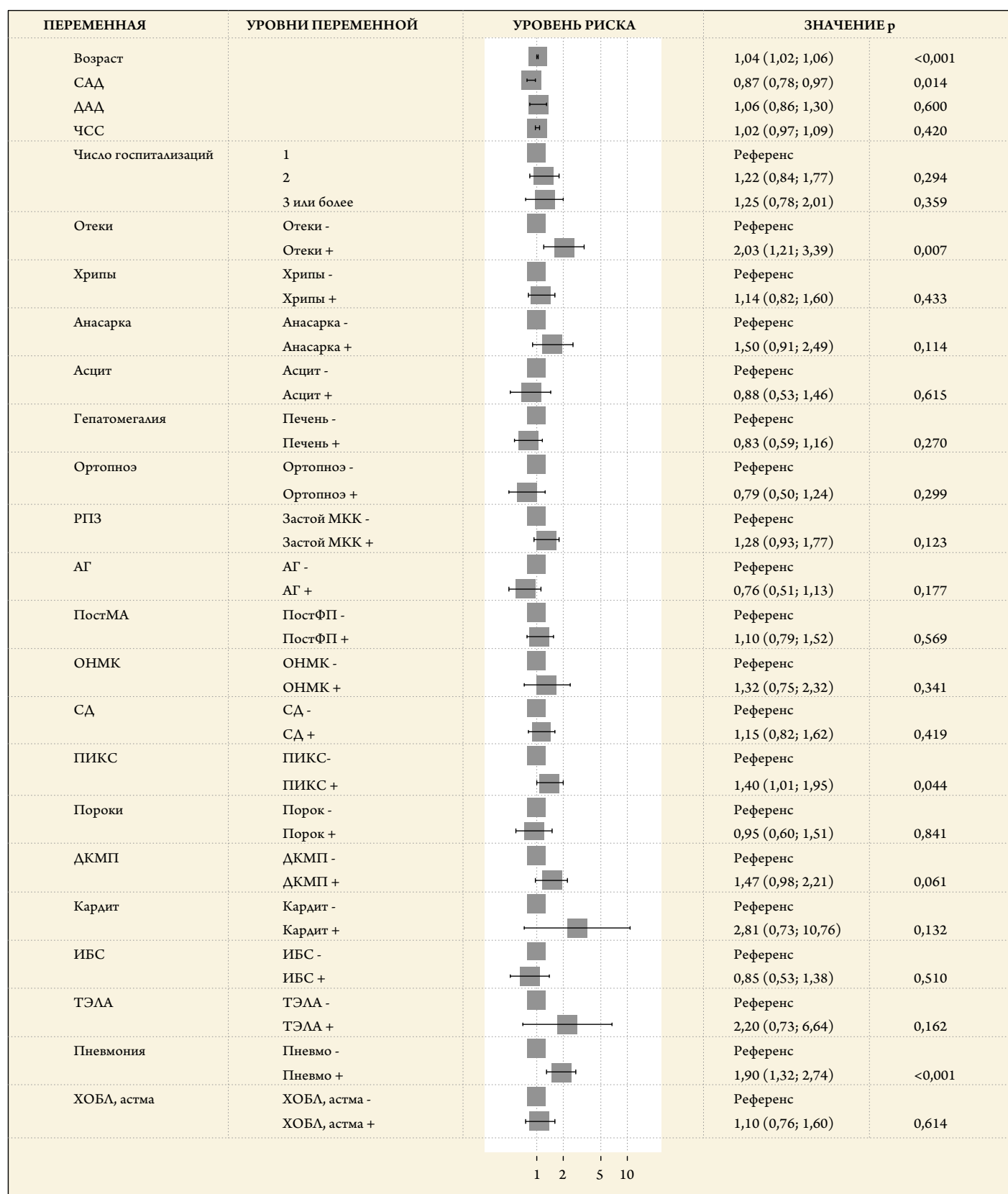


Обсуждение

В исследовании ЭПОХА-Д-ХСН доля женщин, госпитализированных по поводу ОДСН, оказалась почти на 20% больше по сравнению с мужчинами. В российском регистре ОРАКУА РФ [14] и в регистрах ADHERE,

OPTIMIZE-HF, EHFS-I соотношение мужчин и женщин оказалось близким к 1:1. С другой стороны, в регистрах EHFS-II, ESC-HF Pilot и ALARM-HF доля женщин оказалась на 11–13% больше [15]. Гендерные различия распространенности ХСН в нашей стране свя-

Рисунок 4. ОР смерти по любой причине среди мужчин в течение 4 лет наблюдения после госпитализации с ОДСН

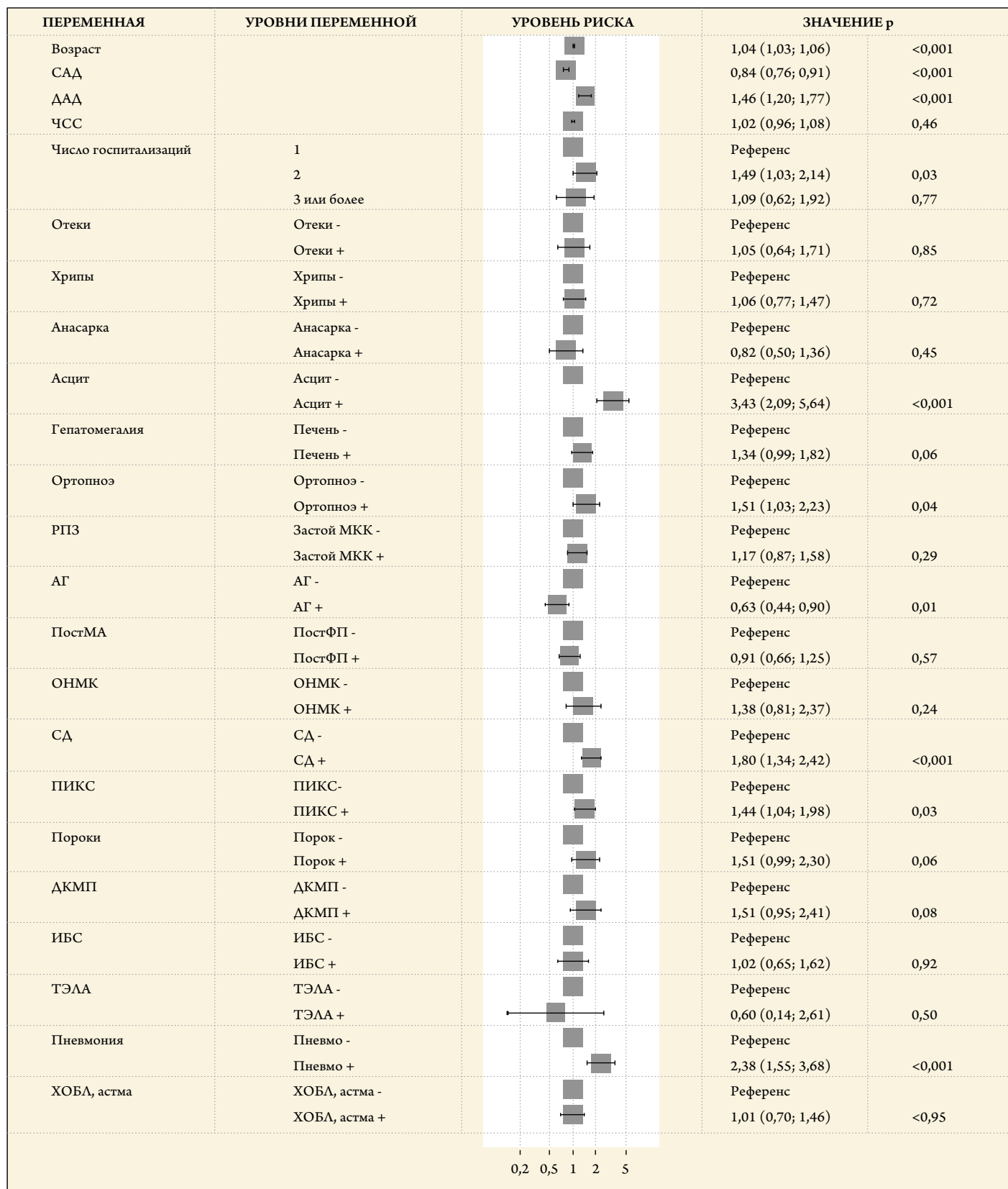


заны с фактором дожития, воздействие которого приводит к значимому различию в распространенности ХСН в репрезентативной выборке Европейской части РФ, формируя соотношение мужчин к женщинам 1:2 [2]. В европейских исследованиях продолжительность жизни

ни сравнима у мужчин и женщин, что предопределяет минимальные различия в числе госпитализаций по поводу ОДСН.

Мы показали, что в полученной нами выборке мужчины, госпитализированные с ОДСН, моложе по срав-

Рисунок 5. ОР смерти по любой причине среди женщин в течение 4 лет наблюдения после госпитализации с ОДСН



нению с женщинами (значение медианы у женщин оказалось на 4 года больше). Тенденция к более ранней манифестации ХСН у мужчин прослеживается в целом ряде клинических исследований лекарственных препаратов и в обсервационных исследованиях (SOLVD, FIRST,

MERIT-HF, CIBIS-II) [16], где субанализ по возрасту и полу является стандартной процедурой.

В полученной нами выборке увеличение возраста на каждый год и женский пол оказали статистически значимое влияние на прогноз пациента: четырехлетняя выжи-

ваемость у женщин оказалась на 25% лучше. Аналогичная тенденция была отмечена во Фрамингемском исследовании [11]. В исследовании NHANES смертность в течение 15 лет среди мужчин составила 73,2%, среди женщин – 62,6% [17]. Уровень смертности среди мужчин в четырех когортах исследования ARIC оказался выше (12,3 на 1000 человек/год) по сравнению с данным показателем среди женщин (9,9 на 1000 человек/год) [18]. С другой стороны, имеются данные, в которых исследователи сообщают об одинаковой выживаемости пациентов с симптомами ХСН в ходе четырехлетнего наблюдения [19]. Подобные различия в прогнозе пациентов в исследованиях могут определяться характеристиками изучаемой популяции, способом отбора пациентов, различиями в медикаментозной терапии как на догоспитальном, так и на постгоспитальном этапах.

В настоящее время имеются убедительные данные, что каждая последующая госпитализация с ОДСН ухудшает прогноз жизни пациента: повышает вероятность летального исхода и значительно сокращает время дожития [20]. Прогноз в отношении смерти при повторной госпитализации у женщин оказывается лучше по сравнению с мужчинами (ОР 0,86; 95% ДИ: 0,85–0,86) [21]. В проведенном нами исследовании получена сходная закономерность: наличие второй госпитализации у женщин увеличивало риск смертельного исхода на 50%. Однако такой закономерности не выявлено у мужчин. Вероятнее всего, в исследуемой нами популяции риск летального исхода у мужчин оказался несопоставимым с аналогичным показателем у женщин и значительно превышал его, что в условиях ограниченной выборки не позволило выявить значимых различий. Аналогичным образом малые размеры подгрупп пациентов, имевших более чем две госпитализации за период наблюдения, не позволили нам оценить ОР смертельных исходов и их гендерные различия.

Учитывая наличие стадийности в развитии левожелудочковой СН, формирование клинической картины застойных явлений по большому и малому кругу кровообращения (отеки нижних конечностей, асцит, положение ортопноэ) свидетельствует о более тяжелом поражении миокарда с плохим краткосрочным прогнозом [22, 23]. При наличии данных симптомов отдаленный прогноз пациента глубоко не исследовался, хотя результаты четырехлетнего наблюдения показывают, что прогноз становится в 1,5–3,5 раза хуже, чем у пациента, для которого ведущим симптомом декомпенсации является одышка. Наличие коморбидной патологии также может спровоцировать прогрессирование ХСН с формированием данных симптомов и повлиять на прогноз пациента. Особенности сбора информации в нашем исследовании (ретроспективное и одномоментное) не позволили пол-

ностью учесть роль коморбидной патологии в формировании клинических проявлений ОДСН и оценить ее влияние на прогноз пациента.

В клинической эпидемиологии существует парадоксальная ситуация в отношении ХСН. АГ определяет рост заболеваемости ХСН в популяции. Таким образом, первичная профилактика ХСН заключается в снижении уровня АД до целевых показателей [24, 25]. При уже сформированной ХСН более высокие уровни САД могут быть ассоциированы с лучшим прогнозом пациента только на краткосрочный период наблюдения [26]. Мы продемонстрировали аналогичную закономерность в отношении госпитального прогноза для больных ОДСН [27]: при снижении уровня САД менее 120 мм рт. ст. увеличиваются риски госпитальной летальности. Аналогичная закономерность прослеживается и в отношении отдаленного прогноза. При поступлении в стационар увеличение САД на каждые 10 мм рт. ст. ассоциируется со снижением риска летального исхода на 13–16%, причем эта закономерность отмечается как среди мужчин, так и среди женщин. Следует отметить, что линейная модель в данном случае не совсем точно описывает действительность. Скорее всего, зависимость между уровнем САД и рисками смертельного исхода носит U-образную форму а при высоких значениях САД происходит увеличение риска летального исхода при долгосрочном прогнозе [28]. С этих же позиций следует трактовать тот факт, что наличие АГ в анамнезе и более высокого САД при поступлении у женщин с ОДСН ассоциировано с более хорошим прогнозом в ходе четырехлетнего наблюдения.

В нашем исследовании мы показали, что СД оказывает значимое отрицательное влияние на прогноз у женщин с ОДСН, однако не получены данные по этому показателю в отношении мужчин. Результаты мета-анализа [29] убедительно демонстрируют ухудшение долгосрочного прогноза у пациентов с СД как при ХСН, так и при острой СН, причем в последнем случае влияние СД оказалось менее выраженным (ОР 1,37 и 1,15 соответственно). Результаты анализа гендерных различий влияния СД на прогноз жизни после ОДСН были неоднозначны: в одних исследованиях показано, что наличие СД ухудшает прогноз как у мужчин, так и у женщин [30, 31], в других работах СД оказывал различное влияние на прогноз в зависимости от пола [32]. Различия в результатах могут быть объяснены особенностями формирования выборок, различными стратегиями сахароснижающей терапии, их эффективностью, тяжестью больных и т.д. Для более точного ответа на вопрос о гендерных различиях влияния СД на прогноз пациента с ОДСН необходимы дополнительные исследования со специально разработанным дизайном.



Merck

Конкор®

уменьшает тонус симпатической НС:
снижает АД и ЧСС¹:

Оригинальный
бисопролол¹

Эффективнее дженериков
в снижении ЧСС⁵

272 руб в месяц
(5 мг №50)⁴



Конкор® AM

тройной механизм действия²:
↓ тонуса симпатической НС
↑ периферической вазодилатации
↓ синтеза ренина (воздействие на РААС)

Гибкая линейка²
дозировок Конкор® AM

Фиксированная комбинация²
оригинального бисопролола и амлодипина

РАЗМЕЩЕНИЕ НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

*Симпатическая НС – симпатическая нервная система.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Конкор® П N012963/01; 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Конкор® AM ЛП-001137; 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Конкор® КОР П N013955/01; 4. IMS, retail; 2017; 5. Тарловская Е.И., Чудиновских Т.И. Терапевтическая эффективность и безопасность оригинального и генерического бисопролола у пациентов с ишемической болезнью сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015;14(6):29-35

Конкор® (бисопролол). Регистрационное удостоверение: П N012963/01. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** бета1-адреноблокатор селективный. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И ДОЗИРОВКА:** таблетки покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность, повышенная чувствительность к бисопрололу или к любому из вспомогательных веществ (см. раздел «Состав»), острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии, кардиогенный шок, атриоventрикулярная (АВ) блокада II и III степени, без электрокардиостимулятора, синдром слабости синусового узла, синусоватриальная блокада, выраженная брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин), выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД менее 100 мм рт.ст.), тяжелые формы бронхиальной астмы, выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно, феохромоцитоза (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов), метаболический ацидоз, возраст до 18 лет (недостаточно данных по эффективности и безопасности у данной возрастной группы). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** один раз в сутки с небольшим количеством жидкости, утром до завтрака, во время или после него. Не разжевывать, не растягивать в порошок. Артериальная гипертония и стабильная стенокардия. Режим приема и дозу подбирает врач каждому пациенту индивидуально. Обычно начальная доза составляет 5 мг 1 раз в день. При необходимости дозу можно увеличить до 10 мг 1 раз в сутки. Максимально рекомендованная доза составляет 20 мг 1 раз в день. Хроническая сердечная недостаточность. Рекомендованная начальная доза составляет 1,25 мг 1 раз в день. В зависимости от индивидуальной переносимости дозу следует постепенно повышать до 2,5 мг; 3,75 мг; 5 мг; 7,5 мг и 10 мг 1 раз в день. Максимально рекомендованная доза при лечении ХСН составляет 10 мг препарата Конкор® 1 раз в день. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Со стороны сердечно-сосудистой системы – очень часто: брадикардия (у пациентов с ХСН). Со стороны пищеварительной системы – часто: тошнота, рвота, диарея, запор. Со стороны центральной нервной системы – часто: головноекружение*, головная боль*. * У пациентов с артериальной гипертонией или стенокардией особенно часто данные симптомы появляются в начале курса лечения. Обычно эти явления носят легкий характер и проходят, как правило, в течение 1-2 недель после начала лечения. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Не прерывайте лечение препаратом Конкор® резко и не меняйте рекомендованную дозу без предварительной консультации с врачом, так как это может привести к временному ухудшению деятельности сердца. Лечение не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ИБС. Если прекращение лечения необходимо, то дозу следует снижать постепенно. На начальных этапах лечения препаратом Конкор® пациенты нуждаются в постоянном наблюдении. Препарат следует применять с осторожностью в следующих случаях: тяжелые формы ХОБЛ и нетяжелые формы бронхиальной астмы, сахарный диабет со значительными колебаниями концентрации глюкозы в крови, симптомы выраженного снижения концентрации глюкозы (гипогликемия) такие как тахикардия, сердцебиение или повышенная потливость могут маскироваться, строгая диета, проведение десенсибилизирующей терапии, АВ блокада I степени, стенокардия Принцметала, нарушения периферического артериального кровообращения легкой и умеренной степени (в начале терапии может возникнуть усиление симптомов), псориаз (в т.ч. в анамнезе). Условия хранения: хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** по рецепту. **СРОК ГОДНОСТИ:** 3 года. **Претензии потребителей и информацию о нежелательных явлениях следует направлять по адресу:** ООО «Мерк», 115054 Москва, ул. Валуева, д. 35. Тел.: +7 495 937 33 04; факс: +7 495 937 33 05, e-mail: safety@merck.ru. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.** Данная версия инструкции по медицинскому применению действительна с 05 сентября 2017. Соответствует МД5 Bisoprolol V10.0 2014May23. **Конкор® AM (бисопролол+амлодипин).** Регистрационное удостоверение: ЛП-001137. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** гипотензивное средство комбинированное (бета1-адреноблокатор селективный + блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК)). **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И ДОЗИРОВКА:** таблетки 5 мг + 5 мг; таблетки 5 мг + 10 мг; таблетки 10 мг + 5 мг; таблетки 10 мг + 10 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Артериальная гипертония: замещение терапии монокомпонентными препаратами амлодипина и бисопролола в тех же дозах. **Противопоказания:** по амлодипину: тяжелая артериальная гипертония; шок (в т.ч. кардиогенный), нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала), гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда, обструкция выходящего отдела левого желудочка (например, клиновидный аортальный стеноз). По бисопрололу: острая сердечная недостаточность или хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии; кардиогенный шок; атриоventрикулярная (АВ) блокада II и III степени, без электрокардиостимулятора; синдром слабости синусового узла (СССУ); синоатриальная блокада; выраженная брадикардия (ЧСС менее 60 ударов/мин); симптоматическая артериальная гипотензия; тяжелые формы бронхиальной астмы; выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно; феохромоцитоза (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов); метаболический ацидоз. По комбинации амлодипин + бисопролол: повышенная чувствительность к амлодипину, другим производным дигидропиридина, бисопрололу и/или любому из вспомогательных веществ; детский возраст до 18 лет (эффективности и безопасности не установлено). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Принимать утром, независимо от приема пищи, не разжевывая. Продолжительность лечения. Долговременная терапия. Рекомендованная начальная доза составляет 10 мг. Нарушение функции печени. У пациентов с нарушением функции печени выведение амлодипина может быть замедлено. Для пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени максимальная суточная доза бисопролола составляет 10 мг. Нарушение функции почек. Пациентам с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести коррекция режима дозирования, как правило, не требуется. Амлодипин не выводится с помощью диализа. Пациентам, нуждающимся в диализе, следует назначать амлодипин с особой осторожностью. Для пациентов с выраженными нарушениями функции почек (клиренс креатинина (КК) менее 20 мл/мин) максимальная суточная доза бисопролола составляет 10 мг. Пожилые пациенты. Пожилым пациентам могут назначаться обычные дозы препарата. Осторожность требуется только при увеличении дозы. Дети. Препарат не рекомендован к применению у детей в возрасте до 18 лет ввиду отсутствия данных по эффективности и безопасности. Рекомендованная суточная доза – 1 таблетка определенной дозировки в день. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** По амлодипину: Нарушения со стороны нервной системы – часто: сонливость, головокружение, головная боль (особенно в начале лечения); нарушения со стороны органа зрения – часто: нарушение зрения (в т.ч. диплопия); нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта – часто: тошнота, боль в животе, диспепсия, изменение режима дефекации (в т.ч. запор или диарея); нарушения со стороны сердца – часто: ощущение сердцебиения; нарушения со стороны сосудов – часто: «приливы»; нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения – часто: одышка; общие расстройства и нарушения в месте введения – очень часто: периферические отеки; нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани – часто: отеки лодыжек, судороги мышц. По бисопрололу: нарушения со стороны нервной системы – часто: головная боль*, головноекружение*, нарушения со стороны сосудов – часто: ощущение холода или онемения в конечностях; нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта – часто: тошнота, рвота, диарея, запор; общие расстройства и нарушения в месте введения – часто: повышенная утомляемость*. ** Особенно часто данные симптомы появляются в начале курса лечения. Обычно эти явления носят легкий характер и проходят, как правило, в течение 1-2 недель после начала лечения. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Не прерывайте лечение препаратом Конкор® AM резко и не меняйте рекомендованную дозу без предварительной консультации с врачом, так как это может привести к временному ухудшению деятельности сердца. Лечение не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ИБС. Если прекращение лечения необходимо, то дозу следует снижать постепенно. По амлодипину: В период приема препарата необходимо контролировать массу тела и потребление натрия, назначенную соотношением диеты. У пациентов с сердечной недостаточностью III-IV стадии по классификации NYHA неинфекционного генеза амлодипин повышает риск возникновения отека легких, что не связано с усугублением симптомов течения ХСН. У пациентов с сердечной недостаточностью блокаторы кальциевых каналов, включая амлодипин, следует применять с осторожностью, поскольку они могут увеличить риск сердечно-сосудистых осложнений и летальных случаев у этих пациентов. У пациентов с нарушением функции печени период полувыведения амлодипина и показатели АУС могут быть увеличены, рекомендации по дозированию препарата не установлены. Поэтому применение амлодипина следует начинать с нижней границы диапазона терапевтических доз, и соблюдать осторожность, как в начале лечения, так и при повышении дозы. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени может возникнуть необходимость в постепенном подборе дозы и тщательном мониторинге состояния пациента. Пациентам с почечной недостаточностью амлодипин назначают в обычных дозах, так как изменения его концентрации в плазме не коррелируются со степенью почечной недостаточности, и амлодипин не диализуется. У пациентов пожилого возраста может увеличиваться Т½ и снижаться клиренс амлодипина. По бисопрололу: Внезапная отмена бисопролола может привести к временному ухудшению деятельности сердца. Бисопролол должен назначаться с особой осторожностью пациентам с артериальной гипертонией и/или стенокардией в сочетании с сердечной недостаточностью. У пациентов с феохромоцитомой бисопролол должен назначаться только после блокады альфа-адренорецепторов (на фоне применения а-адреноблокаторов). Пациенты с псориазом или псориазом в анамнезе бисопролол должен назначаться только после тщательной оценки ожидаемой пользы и риска. У пациентов, подверженных риску общей анестезии, блокада бета1-адренорецепторов снижает частоту возникновения аритмии и ишемии миокарда во время проведения анестезии и интубации, а также в послеоперационный период. Рекомендуют сохранять блокаду бета1-адренорецепторов периоперационно. Перед проведением общей анестезии анестезиолог должен быть информирован о приеме пациентом бета-адреноблокаторов из-за риска взаимодействия с другими препаратами, что может привести к брадикардии, подавлению рефлекторной тахикардии и снижению рефлекса для компенсации потери крови. Если необходимо отменить бета-адреноблокатор перед хирургическим вмешательством, это должно быть выполнено постепенно и завершено примерно за 48 часов до анестезии. При бронхиальной астме или ХОБЛ показано одновременное применение бронходилатирующих средств. У пациентов с бронхиальной астмой возможно увеличение сопротивления дыхательных путей, что требует более высокой дозы бета2-адреностимуляторов. У пациентов с ХОБЛ применение бисопролола следует начинать с наименьшей возможной дозы, а пациентов тщательно наблюдать на появление новых симптомов (например, одышки, непереносимости физической нагрузки, кашля). Условия хранения: Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить препарат в недоступном для детей месте! **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** по рецепту. **СРОК ГОДНОСТИ:** 3 года. **Претензии потребителей и информацию о нежелательных явлениях следует направлять по адресу:** ООО «Мерк», 115054 Москва, ул. Валуева, д. 35. Тел.: +7 495 937 33 04; факс: +7 495 937 33 05, e-mail: safety@merck.ru. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.** Данная версия инструкции по медицинскому применению действительна с 29 декабря 2016. Соответствует CCDS Bisoprolol+Amlopidine V5.0 2015Oct12

В эпоху реперфузионной терапии и кардиохирургических вмешательств прогноз пациента после перенесенного ИМ может отличаться от того, каким он был на более ранних этапах [33]. В созданной нами выборке стентирование или аорто-коронарное шунтирование в анамнезе отмечалось лишь у пяти пациентов (0,7%), что не позволяет сравнивать результаты современных зарубежных исследований в отношении прогноза жизни пациентов с ОДСН с нашими данными. Более ранние исследования показывают, что риск смерти после перенесенного ИМ среди больных ХСН оказался выше у женщин (ОР 1,4; 95% ДИ: 1,10–1,80; $p < 0,01$) [34]. В регистре SPRINT отмечается аналогичная тенденция: за 12-летний период наблюдения среди женщин риск смертельного исхода был выше по сравнению с мужчинами (кумулятивный показатель смертности составил 67 и 52% соответственно, $p < 0,001$) [35]. Полученные нами результаты оказались аналогичными.

В исследовании ЭПОХА-Д-ХСН наличие пневмонии при ОДСН значимо ухудшало прогноз жизни как у мужчин, так и у женщин [36]. ХСН может рассматриваться, как самостоятельный ФР развития пневмонии и ухудшения прогноза пациента, при этом риски смертельного исхода сохраняются повышенными в течение года после

перенесенной пневмонии [37, 38]. Представленный анализ исследований Restrepo M.I. с соавт. (2014) показал, что мужской пол является ФР в отношении ухудшения долгосрочного прогноза после перенесенной пневмонии [39]. На сегодня нет достаточного количества данных, которые позволили бы оценить гендерные различия долгосрочного прогноза комбинации ОДСН и пневмонии.

Заключение

В течение четырехлетнего наблюдения худший прогноз в отношении смертельного исхода у пациентов с ОДСН был ассоциирован с мужским полом.

Формирование застойных явлений прогрессивно ухудшает прогноз жизни: при наличии отеков нижних конечностей прогноз жизни значимо хуже для мужчин, тогда как формирование асцита или анасарки ассоциировано с более плохим прогнозом у женщин.

Существует положительная взаимосвязь между уровнем САД и выживаемостью мужчин и женщин при четырехлетнем наблюдении.

Наличие в анамнезе СД у женщин, ИМ и внебольничной пневмонии у мужчин и женщин приводит к ухудшению долгосрочного прогноза.

Конфликт интересов не заявляется.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58 (S6):8–164. [Russian: Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(S6):8–164]. DOI: 10.18087/cardio.2475
2. Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Badin Yu.V., Galyavich A.S. et al. Prevalence of chronic heart failure in European part of Russian Federation – Data of AGE-CHF (Part II). *Russian Heart Failure Journal*. 2006;7 (3):112–5. [Russian: Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Бадин Ю.В., Галевич А.С. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА – ХСН. Журнал Сердечная Недостаточность. 2006;7(3):112–5.]
3. Deschepper CF, Llamas B. Hypertensive Cardiac Remodeling in Males and Females: From the Bench to the Bedside. *Hypertension*. 2007;49 (3):401–7. DOI: 10.1161/01.HYP.0000256279.49882.d8
4. Piro M, Della Bona R, Abbate A, Biasucci LM, Crea F. Sex-Related Differences in Myocardial Remodeling. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55 (11):1057–65. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.09.065
5. Tamura T, Said S, Gerdes AM. Gender-Related Differences in Myocyte Remodeling in Progression to Heart Failure. *Hypertension*. 1999;33(2):676–80. DOI: 10.1161/01.HYP.33.2.676
6. Maric-Bilkan C, Manigrasso MB. Sex Differences in Hypertension: Contribution of the Renin – Angiotensin System. *Gender Medicine*. 2012;9(4):287–91. DOI: 10.1016/j.genm.2012.06.005
7. Loyer X, Oliviero P, Damy T, Robidel E, Marotte F, Heymes C et al. Effects of sex differences on constitutive nitric oxide synthase expression and activity in response to pressure overload in rats. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2007;293(5):H2650–8. DOI: 10.1152/ajpheart.00883.2007
8. Kanashiro-Takeuchi RM, Heidecker B, Lamirault G, Dharamsi JW, Hare JM. Sex-Specific Impact of Aldosterone Receptor Antagonism on Ventricular Remodeling and Gene Expression after Myocardial Infarction. *Clinical and Translational Science*. 2009;2(2):134–42. DOI: 10.1111/j.1752-8062.2009.00094.x
9. Regitz-Zagrosek V, Seeland U. Sex and gender differences in myocardial hypertrophy and heart failure. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2011;161(5–6):109–16. DOI: 10.1007/s10354-011-0892-8
10. Scantlebury DC, Borlaug BA. Why are women more likely than men to develop heart failure with preserved ejection fraction? *Current Opinion in Cardiology*. 2011;26(6):562–8. DOI: 10.1097/HCO.0b013e32834b7faf
11. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation*. 1993;88(1):107–15. DOI: 10.1161/01.CIR.88.1.107
12. Polyakov D.S., Fomin I.V., Shkarin V.V., Gurvich E.V., Kraiem N. EPOCHА-D-CHF: gender differences in prognosis for acute decompensated heart failure in real clinical practice (part 1). Women's health problems. 2017;12 (2):11–21. [Russian: Поляков Д.С., Фомин И.В., Шкарин В.В., Гурвич Е.В., Краием Н. ЭПОХА-Д-ХСН: гендерные особенности прогноза при острой декомпенсации ХСН в реальной клинической практике (часть 1). Проблемы женского здоровья. 2017;12(2):11–21]
13. R Core Team (2018). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. [Internet] 2018. Available at: <https://www.r-project.org/>

14. Arutyunov A. G., Dragunov D. O., Arutyunov G. P., Rylova A. K., Pashkevich D. D., Viter K. V. et al. First open study of syndrome of acute decompensation of heart failure and concomitant diseases in Russian Federation: independent registry ORAKUL. *Kardiologia*. 2015;55 (5):12–21. [Russian: Арутюнов А. Г., Драгунов Д. О., Арутюнов Г. П., Рылова А. К., Пашкевич Д. Д., Витер К. В. И др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. *Кардиология*. 2015;55(5):12–21]. DOI: 10.18565/cardio.2015.5.12–21
15. Farmakis D, Parissis J, Lekakis J, Filippatos G. Acute Heart Failure: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2015;68(3):245–8. DOI: 10.1016/j.rec.2014.11.004
16. Jessup M, Piña IL. Is it important to examine gender differences in the epidemiology and outcome of severe heart failure? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2004;127(5):1247–52. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2003.09.032
17. Schocken DD, Arrieta MI, Leaverton PE, Ross EA. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992;20(2):301–6. DOI: 10.1016/0735-1097(92)90094-4
18. Chang PP, Chambless LE, Shahar E, Bertoni AG, Russell SD, Ni H et al. Incidence and Survival of Hospitalized Acute Decompensated Heart Failure in Four US Communities (from the Atherosclerosis Risk in Communities Study). *The American Journal of Cardiology*. 2014;113(3):504–10. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.10.032
19. Sakata Y, Miyata S, Nochioka K, Miura M, Takada T, Tadaki S et al. Gender differences in clinical characteristics, treatment and long-term outcome in patients with stage C/D heart failure in Japan. Report from the CHART-2 study. *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society*. 2014;78(2):428–35. PMID: 24317114
20. Gheorghiade M, De Luca L, Fonarow GC, Filippatos G, Metra M, Francis GS. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *The American Journal of Cardiology*. 2005;96(6A):11G–17G. PMID: 16196154
21. Dreyer RP, Dharmarajan K, Hsieh AF, Welsh J, Qin L, Krumholz HM. Sex Differences in Trajectories of Risk After Rehospitalization for Heart Failure, Acute Myocardial Infarction, or Pneumonia. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2017;10(5):165–71. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003271
22. Terhoch CB, Moreira HF, Ayub-Ferreira SM, Conceição-Souza GE, Salemi VMC, Chizzola PR et al. Clinical findings and prognosis of patients hospitalized for acute decompensated heart failure: Analysis of the influence of Chagas etiology and ventricular function. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2018;12(2):e0006207. DOI: 10.1371/journal.pntd.0006207
23. Follath F, Yilmaz MB, Delgado JF, Parissis JT, Porcher R, Gayat E et al. Clinical presentation, management and outcomes in the Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment (ALARM-HF). *Intensive Care Medicine*. 2011;37(4):619–26. DOI: 10.1007/s00134-010-2113-0
24. Britton KA, Gaziano JM, Djoussé L. Normal systolic blood pressure and risk of heart failure in US male physicians. *European Journal of Heart Failure*. 2009;11 (12):1129–34. DOI: 10.1093/eurjhf/hfp141
25. Levy D. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1996;275 (20):1557–62. DOI: 10.1001/jama.275.20.1557
26. Tsimploulis A, Lam PH, Arundel C, Singh SN, Morgan CJ, Faselis C et al. Systolic Blood Pressure and Outcomes in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiology*. 2018;3(4):288. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.5365
27. Polyakov D. S., Fomin I. V., Badin Yu. V., Vaisberg A. R., Valikulova F. Yu., Shechrbina E. V. et al. Effects of systolic and diastolic blood pressure and its changes between successive hospitalizations on prognosis for patients with acute decompensated CHF. *Russian Heart Failure Journal*. 2017;18 (3):178–84. [Russian: Поляков Д. С., Фомин И. В., Бадин Ю. В., Вайсберг А. Р., Валикулова Ф. Ю., Щербинина Е. В. и др. Влияние уровня систолического и диастолического артериального давления и его динамики между последовательными госпитализациями на прогноз пациента с ХСН при острой декомпенсации. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2017;18(3):178–84]. DOI: 10.18087/rhfj.2017.3.2357
28. Georgiopoulos VV, Kalogeropoulos AP, Butler J. Dilemmas of Blood Pressure Management for Heart Failure Prevention. *Circulation: Heart Failure*. 2011;4(4):528–33. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.961441
29. Dauriz M, Mantovani A, Bonapace S, Verlato G, Zoppini G, Bonora E et al. Prognostic Impact of Diabetes on Long-term Survival Outcomes in Patients with Heart Failure: A Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2017;40(11):1597–605. DOI: 10.2337/dc17-0697
30. Gustafsson I, Brendorp B, Seibæk M, Burchardt H, Hildebrandt P, Køber L et al. Influence of diabetes and diabetes-gender interaction on the risk of death in patients hospitalized with congestive heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(5):771–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.11.024
31. Ahmed A, Aban IB, Vaccaro V, Lloyd-Jones DM, Goff DC, Zhao J et al. A propensity-matched study of the effect of diabetes on the natural history of heart failure: variations by sex and age. *Heart*. 2006;93(12):1584–90. DOI: 10.1136/hrt.2006.113522
32. Scrutinio D, Guida P, Passantino A, Lagioia R, Raimondo R, Venezia M et al. Female gender and mortality risk in decompensated heart failure. *European Journal of Internal Medicine*. 2018;51:34–40. DOI: 10.1016/j.ejim.2018.01.011
33. Hage F, Hage A, Haddad H, Kiai B. Update on revascularization in patients with heart failure and coronary artery disease: Current Opinion in Cardiology. 2018;33(2):232–6. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000483
34. Karlson BW, Herlitz J, Hartford M. Prognosis in myocardial infarction in relation to gender. *American Heart Journal*. 1994;128 (3):477–83. DOI: 10.1016/0002-8703(94)90620-3
35. Benderly M, Behar S, Reicher-Reiss H, Boyko V, Goldbourt U. Long-term prognosis of women after myocardial infarction. *SPRINT Study Group. Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial. American Journal of Epidemiology*. 1997;146(2):153–60. PMID: 9230777
36. Polyakov D. S., Fomin I. V., Vaisberg A. R., Valikulova F. Yu., Ivanchenko E. Yu., Kraiem N. Predictors of community-acquired pneumonia in patients with acute decompensated heart failure: the results of the analysis of the hospital sample ЕРОНА-D-CHF. *Therapeutic Archive*. 2018;90 (4):35–41. [Russian: Поляков Д. С., Фомин И. В., Вайсберг А. Р., Валикулова Ф. Ю., Иванченко Е. Ю., Краием Н. Предикторы внегоспитальной пневмонии у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности: анализ госпитальной выборки ЭПОХА-D-ХСН. *Терапевтический архив*. 2018;90(4):35–41]. DOI: 10.26442/terarkh201890435-41
37. Thomsen RW, Kasatpibal N, Riis A, Nørgaard M, Sørensen HT. The Impact of Pre-existing Heart Failure on Pneumonia Prognosis: Population-based Cohort Study. *Journal of General Internal Medicine*. 2008;23(9):1407–13. DOI: 10.1007/s11606-008-0672-3
38. Arutyunov A. G., Rylova A. K., Arutyunov G. P. Pneumonia in hospitalized patients with circulatory decompensation (Pavlov Hospital Registry). *Russian Heart Failure Journal*. 2014;15 (3):146–59. [Russian: Арутюнов А. Г., Рылова А. К., Арутюнов Г. П. Пневмония у госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (Регистр Павловской больницы). *Журнал Сердечная недостаточность*. 2014;15(3):146–59]
39. Restrepo MI, Faverio P, Anzueto A. Long-term prognosis in community-acquired pneumonia: Current Opinion in Infectious Diseases. 2013;26 (2):151–8. DOI: 10.1097/QCO.0b013e32835ebc6d

Статья поступила 16.10.18 (Received 16.10.18)

Ребенкова М. С.^{1,2}, Гомбожапова А. Э.^{1,2}, Роговская Ю. В.^{1,2},
Рябов В. В.^{1,2,3}, Кжышковска Ю. Г.^{2,4}, Ким Б. Е.², Прохорова Ю. А.³

¹ – ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»,

НИИ кардиологии, 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111а,

² – ФГАОУ высшего образования «Национальный исследовательский

Томский государственный университет», 634050, Томск, пр. Ленина, д. 36,

³ – ГБОУ ВПО «СибГМУ» МЗ РФ, 634050, Томск, Московский тракт, д. 2,

⁴ – «Гейдельбергский университет им. Рупрехта и Карла», 68167, Германия, Мангейм, ул. Теодор-Кутцер-Уфер 1, д. 3

Динамика CD68+ и stabilin-1+ макрофагальной инфильтрации в головном мозге у пациентов с инфарктом миокарда

Ключевые слова: макрофаги, инфаркт миокарда, микроглия, stabilin-1, CD68

Ссылка для цитирования: Ребенкова М. С., Гомбожапова А. Э., Роговская Ю. В., Рябов В. В., Кжышковска Ю. Г., Ким Б. Е., Прохорова Ю. А. Динамика CD68+ и stabilin-1+ макрофагальной инфильтрации в головном мозге у пациентов с инфарктом миокарда. Кардиология. 2019;59(4S):44–50

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучение временной динамики макрофагальной инфильтрации (CD68+ и stabilin-1+) в головном мозге пациентов, умерших от ИМ 1 типа. **Материалы и методы.** В исследование включен 31 пациент с фатальным ИМ 1 типа. Контрольную группу составили 10 человек в возрасте от 18 до 40 лет, погибших от травм, несовместимых с жизнью. Сформированы 2 группы пациентов: группа 1 (n=19) – умершие в течение первых 3-х суток, группа 2 (n=12) – умершие на 4–28-е сутки ИМ. Макрофагальную инфильтрацию в срезах головного мозга оценивали с помощью иммуногистохимического исследования. Для иммунофенотипирования макрофагов использовали антитела к общему маркеру макрофагов CD68 и маркеру M2 макрофагов stabilin-1. **Результаты.** Количество CD68+ макрофагов в головном мозге в группе 1 было значительно выше, чем в группе контроля. В группе 2 интенсивность инфильтрации CD68+ клетками была ниже, чем в группе 1, но выше, чем в группе контроля. В головном мозге здоровых людей и пациентов, умерших от ИМ, присутствовали в небольшом количестве stabilin-1+ макрофаги. Статистически значимых различий между исследованными группами не выявлено. Корреляционный анализ показал наличие прямой связи между количеством CD68+ макрофагов в инфарктной, пери- и неинфарктной зонах миокарда и в головном мозге у пациентов с ИМ. Корреляций между количеством CD68+, stabilin-1+ клеток и наличием СД, перенесенных ранее инсультов и инфарктов, предшествующей инфаркту стенокардии не выявлено. **Заключение.** Количество CD68+ макрофагов в головном мозге значительно увеличивалось в течение первых трех суток ИМ. Количество stabilin-1+ M2 макрофагов в головном мозге значимо не изменялось и не отличалось от контрольных значений. Выявлена связь между количеством CD68+ макрофагов в головном мозге и миокарде.

Rebenkova M. S.^{1,2}, Gombozhapova A. E.^{1,2}, Rogovskaya Yu. V.^{1,2},
Ryabov V. V.^{1,2,3}, Kzhyshkowska Yu. G.^{2,4}, Kim B. E.², Prohorova Yu. A.³

¹ – Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Science,

Cardiology Research Institute, Kievskaya 111a, Tomsk 634012,

² – National Research Tomsk State University, 36 Lenin Avenue, Tomsk 634050,

³ – Siberian State Medical University, Moskovsky Trakt 2, Tomsk 634050,

⁴ – University of Heidelberg, Mannheim, Theodor-Kutzer-Ufer 1, 3, Germany 68167

DYNAMICS OF BRAIN CD68+ AND STABILIN-1+ MACROPHAGE INFILTRATION IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

Keywords: macrophages, myocardial infarction, microglia, stabilin-1, CD68

For citation: Rebenkova M. S., Gombozhapova A. E., Rogovskaya Yu. V., Ryabov V. V., Kzhyshkowska Yu. G., Kim B. E., Prohorova Yu. A. Dynamics of brain CD68+ and stabilin-1+ macrophage infiltration in patients with myocardial infarction. Kardiologiya. 2019;59(4S):44–50

SUMMARY

The aim of the study was to evaluate the temporal dynamics of brain CD68+ and stabilin-1+ macrophage infiltration in patients with fatal myocardial infarction (MI) type 1. **Materials and Methods.** The study included 31 patients with fatal MI type I. The control group comprised 10 patients of 18–40 age group who died from injuries incompatible with life. Patients with MI were divided into two groups. Group 1 comprised patients who died during the first 72 hours of MI; group 2 comprised patients who died on days 4–28. Macrophage infiltration in the brain was assessed by immunohistochemical analysis. We used CD68 as a marker for the cells of the macrophage lineage and stabilin-1 as

an M2-like macrophage biomarker. *Results.* In group 1 the number of brain CD68+ macrophages was significantly higher than in the control group. In group 2 the intensity of brain CD68+ cells infiltration was lower than in group 1 and higher than in the control group. There was a small amount of stabilin-1+ macrophages in the brain of healthy people, as well as of patients who died from MI. There were no significant differences in the number of stabilin-1+ cells between group 1 and group 2. Correlation analysis revealed the presence of positive correlation between the number of CD68+ macrophages in the infarct, peri-infarct, and non-infarct areas of the myocardium and the number of CD68+ macrophages in the brain in patients with MI. There were not correlations between the number of CD68+ and stabilin-1+ cells and the presence of diabetes mellitus, history of stroke, history of MI, and pre-infarction angina. *Conclusion.* The number of brain CD68+ macrophages significantly increased during the first three days of MI. The number of brain stabilin-1+ macrophages did not increase and did not differ from the control values. We observed a positive correlation between the number of CD68+ macrophages in the brain and myocardium.

Information about the corresponding author:

Rebenkova M.S., e-mail: mariambf@mail.ru

Введение

Последние исследования показывают значительный вклад нейровоспаления в развитие психических и нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, Паркинсона, деменции и многих других [1–6]. При тяжелых соматических заболеваниях нередко развиваются различные психические расстройства: астенические, неврозоподобные состояния, депрессии, психозы. Существует большое количество клинических исследований частоты соматогенного делирия в послеоперационном периоде, при инсульте, а также в остром периоде ИМ [7–12]. Среди больных ИБС в 2 раза чаще, чем в общей популяции, встречаются депрессивные расстройства, наличие которых негативно влияет на прогноз [13]. Психоэмоциональные расстройства диагностируют у 30–80% больных ИМ [14]. Одним из значимых факторов, влияющих на частоту летальных исходов, является развитие соматогенного делирия в раннем постинфарктном периоде [14, 15]. Однако патогенез развития данного осложнения [16], как и других психических расстройств, ассоциированных с соматическими заболеваниями, до сих пор не изучен. Существует гипотеза, что наличие нейровоспаления у больных СН увеличивает риск развития болезни Альцгеймера [17]. Наша концепция заключается в том, что нейровоспаление является одним из наиболее значимых патогенетических механизмов развития психических расстройств при соматических заболеваниях. В данной работе была предпринята попытка установить наличие и закономерности развития нейровоспаления на модели ИМ.

Основным звеном нейровоспалительных реакций является микроглия, представляющая собой резидентные макрофаги [18–20]. В физиологических условиях микроглия находится в функционально покоящемся состоянии (M0), выполняя функцию поддержания гомеостаза и фагоцитоза апоптотических клеток [21]. Активация микроглии в зависимости от микроокружения приводит к появлению провоспалительных M1 либо противовоспалительных M2 макрофагов [22]. Соотношение классически (M1) и альтернативно (M2) активированных микроглиальных клеток влияет на прогрессирование заболеваний центральной нервной системы. Классическая активация микроглии (M1) приводит к развитию нейровоспалительного ответа и опосредует

неблагоприятные влияния на нейроны, тогда как альтернативная активация (M2) играет решающую роль в защите и репарации тканей [23]. Кроме того, микроглия может приобретать промежуточные фенотипы, характеризующиеся экспрессией различных M1 и M2 маркеров [24], что указывает на способность микроглиальных клеток трансформироваться при помощи цитокинов и других биологически активных веществ.

Поляризация микроглии в M1 (провоспалительный/классически активированный/нейротоксический) фенотип осуществляется при воздействии интерлейкинов (ИЛ) IL-1 β , IL-17A, интерферона γ , фактора некроза опухоли- α (TNF- α), липополисахаридов (LPS) и толл-подобных рецепторов 4 (TLR-4). Глюкокортикоиды, IL-4, IL-10, IL-13, IL-25, трансформирующий ростовой фактор β (TGF- β), макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF) и костный морфогенетический белок 7 (BMP-7) приводят к поляризации микроглии в M2 (противовоспалительный/альтернативно активированный) фенотип, характеризующийся выделением противовоспалительных цитокинов и факторов роста, защищающих нейроны от повреждения [23, 25–27].

Одним из наиболее интересных и активно изучаемых в последнее время маркеров M2 фенотипа является stabilin-1. Сканенджер-рецептор stabilin-1 представляет собой трансмембранный белок с небольшим цитоплазматическим доменом на C-конце, единым трансмембранным доменом и большой внеклеточной частью. Stabilin-1 рецептор участвует в захвате цитокинов, ростовых факторов, модифицированных липопротеидов, фагоцитозе апоптотических телец, компонентов экстрацеллюлярного матрикса без индуцирования провоспалительных реакций [28, 29]. В ряде работ было показано, что stabilin-1 обладает противовоспалительной активностью и препятствует развитию фиброза при хроническом воспалении [29, 30]. Литературные данные свидетельствуют о том, что stabilin-1-позитивные макрофаги играют неоднозначную роль в патогенезе и прогрессировании различных заболеваний. Однако исследования роли stabilin-1 в развитии нейровоспаления единичны.

Цель настоящей работы – изучить временную динамику макрофагальной инфильтрации (CD68+ и stabilin-1+) в головном мозге пациентов, умерших от ИМ 1 типа.

Материалы и методы

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Патологоанатомическое вскрытие проводилось в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации №354н от 6 июня 2013 года. В настоящей работе подписание информированного согласия пациента не представлялось возможным, что не исключает возможности проведения исследования согласно Хельсинкской декларации («информированное согласие», пункт 32).

Материалом для настоящей работы послужили фрагменты головного мозга из подкорковых ядер, взятые во время аутопсии пациентов (n=31), умерших от ИМ 1 типа и фрагменты головного мозга здоровых людей, умерших от несовместимой с жизнью травмы.

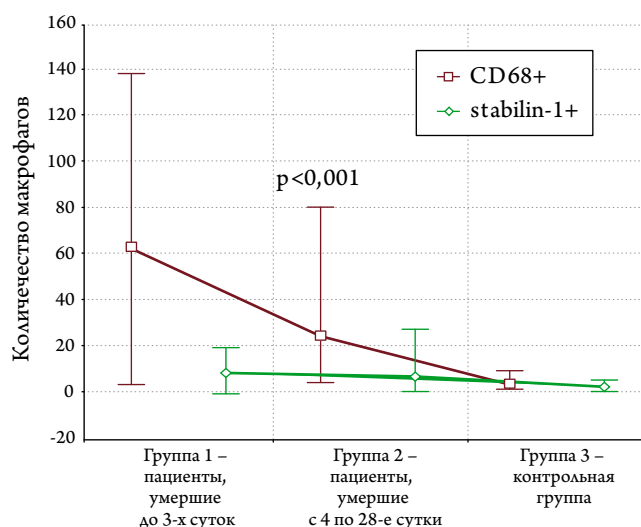
Критериями исключения являлись наличие диагностированных при жизни нейродегенеративных (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз) и психических (шизофрения, эпилепсия, депрессия и др.) заболеваний, а также диагностированных при жизни или во время патологоанатомического исследования инфекционных болезней и осложнений, онкологических заболеваний, клапанных пороков, требующих хирургического лечения, инсультов, давность которых менее 6 месяцев, смерть, которая не была обусловлена ИМ 1 типа.

Аутопсия умерших от ИМ 1 типа и от несовместимой с жизнью травмы проводилась в течение 24 часов после смерти, материал фиксировался в 10% забуференном формалине в течение суток, после чего следовала стандартная гистологическая проводка и заливка в парафин в аппарате Thermo Scientific Excelsior ES. Материал хранился в архиве от 1 года до 5 лет в виде парафиновых блоков. Парафиновые срезы мозга изготовлены при помощи ротационного микротомы Thermo Scientific HM355S, нанесены на стекла с L-полилизинным покрытием.

Макрофагальную инфильтрацию оценивали с помощью иммуногистохимического исследования. Для иммунофенотипирования макрофагов были использованы мышинные моноклональные антитела к общему маркеру макрофагов CD68 (Cell Marque, 168M-95) и кроличьи поликлональные антитела к маркеру M2 макрофагов stabilin-1 (некоммерческие антитела). Для визуализации исследованных маркеров применялась система HRP-DAB. Иммуногистохимическое окрашивание проводилось по стандартному протоколу. Подсчет CD68+ и stabilin-1+ макрофагов в головном мозге и контрольных образцах производился при оптическом увеличении $\times 400$ в 20 случайных полях зрения на микроскопе Axio Imager M2, Zeiss в светлом поле.

В зависимости от временных особенностей клинического течения ИМ, развития иммунного ответа сформировано две группы. В первую группу вошли пациенты, умершие в течение первых 3-х суток от начала заболевания (n=19).

Рисунок 1. Количество CD68+ и stabilin-1 макрофагов в головном мозге в 20 полях зрения при 400-кратном увеличении в разные сроки инфаркта миокарда



Медиана; Whisker: минимальное и максимальное значение выборки.

Таблица 1. Краткие клинико-анамнестические характеристики пациентов, включенных в исследование

Параметры	Все пациенты	Группа 1	Группа 2
Все пациенты	31	19 (61%)	12 (39%)
Возраст, лет	73±10	72±10	74±10
Мужской пол	13 (42%)	7 (37%)	6 (50%)
Факторы риска ИБС			
Сахарный диабет	8 (26%)	4 (21%)	4 (33%)
Гипертоническая болезнь	29 (94%)	18 (95%)	11 (92%)
Анамнез			
ОНМК	5 (16%)	3 (16%)	2 (17%)
Перенесенный ИМ	17 (55%)	8 (42%)	9 (75%)
ХСН	6 (19%)	2 (11%)	4 (33%)
Предшествующая ИМ стенокардия	15 (48%)	7 (37%)	8 (67%)
Локализация ИМ			
Передний ИМ	10 (32%)	9 (47%)	1 (8%)
Задний ИМ	9 (29%)	4 (21%)	5 (42%)
Циркулярный ИМ	12 (39%)	6 (31%)	6 (50%)
Осложнения ИМ			
ОСН при поступлении	22 (71%)	15 (79%)	7 (58%)
Острая аневризма ЛЖ	10 (32%)	5 (26%)	5 (42%)
Психоз	5 (16%)	1 (5%)	4 (33%)
Причина смерти			
Истинный кардиогенный шок	25 (87%)	14 (74%)	11 (92%)
Разрыв миокарда	4 (13%)	4 (21%)	0
Аритмический шок (ФЖ)	2 (6%)	1 (5%)	1 (8%)

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ОСН – острая СН, ФЖ – фибрилляция желудочков. Данные представлены в количественном и процентном выражении или в виде $M \pm SD$.

Как известно, в первые трое суток от начала ИМ происходит активация провоспалительных моноцитов/макрофагов. Также в первые трое суток в инфарктированном миокарде регистрируются ишемическое повреждение и некроз мышечных волокон, а клиническая картина заболевания характеризуется выраженными нарушениями гемодинамики. Начиная с 4-х суток активизируются противовоспалительные моноциты/макрофаги, происходит активная резорбция некротических масс макрофагами, которые в дальнейшем принимают активное участие в формировании грануляционной ткани, поэтому во вторую группу вошли пациенты, умершие на 4–28-е сутки ($n=12$). В качестве контроля (группа 3) использованы фрагменты головного мозга здоровых людей 18–40 лет, умерших от несовместимой с жизнью травмы ($n=10$).

Обработка данных проводилась с использованием пакета программ «Statistica 10.0». Применялись методы описательной статистики: выборка не соответствует нормальному распределению. Сравнение между группами проводилось при помощи теста Краскела-Уоллиса и медианного теста [данные представлены в виде медианы (Q_{25} ; Q_{75})], корреляционный анализ по Спирмену. Обсуждались результаты с достоверностью различий при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст пациентов составил 73 ± 10 года. Причиной смерти большинства пациентов являлся истинный кардиогенный шок.

Краткие клиничко-анамнестические характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Иммуногистохимическое исследование показало, что в головном мозге здоровых людей (группа 3) присутствовали как CD68+ [4,00 (2,0; 6,0)], так и stabilin 1+ [3,0 (1,0; 5,0)] макрофаги, при этом количество CD68+ и stabilin-1+ макрофагов было небольшим и практически одинаковым (рис. 1).

У пациентов, умерших в течение первых 3-х суток ИМ (группа 1), количество CD68+ макрофагов в головном мозге по сравнению со значениями в контрольной группе было выше [63,0 (20,0; 90,0) и 4,00 (2,0; 6,0)] более чем в 15 раз. При этом количество stabilin 1+ макрофагов значимо не различалось [9,0 (5,0; 12,0) и 3,0 (1,0; 5,0)] (рис. 2).

У пациентов, умерших на 4–28-е сутки ИМ (группа 2), интенсивность инфильтрации ткани головного мозга CD68+ макрофагами была ниже [25,0 (14,0; 42,5)], чем в группе 1. Однако их количество было большим, чем в группе контроля. Количество stabilin-1+ макрофагов [7,50 (4,0; 15,5)] не отличалось от показателей группы контроля.

Ранее нами изучалась экспрессия маркера stabilin-1 в миокарде человека в инфарктной, пери- и неинфарктной зонах на разных сроках ИМ. Полученные данные опубликованы в статье «Cardiac CD68+ and stabilin-1+ macrophages in wound healing following myocardial infarction: From



Для тех, кто любит жизнь всем сердцем!

Эспиро снижает смертность у пациентов с сердечной недостаточностью и перенесших инфаркт миокарда



Снижает внезапную смертность на 1/3¹
Снижает количество госпитализаций²
Улучшает функцию миокарда³

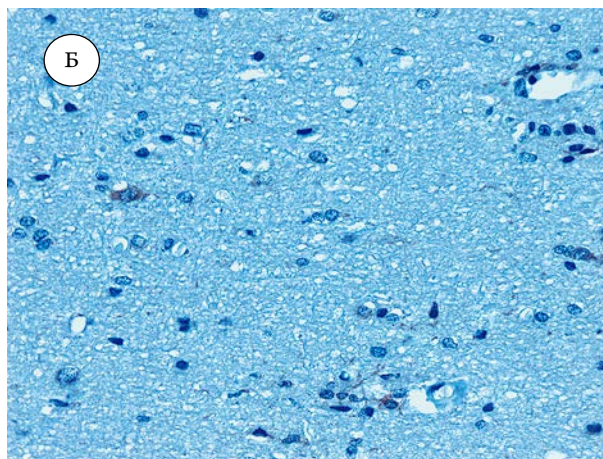
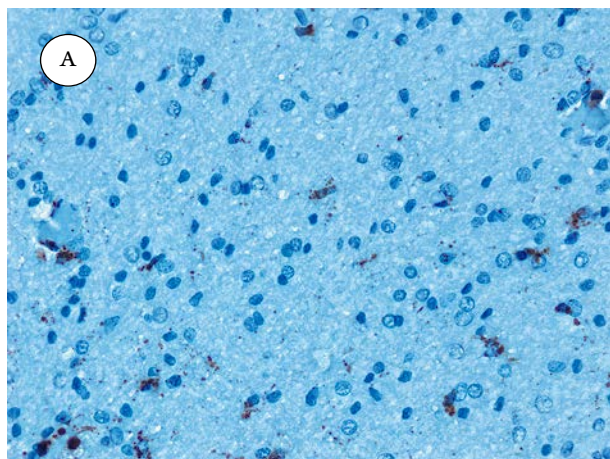
1 - Pitt B et al. Eur. J Heart Fail/ 2006; 8: 295-301.

2 - Zannad et al., N Engl J Med. (10.1056/NEJM oa 1009492) November 14, 2010

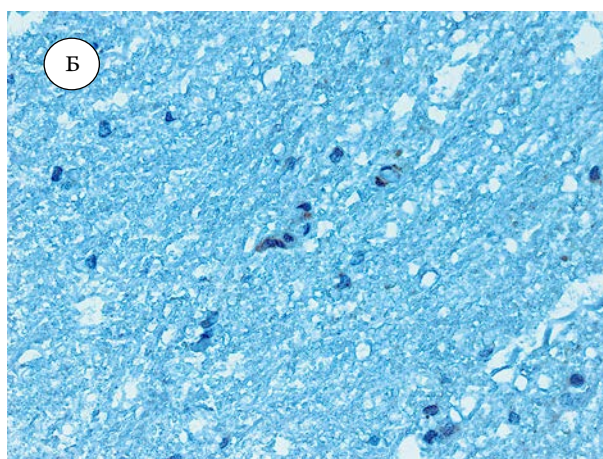
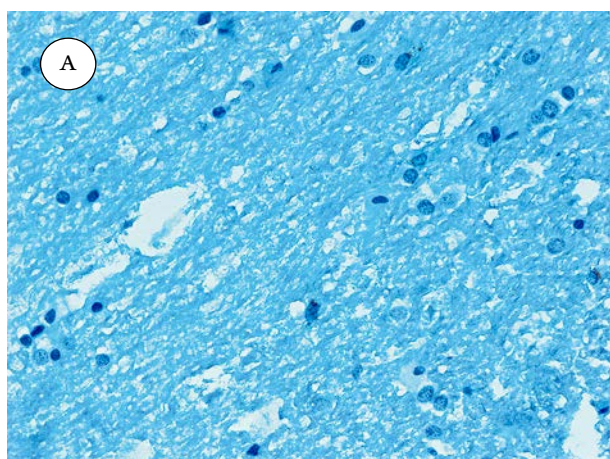
3 - Udelson JF. Et al., Circ. Heart Fail. 2010;3: 347-353

Производитель - фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша
АО «АКРИХИН», 142 450, Московская область, Ногинский район,
г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон/факс (495) 702-95-03

Рисунок 2. CD68+ (А) и stabilin-1+ (Б) макрофаги в головном мозге у пациента с инфарктом миокарда давностью 2-е суток и в группе контроля. Иммуногистохимическое исследование, 400-кратное увеличение



1. Пациент с инфарктом миокарда давностью 2-е суток.



2. Группа контроля.

experiment to clinic», Immunobiology. 2018 Apr–May; 223 (4-5): 413–421. [31].

При проведении корреляционного анализа выявлена прямая связь между количеством CD68+ клеток в миокарде в зоне инфаркта ($R=0,34$, $p<0,05$), перинфарктной ($R=0,35$, $p<0,05$) и неинфарктной ($R=0,44$, $p<0,05$) зонах и количеством соответствующих клеток в головном мозге. Обнаружены прямая корреляция между количеством CD68+ макрофагов в неинфарктной зоне миокарда и stabilin-1+ клеток в головном мозге ($R=0,33$, $p>0,05$) и обратная корреляция между количеством stabilin-1+ клеток в неинфарктной зоне миокарда и количеством CD68+ клеток в головном мозге ($R=-0,44$, $p>0,05$). Зависимости между количеством лейкоцитов и моноцитов периферической крови и выраженностью макрофагальной инфильтрации головного мозга выявлено не было. Связи между выраженностью CD68+ и stabilin-1+ макрофагальной инфильтрации в головном мозге и наличием СД, перенесенными ранее инсультами и инфарктами, предшествующей инфаркту стенокардией не выявлено.

Обсуждение

Известные на сегодняшний день молекулярные биомаркеры макрофагов демонстрируют широкие диагностиче-

ские возможности. Одним из перспективных маркеров M2 макрофагов является stabilin-1 [30]. Известно, что рецептор stabilin-1 регулирует миграцию Т- и В-лимфоцитов и гранулоцитов. Stabilin-1+ макрофаги способны подавлять воспаление *in vivo*, обладают протективным эффектом [28, 32]. Экспрессия stabilin-1 обнаружена на макрофагах при аутоиммунных заболеваниях, атеросклерозе, опухоли-ассоциированных макрофагах [33–37]. Однако исследования, посвященные роли рецептора stabilin-1 при поражениях центральной нервной системы, немногочисленны. Исследования процессов, происходящих в головном мозге при ИМ, также весьма малочисленны и носят экспериментальный характер.

Ранее нами было выявлено значительное увеличение количества CD68+ макрофагов с 1-х суток и количества stabilin-1+ макрофагов в миокарде с 4-х суток заболевания. Полученные данные свидетельствовали о развитии воспаления не только в зоне инфаркта, но и в отдаленных от инфаркта участках миокарда [31]. Эти результаты позволили продолжить дальнейшие исследования, посвященные stabilin-1.

Нами была сформулирована гипотеза о развитии нейровоспаления при ИМ с участием CD68+ и stabilin-1+ макрофагов. Определение количества CD68+ и stabilin-1+ макрофагов в головном мозге здоровых лиц предостави-

ло возможность оценить выраженность макрофагальной инфильтрации головного мозга в разные сроки ИМ относительно контрольных значений. Наше исследование показало наличие нейровоспаления в головном мозге человека при ИМ, продемонстрировало различия в выраженности CD68+ макрофагальной инфильтрации в зависимости от сроков ИМ. Интересен тот факт, что общее количество макрофагов в головном мозге при ИМ по сравнению с контрольными значениями было значительно выше в первые трое суток ИМ. В период с 4 по 28-е сутки количество CD68+ клеток уменьшалось, но не достигало контрольных значений.

Развитие нейровоспаления с увеличением количества CD68+ клеток в головном мозге при ИМ у человека сходно с продемонстрированной методом позитронно-эмиссионной томографии воспалительной реакцией в головном мозге у мышей при экспериментальном ИМ и у трех пациентов, перенесших ИМ [38].

Количество stabilin-1+ макрофагов в головном мозге при ИМ не отличалось от контрольных значений. Не выявлено влияния таких неблагоприятных факторов, как гипертоническая болезнь, СД, ХСН, инфаркты и инсульты в анамнезе на количество stabilin-1+ макрофагов в головном мозге. По-видимому, stabilin-1+ фенотип клеток микроглии характеризуется высокой стабильностью. Результаты исследования stabilin-1 при нейродегенеративных заболеваниях отличаются от данных, полученных нами при ИМ. Так, при болезни Альцгеймера показано увеличение концентрации антител к stabilin-1 в сыворотке крови, что позволяет предполагать гипоекспрессию данного рецептора на глиальных макрофагах [39]. Это может свидетельствовать о разных путях активации микроглии при ИМ и нейродегенеративных заболеваниях. Вероятно, участвующие в подавлении нейровоспаления при ИМ, M2 макрофаги имеют другой фенотип. Для подтверждения этого предположения требуется проведение дальнейших исследований субпопуляционного состава макрофагов головного мозга.

Нами выявлена прямая связь между количеством CD68+ макрофагов в инфарктной, перинфарктной и неинфарктной зонах и количеством CD68+ клеток в головном

мозге. Количество CD68+ макрофагов в головном мозге отрицательно коррелировало с количеством stabilin-1+ макрофагов в неинфарктной зоне миокарда. В свою очередь, количество stabilin-1+ клеток в головном мозге было обратно пропорциональным количеству CD68+ макрофагов в неинфарктной зоне миокарда. Выявленные корреляции свидетельствуют о наличии прямой связи между выраженностью воспаления в неинфарктированном миокарде и воспалительной реакцией в головном мозге у пациентов с ИМ.

Из вышеизложенного следует, что воспалительный ответ при ИМ носит не локальный характер. Изучение вклада различных фенотипов глиальных макрофагов в развитие нейровоспаления при ИМ является перспективным направлением, позволяющим определить механизмы развития такого грозного осложнения, как соматогенный делирий.

Заключение

В результате проведенного исследования выявлено, что количество CD68+ макрофагов в головном мозге значительно увеличивается в течение первых трех суток ИМ. В то же время количество stabilin-1-позитивных M2 макрофагов в головном мозге пациентов, умерших от ИМ, значимо не отличается от контрольных значений и не меняется на протяжении всего периода течения ИМ. Выявлена связь между количеством CD68+ макрофагов в головном мозге и миокарде пациентов, умерших от ИМ 1 типа. Взаимосвязей между количеством CD68+, stabilin-1+ макрофагов в головном мозге и наличием коморбидной патологии не выявлено. Полученные данные могут быть использованы для поиска новых молекулярных диагностических и терапевтических мишеней при разработке методов иммунобиотерапии, способствующих предотвращению нейровоспаления и обусловленных им осложнений при ИМ.

Исследование проведено при частичной финансовой поддержке РФФИ (грант № 16-04-01268/16).

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- González H, Elgueta D, Montoya A, Pacheco R. Neuroimmune regulation of microglial activity involved in neuroinflammation and neurodegenerative diseases. *Journal of Neuroimmunology*. 2014;274(1–2):1–13. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2014.07.012
- Wu Z, Nakanishi H. Old and new inflammation and infection hypotheses of Alzheimer's disease: focus on Microglia-aging for chronic neuroinflammation. *Folia Pharmacologica Japonica*. 2017;150(3):141–7. DOI: 10.1254/fpj.150.141
- Fu W, Vukojevic V, Patel A, Soudy R, MacTavish D, Westaway D et al. Role of microglial amylin receptors in mediating beta amyloid (A β) – induced inflammation. *Journal of Neuroinflammation*. 2017;14(1):199. DOI: 10.1186/s12974-017-0972-9
- Kaur K, Gill JS, Bansal PK, Deshmukh R. Neuroinflammation – A major cause for striatal dopaminergic degeneration in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*. 2017;381:308–14. DOI: 10.1016/j.jns.2017.08.3251
- Mathys ZK, White AR. Copper and Alzheimer's Disease. *Advances in Neurobiology*. 2017;18:199–216. DOI: 10.1007/978-3-319-60189-2_10
- Gallart-Palau X, Serra A, Lee BST, Guo X, Sze SK. Brain ureido degenerative protein modifications are associated with neuroinflammation and proteinopathy in Alzheimer's disease with cerebrovascular disease. *Journal of Neuroinflammation*. 2017;14(1):175. DOI: 10.1186/s12974-017-0946-y

7. Nguyen Q, Uminski K, Hiebert BM, Tangri N, Arora RC. Midterm outcomes after postoperative delirium on cognition and mood in patients after cardiac surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2018;155(2):660-667.e2. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2017.09.131
8. Kobayashi K, Imagama S, Ando K, Ishiguro N, Yamashita M, Eguchi Y et al. Risk Factors for Delirium After Spine Surgery in Extremely Elderly Patients Aged 80 Years or Older and Review of the Literature: Japan Association of Spine Surgeons with Ambition Multicenter Study. *Global Spine Journal*. 2017;7(6):560-6. DOI: 10.1177/2192568217700115
9. Punjasawadwong Y, Chau-in W, Laopaiboon M, Punjasawadwong S, Pin-on P. Processed electroencephalogram and evoked potential techniques for amelioration of postoperative delirium and cognitive dysfunction following non-cardiac and non-neurosurgical procedures in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;15(5):CD011283. DOI: 10.1002/14651858.CD011283.pub2
10. Veeranki SPK, Hayn D, Kramer D, Jauk S, Schreier G. Effect of Nursing Assessment on Predictive Delirium Models in Hospitalised Patients. *Studies in Health Technology and Informatics*. 2018;248:124-31. PMID: 29726428
11. Rengel KF, Pandharipande PP, Hughes CG. Postoperative delirium. *La Presse Médicale*. 2018;47 (4):e53-64. DOI: 10.1016/j.lpm.2018.03.012
12. Saxena S, Maze M. Impact on the brain of the inflammatory response to surgery. *La Presse Médicale*. 2018;47(4):e73-81. DOI: 10.1016/j.lpm.2018.03.011
13. Nonka T.G., Repin A.N., Sergienko T.N. The effect of mood disorders on the course of coronary heart disease: a modern model of pathogenesis of depression, pathophysiological and behavioral patterns. *CardioSomatika*. 2014;5 (3-4):5-8. [Russian: Нонка Т.Г., Репин А.Н., Сергиенко Т.Н. Влияние аффективных расстройств на течение ишемической болезни сердца: современная модель патогенеза депрессии, патофизиологические и поведенческие механизмы. *Кардиосоматика*. 2014;5(3-4):5-8]
14. Maksimov A.I. Delirium in the acute period of Q-myocardial infarction. *Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2011;26, (1-1):58-63. [Russian: Максимов А.И. Делирий в остром периоде Q-инфаркта миокарда. *Сибирский медицинский журнал*. 2011;26(1-1):58-63]
15. Abdullah A, Eigbire G, Salama A, Wahab A, Awadalla M, Hoefen R et al. Impact of delirium on patients hospitalized for myocardial infarction: A propensity score analysis of the National Inpatient Sample. *Clinical Cardiology*. 2018;41(7):910-5. DOI: 10.1002/clc.22972
16. Maldonado JR. Neuropathogenesis of Delirium: Review of Current Etiologic Theories and Common Pathways. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2013;21(12):1190-222. DOI: 10.1016/j.jagp.2013.09.005
17. Alosco ML, Hayes SM. Structural brain alterations in heart failure: a review of the literature and implications for risk of Alzheimer's disease. *Heart Failure Reviews*. 2015;20(5):561-71. DOI: 10.1007/s10741-015-9488-5
18. Block ML, Hong J-S. Microglia and inflammation-mediated neurodegeneration: Multiple triggers with a common mechanism. *Progress in Neurobiology*. 2005;76 (2) :77-98. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2005.06.004
19. Kaur C, Rathnasamy G, Ling E-A. Biology of Microglia in the Developing Brain. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2017;76 (9):736-53. DOI: 10.1093/jnen/nlx056
20. Sepiashvili R.I. Immune system of the brain and spinal fluid. *Allergology and Immunology*. 2013;14(4):241-53. [Russian: Сепиашвили Р.И. Иммунная система мозга и спинномозговой жидкости. *Аллергология и иммунология*. 2013;14(4):241-53]
21. Prinz M, Tay TL, Wolf Y, Jung S. Microglia: unique and common features with other tissue macrophages. *Acta Neuropathologica*. 2014;128 (3):319-31. DOI: 10.1007/s00401-014-1267-1
22. Sackmann V, Ansell A, Sackmann C, Lund H, Harris RA, Hallbeck M et al. Anti-inflammatory (M2) macrophage media reduce transmission of oligomeric amyloid beta in differentiated SH-SY5Y cells. *Neurobiology of Aging*. 2017;60:173-82. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.08.022
23. Jha MK, Lee W-H, Suk K. Functional polarization of neuroglia: Implications in neuroinflammation and neurological disorders. *Biochemical Pharmacology*. 2016;103:1-16. DOI: 10.1016/j.bcp.2015.11.003
24. Lampron A, ElAli A, Rivest S. Innate Immunity in the CNS: Redefining the Relationship between the CNS and Its Environment. *Neuron*. 2013;78 (2):214-32. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.04.005
25. Xiong X-Y, Liu L, Yang Q-W. Functions and mechanisms of microglia/macrophages in neuroinflammation and neurogenesis after stroke. *Progress in Neurobiology*. 2016;142:23-44. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2016.05.001
26. Walker DG, Lue L-F. Immune phenotypes of microglia in human neurodegenerative disease: challenges to detecting microglial polarization in human brains. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2015;7(1):56. DOI: 10.1186/s13195-015-0139-9
27. Prinz M, Priller J. Microglia and brain macrophages in the molecular age: from origin to neuropsychiatric disease. *Nature Reviews Neuroscience*. 2014;15(5):300-12. DOI: 10.1038/nrn3722
28. Kzhyshkowska J. Multifunctional Receptor Stabilin-1 in Homeostasis and Disease. *The Scientific World JOURNAL*. 2010;10:2039-53. DOI: 10.1100/tsw.2010.189
29. Palani S, Elima K, Ekholm E, Jalkanen S, Salmi M. Monocyte Stabilin-1 Suppresses the Activation of Th1 Lymphocytes. *The Journal of Immunology*. 2016;196(1):115-23. DOI: 10.4049/jimmunol.1500257
30. Rantakari P, Patten DA, Valtanen J, Karikoski M, Gerke H, Dawes H et al. Stabilin-1 expression defines a subset of macrophages that mediate tissue homeostasis and prevent fibrosis in chronic liver injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2016;113(33):9298-303. DOI: 10.1073/pnas.1604780113
31. Ryabov V, Gombozhapova A, Rogovskaya Y, Kzhyshkowska J, Rebenkova M, Karpov R. Cardiac CD68+ and stabilin-1+ macrophages in wound healing following myocardial infarction: From experiment to clinic. *Immunobiology*. 2018;223(4-5):413-421. DOI: 10.1016/j.imbio.2017.11.006
32. Murray PJ, Allen JE, Biswas SK, Fisher EA, Gilroy DW, Goerdt S et al. Macrophage Activation and Polarization: Nomenclature and Experimental Guidelines. *Immunity*. 2014;41(1):14-20. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.06.008
33. Kzhyshkowska J, Gudima A, Moganti K, Gratchev A, Orekhov A. Perspectives for Monocyte/Macrophage-Based Diagnostics of Chronic Inflammation. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2016;43(2):66-77. DOI: 10.1159/000444943
34. David C, Nance JP, Hubbard J, Hsu M, Binder D, Wilson EH. Stabilin-1 expression in tumor associated macrophages. *Brain Research*. 2012;1481:71-8. DOI: 10.1016/j.brainres.2012.08.048
35. Bostrom MM, Irjala H, Mirtti T, Taimen P, Kauko T, Ålgars A et al. Tumor-Associated Macrophages Provide Significant Prognostic Information in Urothelial Bladder Cancer. *PLOS ONE*. 2015;10(7):e0133552. DOI: 10.1371/journal.pone.0133552
36. Karikoski M, Marttila-Ichihara F, Elima K, Rantakari P, Hollmen M, Kelkka T et al. Clever-1/Stabilin-1 Controls Cancer Growth and Metastasis. *Clinical Cancer Research*. 2014;20(24):6452-64. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1236
37. Gratchev A, Ovsy I, Manousaridis I, Riabov V, Orekhov A, Kzhyshkowska J. Novel monocyte biomarkers of atherogenic conditions. *Current Pharmaceutical Design*. 2013;19(33):5859-64. PMID: 23438959
38. Thackeray JT, Hupe HC, Wang Y, Bankstahl JP, Berding G, Ross TL et al. Myocardial Inflammation Predicts Remodeling and Neuroinflammation After Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(3):263-75. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.024
39. Giil LM, Vedeler CA, Kristoffersen EK, Nordrehaug JE, Heidecke H, Dechend R et al. Antibodies to Signaling Molecules and Receptors in Alzheimer's Disease are Associated with Psychomotor Slowing, Depression, and Poor Visuospatial Function. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2017;59(3):929-39. DOI: 10.3233/JAD-170245

Статья поступила 14.07.18 (Received 14.07.18)

Виноградова Н. Г.^{1,2}, Поляков Д. С.¹, Фомин И. В.¹, Жиркова М. М.²

¹ – ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, 603950, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1,

² – ГБУЗ НО «ГКБ №38», 603000, Н. Новгород, ул. Чернышевского д. 22

ПРОГНОЗ ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОНТРОЛЯ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ТОЛЕРАНТНОСТИ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ НА ФОНЕ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, общая смертность, лечение, бета-блокаторы, тахикардия

Ссылка для цитирования: Виноградова Н. Г., Поляков Д. С., Фомин И. В., Жиркова М. М. Прогноз жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий в зависимости от контроля гемодинамических показателей и толерантности к физической нагрузке на фоне базисной терапии. Кардиология. 2019;59(4S):51–58

РЕЗЮМЕ

Актуальность. В базисной терапии ХСН одно из ведущих мест занимает пульсурежающая терапия. В то время как целевые значения ЧСС при синусовом ритме установлены, единого мнения о том, какая ЧСС является идеальной у пациентов с ХСН на фоне фибрилляции предсердий (ФП), нет. Таким образом, исследование прогноза у пациентов с ХСН и ФП в зависимости от достигнутой ЧСС актуальны. **Цель.** Проанализировать общую смертность и установить стратификационные риски смертельных исходов у пациентов с ХСН и ФП в зависимости от формы ФП, ФК ХСН и наличия тахикардии. **Материал и методы.** Проведено проспективное когортное исследование пациентов с ХСН, которые в течение года наблюдались в Городском центре лечения ХСН (n=591), из них 280 (47,4%) пациентов были с ФП, 311 (52,6%) – без ФП. **Результаты.** Через год наблюдения среди пациентов с ФП постоянная, персистирующая и пароксизмальная формы ФП были зарегистрированы в 55,4, 36,4 и 8,2% случаев соответственно. У 12,2% пациентов ФП была диагностирована впервые. По ФК ХСН, ФВ ЛЖ, баллам по Шкале оценки клинического состояния (ШОКС) группа с постоянной ФП была тяжелее, чем без ФП. Достоверно увеличивалась смертность пациентов с тахикардией в зависимости от увеличения ФК ХСН с I–II до III–IV: в группе без ФП – с 3,6 до 14,9% случаев (p=0,04), а в группе с пароксизмальной и персистирующей ФП – с 6,7 до 25,9% (p=0,043). Наличие тахикардии увеличивало риск смерти на 61%, а переход в более тяжелый ФК – в 4,9 раза. С каждым увеличением показателя ШОКС на 1 балл смертность в представленной выборке увеличивалась на 16%. **Заключение.** ЧСС не является самостоятельным предиктором смерти, но в сочетании с III–IV ФК ХСН тахикардия значительно ухудшает прогноз.

Vinogradova N. G.^{1,2}, Polyakov D. S.¹, Fomin I. V.¹, Zhirkova M. M.²

¹ – Privolzhsky Research Medical University, Minin and Pozharsky square 10/1, Nizhny Novgorod 603950,

² – Municipal Clinical Hospital #38, Chernyshevskogo 22, Nizhny Novgorod 603000

PROGNOSIS OF THE LIFE OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND ATRIAL FIBRILLATION, DEPENDING ON THE CONTROL OF HEMODYNAMIC PARAMETERS AND TOLERANCE TO PHYSICAL EXERTION IN THE BACKGROUND OF BASIC THERAPY

Keywords: chronic heart failure, atrial fibrillation, all-cause mortality, treatment, beta-blockers, tachycardia

For citation: Vinogradova N. G., Polyakov D. S., Fomin I. V., Zhirkova M. M. Prognosis of the life of patients with chronic heart failure and atrial fibrillation, depending on the control of hemodynamic parameters and tolerance to physical exertion in the background of basic therapy. Kardiologiya. 2019;59(4S):51–58

SUMMARY

Actuality. In the basic therapy of CHF, drugs that reduce the pulse is one of the leading places. Target values of heart rate with sinus rhythm are established. There is still no consensus as to which heart rate is ideal in patients with CHF on the background of the rhythm of atrial fibrillation (AF). The study of the prognosis in patients with CHF and AF depending on the achieved heart rate is relevant. **Objective.** To analyze the overall mortality and establish the stratification risks of death in patients with CHF and AF depending on the form of AF, functional class of CHF and the presence of tachycardia. **Material and methods.** A prospective cohort study was conducted in a group of patients with CHF who were observed at the City Center for CHF treatment (n = 591) during the year. Of these, 47.4%

of patients had CHF and AF ($n = 280$) and 52.6% of patients with CHF without AF ($n = 311$). *Results.* In a year, a permanent AF registered among patients with CHF and AF in 55.4%, persistent – in 36.4%, and paroxysmal – in 8.2% of cases. In 12.2% of patients, the diagnosis of AF was first diagnosed. According to functional class of CHF, LVEF, assessment of clinical assessment scale, the group with a permanent AF was significantly heavier than without AF. The mortality of patients with tachycardia significantly increased as a function of the increase in CHF from I–II to III–IV class: from 3.6% to 14.9% in the group without AF ($p=0.04$), and in the group with paroxysmal and persistent AF from 6.7% to 25.9% ($p = 0.043$). The presence of tachycardia increases the risk of death by 61%, and the transition to a heavier functional class is 4.9 times. With each increase in the clinical assessment scale exponent by 1 point, the mortality rate in the sample is increased by 16%. *Conclusion.* Heart rate is not an independent predictor of death, but in combination with functional class III–IV CHF tachycardia significantly worsens the prognosis.

Information about the corresponding author:

Vinogradova N. G., e-mail: vinogradovang@yandex.ru

Практически в половине случаев у госпитализированных пациентов с ХСН и у пациентов с III–IV ФК ХСН выявляется фибрилляция предсердий (ФП) [1, 2]. В базисной терапии ХСН одно из ведущих мест занимает пульсурежающая терапия [3]. Известно, что назначение β -АБ (БАБ), иАПФ или блокаторов рецепторов АП (БРА) и эплеренона способно предотвратить развитие новых случаев ФП у пациентов с ХСН [4–8]. В отечественных рекомендациях критерием адекватного подбора пульсурежающей терапии у пациентов с ХСН и синусовым ритмом является ЧСС менее 70 уд./мин [1]. Это продиктовано данными исследований, которые свидетельствуют о снижении смертности у пациентов с ХСН при снижении ЧСС ниже 70 уд./мин [9–11]. Комбинация достижения целевой ЧСС и целевых доз БАБ у пациентов с ХСН определяют наилучший прогноз [12, 13].

До сих пор нет единого мнения, какая ЧСС является оптимальной у пациентов с ХСН на фоне ФП. В отечественных рекомендациях по ХСН 2018 года алгоритм назначения пульсурежающей терапии рассматривается только у пациентов с СН и низкой ФВ ЛЖ (СНнФВ) и предлагается при ритме ФП и ЧСС >70 уд./мин добавить к лечению дигоксин [3]. В европейских рекомендациях 2016 года по ФП целевая ЧСС при ритме ФП не определена, а при пароксизме ФП ритм не должен быть более 110 уд./мин [14]. В американских рекомендациях по ХСН 2013 года также не прописаны конкретные цели пульсурежающей терапии у этой категории пациентов с ХСН [15]. В европейских рекомендациях по ХСН 2016 года в разделе ФП указано, что оптимальной, вероятно, является ЧСС менее 110 уд./мин, а в некоторых случаях оправдано достижение 60–100 уд./мин [16].

Мы приняли пограничной для тахикардии среднюю ЧСС выше 70 уд./мин в покое при синусовом ритме и среднюю ЧСС выше 90 уд./мин в покое, зарегистрированную методом ЭКГ, при ритме ФП, и проанализировали общую смертность у пациентов в зависимости от наличия тахикардии на фоне подобранной базисной терапии ХСН. Представляют интерес данные о частоте развития новых случаев ФП и их форме на фоне подобранной базисной терапии у пациентов с ХСН.

Цель работы: проанализировать общую смертность и установить стратификационные риски смертельных исходов у пациентов с ХСН и ФП в зависимости от формы ФП, ФК ХСН и наличия тахикардии.

Материалы и методы

Проведено проспективное когортное исследование пациентов с ХСН ($n = 591$), которые в течение года наблюдались в Городском центре лечения ХСН после выписки из стационара по поводу декомпенсации ХСН. Критерии включения: ХСН любой этиологии, возраст старше 18 лет. Пациенты обращались за консультативной помощью 1 раз в 1–2 месяца в зависимости от тяжести состояния. Из них 280 (47,4%) пациентов были с ФП и 311 (52,6%) пациентов – без ФП. Определение ФК ХСН проводилось на основании теста 6-мин ходьбы исходно при включении в исследование (в последний день госпитализации), затем каждые три месяца. Оптимальной ЧСС считались значения меньшие или равные 70 уд./мин при синусовом ритме и меньшие или равные 90 уд./мин при ритме ФП [3]. Тахикардия фиксировалась при уровне ЧСС выше указанных значений. Достижение оптимальной ЧСС у пациентов с ХСН и ФП подтверждалось с помощью ЭКГ. По ФВ ЛЖ ХСН классифицировали в соответствии с рекомендациями [3]. Показатель ШОКС (шкала оценки клинического состояния) в модификации Мареева В. Ю. оценивался во всех группах пациентов [1].

Нами проанализированы исходы у пациентов с ФП по сравнению с пациентами, имеющими синусовый ритм (группа 1), причем с учетом основного ритма все пациенты с ФП были распределены на две группы: группа 2 – пациенты с пароксизмальной и персистирующей формами ФП, группа 3 – с постоянной формой ФП.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета SPSS 23 (IBM) и пакета прикладных программ Statistica 7.0 для Windows. Для проверки нормальности распределения непрерывных данных использовался тест Шапиро-Уилка. Описательные статистики представлены средним значением и стандартным отклонением (M , σ) при нормальном распределении значений переменной, а также в виде медианы, 1-го и 3-го квартилей при отсутствии нормальности.

При сравнении пропорций результаты представлены в виде процентной доли. Для межгрупповых сравнений при нормальном распределении применялся критерий Стьюдента, а в тех случаях, когда распределение отличалось от нормального, использовался тест Манна-Уитни. Для оценки различий частот использовался критерий χ^2 . При анализе парных выборок для оценки статистической значимости различий использовался непараметрический критерий Уилкоксона. Методом многофакторной бинарной логит-регрессии была создана математическая модель, в которой в качестве зависимой переменной использовался случай смерти, а в качестве предикторов – наличие ритма ФП, тахикардии и ФК ХСН. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Исходно при включении в исследование 56,6% ($n=335$) пациентов с ХСН имели синусовый ритм и не имели пароксизмов ФП в анамнезе, а 43,4% ($n=256$) пациентов с ХСН имели любую форму ФП анамнезе. Исходно у пациентов с ФП были следующие формы ФП: пароксизмальная – у 4,7% ($n=12$) пациентов и персистирующая – у 37,7% ($n=97$) (группа 2); постоянная форма ФП – у 57,6% ($n=147$) пациентов

(группа 3). Через год наблюдения, с учетом вновь диагностированных случаев ФП в течение года, 52,6% ($n=311$) пациентов не имели ФП и 47,4% ($n=280$) имели любую форму ФП. Через 1 год наблюдения пароксизмальная, персистирующая и постоянная ФП встречались в 8,2% ($n=23$) ($p_{исх/1 год}=0,1$), 36,4% ($n=102$) ($p_{исх/1 год}=0,75$) и 55,4% ($n=155$) случаев ($p_{исх/1 год}=0,6$).

В течение года у 12,2% пациентов с ХСН был впервые выставлен диагноз ФП. У пациентов с впервые выявленной ФП чаще регистрировалась персистирующая (87%, $n=21$) и реже – пароксизмальная форма ФП (13%, $n=3$). В течение года у пациентов с исходно выявленной пароксизмальной формой ФП в 56,5% ($n=7$) случаев не было диагностировано больше пароксизмов ФП, в 39,1% ($n=4$) случаев сформировалась персистирующая и в 4,4% ($n=1$) случаев – постоянная форма ФП.

При исходно диагностированной персистирующей форме ФП через год наблюдения в 93,8% ($n=91$) случаев сохранялся прежний диагноз, а в 6,2% ($n=6$) случаев сформировалась постоянная форма ФП.

В группе пациентов с постоянной формой ФП диагноз в течение года не менялся. Ни одному пациенту с ФП в течение

Таблица 1. Клинические параметры пациентов исследуемых групп

Параметр	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p*
Возраст, лет	70,0±10,5	70,9±10,2	71,9±10,0	p _{1/2} =0,4, p _{1/3} =0,06
Пол м/ж, %	39,5/60,5	42,4/57,6	47,7/52,3	p _{1/2} =0,6, p _{1/3} =0,1
Исходный ФК ХСН, %:				
– I	17,4	11,2	5,3	p _{IФК1/2} =0,1, p _{IФК1/3} <0,001
– II	33,4	44,0	29,6	p _{IIФК1/2} =0,04, p _{IIФК1/3} =0,4
– III	38,5	37,6	46,7	p _{IIIФК1/2} =0,9, p _{IIIФК1/3} =0,09
– IV	10,7	7,2	18,4	p _{IVФК1/2} =0,3, p _{IVФК1/3} =0,02
Исходная ФВ ЛЖ, %:				
– СНсФВ	78,6	73,3	49,6	p _{c1/2} =0,3, p _{c1/3} <0,001
– СНпФВ	12,8	15,2	27,7	p _{n1/2} =0,5, p _{n1/3} <0,001
– СНнФВ	8,6	11,4	22,6	p _{n1/2} =0,4, p _{n1/3} <0,001
ШОКС, балл	2 (Q1=1; Q3=4)	2 (Q1=1; Q3=4)	3 (Q1=2; Q3=5)	p _{1/2} =0,9, p _{1/3} <0,001
Коморбидность:				
– АГ, %	96,8	92,8	94,2	p _{АГ1/2} =0,07, p _{АГ1/3} =0,2
– ИБС, %	82,8	80	76,6	p _{ИБС1/2} =0,5, p _{ИБС1/3} =0,1
– СА, %	26,8	25,2	29,9	p _{СА1/2} =0,7, p _{СА1/3} =0,5
– ХОБЛ, %	13,5	8	12,3	p _{ХОБЛ1/2} =0,1, p _{ХОБЛ1/3} =0,7
Исходно средняя ЧСС (уд./мин)	73,9±14,2	72,4±15,1	84,9±18,3	p _{1/2} =0,3, p _{1/3} <0,001
Через 1 год средняя ЧСС (уд./мин)	70,5±13,0	70,4±14,3	80,2±16,0	p _{1/2} =0,96, p _{1/3} <0,001
иАПФ+БРА исходно, %	77,5	71,6	70,5	p _{1/2} =0,7, p _{1/3} =0,4
иАПФ+БРА через 1 год, %	85,7	85,5	84,9	p _{1/2} =0,97, p _{1/3} =0,86
БАБ исходно, %	69,9	80,7	79,0	p _{1/2} =0,1, p _{1/3} =0,2
БАБ через 1 год, %	72	77,9	78,9	p _{1/2} =0,3, p _{1/3} =0,2
АМКР исходно, %	47,5	59,1	80,2	p _{1/2} =0,2, p _{1/3} <0,001
АМКР через 1 год, %	45,3	56,6	73,7	p _{1/2} =0,1, p _{1/3} <0,001

ШОКС – шкала оценки клинического состояния, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких,

БРА – блокаторов рецепторов АП, БАБ – бета-адреноблокатор, АМКР – антагонист минералокортикоидных рецепторов.

p^* – достоверность различий между группами 1 и 2 ($p_{1/2}$), между группами 1 и 3 ($p_{1/3}$).

ние года не было выполнено радиочастотной аблации для восстановления синусового ритма.

Анализ смертности проводился с учетом вновь выставленных диагнозов ФП в течение года и структуры ФП в динамике через год. Исходные клинические параметры пациентов представлены в таблице 1.

Средний возраст пациентов и распределение их по полу в группах без ФП, с пароксизмальной и персистирующей ФП и с постоянной ФП не имели статистически значимых различий (табл. 1). Во всех трех группах преобладали женщины, но больше их оказалось в группе без ФП (60,5%).

При сравнении групп по ФВ ЛЖ между группами пациентов без ФП и с пароксизмальной и персистирующей ФП не было выявлено различий (табл. 1). Установлены статистически значимые различия в группах 1 и 3 по ФВ ЛЖ. У пациентов с постоянной формой ФП (группа 3) по сравнению с больными без ФП (группа 1) реже встречалась ХСН с сохраненной ФВ (СНсФВ), чаще – ХСН с промежуточной ФВ (СНпФВ) и низкой ФВ (СНнФВ) (табл. 1).

Группы пациентов без ФП (группа 1) и с пароксизмальной и персистирующей ФП (группа 2) не различались по частоте I, III и IV ФК ХСН, а II ФК в группе 2 встречался чаще, чем в группе 1 (44% против 33,4% случаев). Пациенты с постоянной ФП (группа 3) по сравнению с пациентами без ФП были клинически тяжелее и характеризовались большей частотой IV ФК и меньшей частотой I ФК ХСН.

Мы проанализировали показатель ШОКС в исследуемых группах. Группы 1 и 2 не различались по медиане баллов ШОКС. Пациенты группы 3 в сравнении с группой 1 характеризовались более высокими значениями балла ШОКС (табл. 1).

Исследуемые группы не различались по частоте основных этиологических факторов ХСН и ФП: АГ, ИБС, СД 2 типа и ХОБЛ, подтвержденной данными спирометрии.

Средняя ЧСС при включении в исследование на первом визите в группах 1 и 2 не различалась, а при сравнении группы 3 с группой 1 оказалась статистически значимо выше при постоянной ФП (табл. 1).

Через 1 год наблюдения средний уровень ЧСС у пациентов в группах 1 и 2 не имел различий, а в группе 3 средняя

Рисунок 1. Анализ смертности у пациентов с ХСН в зависимости от ритма и наличия тахикардии, %

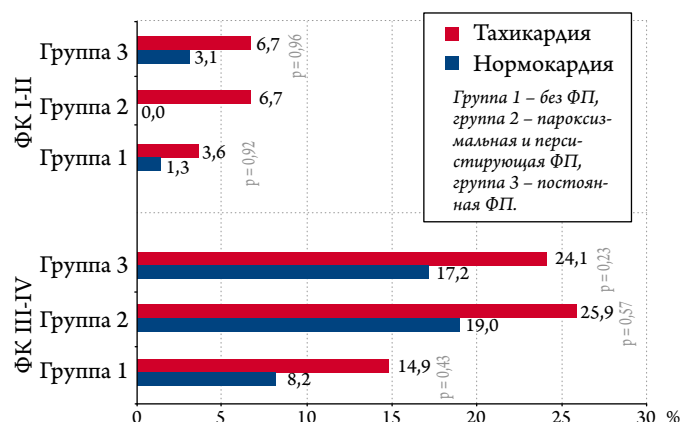


Таблица 2. Распространенность различных типов ритма в зависимости от ФК ХСН

Группа и тип ритма	ФК I-II	ФК III-IV	P _{I-II/III-IV}
1. Синусовый ритм	55,3	49,2	0,036
2. Пароксизмальная, персистирующая ФП	25,8	17,7	<0,001
3. Постоянная форма ФП	18,9	33,1	<0,001

ЧСС через год наблюдения осталась статистически значимо выше, чем в группе 1. Через год наблюдения снижение ЧСС отмечалось в группе без ФП (группа 1) ($p_{исх/год}=0,003$) и в группе пароксизмальной и персистирующей ФП (группа 2) ($p_{исх/год}=0,02$).

Проанализирована динамика частоты применения базисной терапии ХСН в изучаемых группах пациентов после выписки из стационара и через год наблюдения (табл. 1). Через год группы не различались по частоте назначения иАПФ/БРА и БАБ. Достижение максимальных рекомендованных доз БАБ через год наблюдения отмечено в группах 1 и 2 у 25,5% пациентов и в группе 3 – в 32,6% случаев ($p=0,17$).

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) чаще продолжают принимать через 1 год пациенты в группе 3 по сравнению с пациентами группы 1, что связа-

Таблица 3. Смертность в зависимости от тахикардии и ФК ХСН

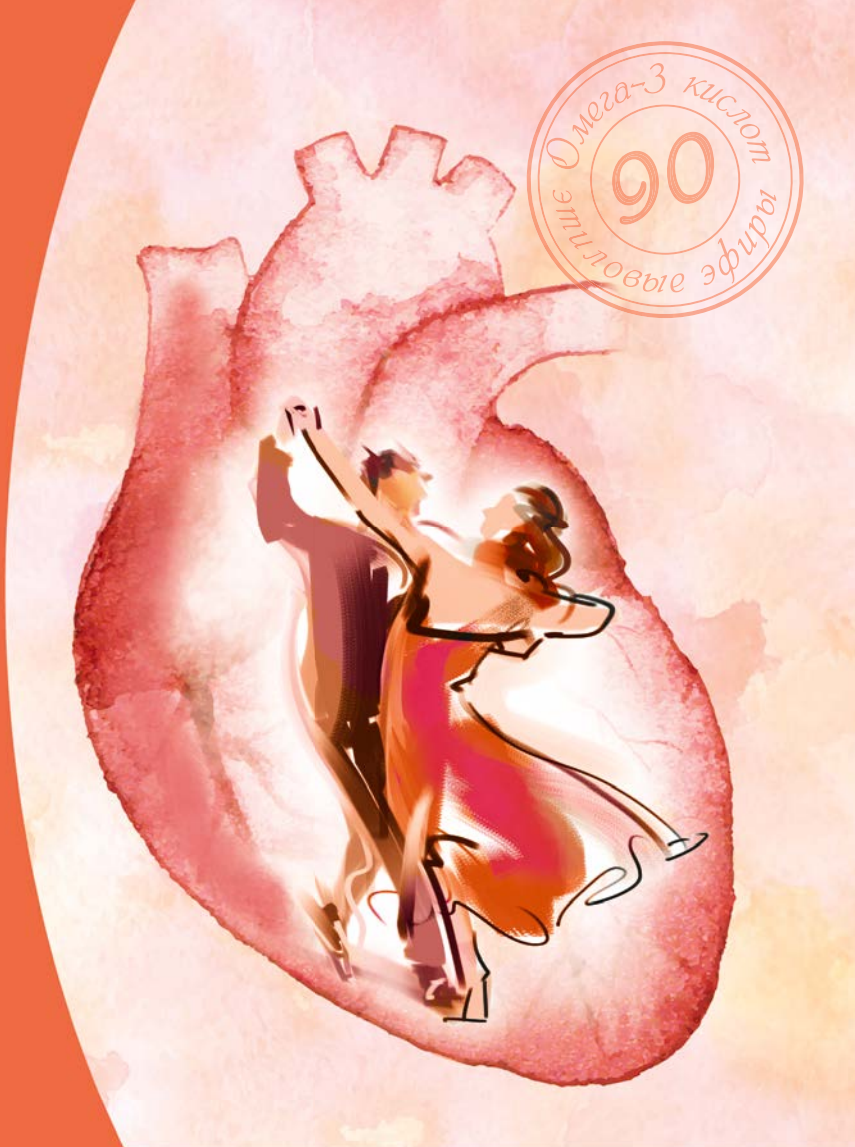
Группа	Ритм*	ФК I-II (%)		ФК III-IV (%)		P _{распрост.}	P _{смерт.}
		Распространенность	Общая смертность	Распространенность	Общая смертность		
Группа 1	нормо	58	1,3	45,2	8,2	0,036	0,09
	тахи	42	3,6	54,8	14,9	0,036	0,04
Группа 2	нормо	52,4	0	43,7	19	0,37	na
	тахи	47,6	6,7	56,3	25,9	0,37	0,043
Группа 3	нормо	68,1	3,1	68,8	17,2	0,9	0,041
	тахи	31,9	6,7	31,2	24,1	0,9	0,23

* – ритм: нормо – нормокардия, тахи – тахикардия.



- Способствует восстановлению клеток сердца*, 1, 2
- Снижает риск внезапной сердечной смерти на 45%*, 3
- Хорошо переносится при длительной терапии*, 4, 5

* У пациентов после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии): в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).



ОМАКОР ДЕЛО ЖИЗНИ

ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА⁵

Омакор. Регистрационный номер: ЛС-000559. Международное непатентованное или группировочное наименование: Омега-3 кислот этиловые эфиры 90. Лекарственная форма: капсулы, 1000 мг. Фармакологические свойства*. Полиненасыщенные жирные кислоты класса омега-3 — эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) — относятся к незаменимым (эссенциальным) жирным кислотам (НЭЖК). Результаты клинического исследования GISSI-Prevenzione, полученные за 3,5 года наблюдений, показали существенное снижение относительного риска смертности от всех причин, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта на 15 % (12-28) $p=0.0226$ у пациентов после недавно перенесенного инфаркта миокарда, принимавших препарат Омакор по 1 г в сутки. Дополнительно, относительный риск смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта снижались на 20 % (15-32) $p=0.0082$. Результаты клинического исследования GISSI-Heart Failure, в котором пациенты с хронической сердечной недостаточностью получали препарат Омакор по 1 г в сутки в среднем в течение 3,9 лет, показали снижение относительного риска смертности от всех причин на 9 % ($p=0.041$), снижение относительного риска смертности от всех причин и госпитализации по причине сердечно-сосудистых патологий на 8 % ($p=0.009$), снижение относительного риска первичной госпитализации по причине желудочковых аритмий на 28 % ($p=0.013$). Показания к применению. Гипертриглицеридемия: эндогенная гипертриглицеридемия IV типа по классификации Фредериксона (в монотерапии) в качестве дополнения к гиполипидемической диете при ее недостаточной эффективности; эндогенная гипертриглицеридемия IIb или III типа по классификации Фредериксона в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы (статины), когда концентрация триглицеридов недостаточно контролируется приемом статинов. Вторичная профилактика после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии), в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Противопоказания. Повышенная чувствительность к действующему веществу, соев, арахису или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Беременность и период грудного вскармливания. Омакор не следует применять у пациентов с экзогенной гипертриглицеридемией (гиперхиломикронемией I типа). С осторожностью. Установленная гиперчувствительность или аллергия на рыбу; возраст старше 70 лет; нарушения функции печени; одновременный прием с пероральными антикоагулянтами, геморрагический диатез, пациенты с высоким риском кровотечений (вследствие тяжелой травмы, хирургической операции); вторичная эндогенная гипертриглицеридемия (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). Применение при беременности и в период грудного вскармливания*. Назначать Омакор беременным следует с осторожностью, только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Препарат не должен применяться в период грудного вскармливания. Способ применения и дозы. Внутрь, независимо от приема пищи. Во избежание развития возможных нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) препарат Омакор может приниматься во время приема пищи. Гипертриглицеридемия. Начальная доза составляет 2 капсулы в сутки. В случае отсутствия терапевтического эффекта возможно увеличение дозы до максимальной суточной дозы — 4 капсулы. Вторичная профилактика инфаркта миокарда. Рекомендуется принимать по 1 капсуле в сутки. Побочное действие*: Желудочно-кишечные расстройства (в том числе вздутие живота, боль в животе, запор, диарея, диспепсия, метеоризм, отрыжка, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, тошнота или рвота). Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Передозировка. Особые указания отсутствуют. Должна быть проведена симптоматическая терапия. Взаимодействие с другими лекарственными средствами*. При одновременном применении препарата Омакор с пероральными антикоагулянтами или другими препаратами, влияющими на систему гемостаза (например, ацетилсалициловая кислота или НГБП), наблюдалось увеличение времени свертывания крови. При этом геморрагических осложнений не наблюдалось. Ацетилсалициловая кислота: пациенты должны быть проинформированы о возможном увеличении времени свертывания крови. Совместное применение препарата Омакор с варафарином не приводило к каким-либо геморрагическим осложнениям. Однако необходим контроль соотношения протромбинового времени/международного нормализованного отношения (ПТВ/МНО) при совместном применении препарата Омакор с другими препаратами, влияющими на соотношение ПТВ/МНО, или после прекращения терапии препаратом Омакор. Особые указания*. Омакор должен применяться с осторожностью у пациентов с установленной гиперчувствительностью или аллергией на рыбу. В связи с умеренным увеличением времени свертывания крови (при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки) требуется наблюдение за пациентами, имеющими нарушения со стороны свертывающей системы крови или получающими антикоагулянтную терапию или другие препараты, влияющие на систему гемостаза (например, ацетилсалициловую кислоту или НГБП), при необходимости доза антикоагулянта должна быть скорректирована. Необходимо учитывать увеличение времени свертывания крови у пациентов с высоким риском развития кровотечения. При терапии препаратом Омакор снижается уровень образования тромбоза А2. Существенного влияния на уровень других факторов свертывания крови не наблюдалось. У некоторых пациентов наблюдалось небольшое, но достоверное повышение активности АСТ и АЛТ (в пределах нормы), при этом отсутствуют данные, указывающие на повышенный риск приема препарата Омакор пациентами с нарушением функции печени. Необходим контроль активности АСТ и АЛТ у пациентов с любыми признаками нарушения функции печени (в частности, при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки). Опыт применения препарата для лечения экзогенной гипертриглицеридемии (гиперхиломикронемии типа I) отсутствует. Опыт применения препарата при вторичной эндогенной гипертриглицеридемии ограничен (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами*. Ожидается, что препарат не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Условия хранения. Хранить при температуре не выше 25 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте! Условия отпуска. Отпускают по рецепту. *Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению. СИП от 06.02.2019 на основании ИМП от 30.01.2019. 1. Wilson Tang W. H., Samara M. A. Polyunsaturated Fatty Acids in heart failure. Should we give more and give earlier? J. Am. Coll. Card. 2011; 57: 880-883. 2. Rupp Heinz. Омакор (Prescription Omega-3-Acid Ethyl Esters 90): From Severe Rhythm Disorders to Hypertriglyceridemia. Adv Ther. 2009 Jul; 26(7): 675-90. 3. Marchioli R. et al. Early Protection Against Sudden Death by n-3 Polyunsaturated Fatty Acids After Myocardial Infarction. Circulation 2002;105:1897-1903. 4. GISSI-HF investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2008; 372 (9645): 1223-1230. 5. GISSI-Prevenzione investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Lancet. 1999; 354(9177):447-455. 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Омакор от 30.01.2019. Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. ООО «36000 Лабораториз», 125171, г. Москва, Ленинградское ш., 16а, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис», тел.: (495) 258-42-80, www.abbott-russia.ru



но с различием в тяжести ХСН. Группы 1 и 2 не различались по частоте назначения АМКР.

Функциональный класс ХСН является интегральным показателем, который рассматривается, как предиктор смерти больных с ХСН [16, 17]. Пациенты были объединены в две подгруппы: ФК I–II ($n=282$, 47,8%) и ФК III–IV ($n=309$, 52,2%). В каждой подгруппе проведен анализ смертности в зависимости от ФК, диагностированного типа ритма и наличия тахикардии, которая при синусовом ритме определялась как ЧСС >70 , а при ритме ФП – ЧСС >90 уд./мин.

В таблице 2 представлена распространенность различных типов ритма в зависимости от ФК ХСН. С увеличением ФК ХСН уменьшается доля пациентов с синусовым ритмом и увеличивается доля с постоянной ФП.

Анализ смертности по любой причине в зависимости от наличия тахикардии и ФК ХСН приведен на рисунке 1 и в таблице 3. Смертность от любой причины во всех группах как при ФК I–II, так и ФК III–IV была выше при наличии тахикардии, но различия оказались недостоверными.

У пациентов, у которых основным ритмом был синусовый (группа 1 и 2), с увеличением ФК ХСН отмечается увеличение доли пациентов с тахикардией, причем в группе 1 статистически значимо. Параллельно в этих группах растет общая смертность при наличии тахикардии и более высокого ФК ХСН. При нормокардии в этих группах с увеличением ФК возрастания риска смерти не обнаружено.

Другая закономерность наблюдается у пациентов с постоянной ФП (в группе 3). Повышения числа пациентов с тахикардией с увеличением ФК ХСН не произошло, как не было выявлено и увеличения общей смертности при увеличении ФК, хотя риски общей смертности при ФК III–IV были выше на 40,1% по сравнению с группой пациентов с ФК I–II. Обращает на себя внимание, что у пациентов с постоянной ФП и нормокардией возрос риск общей смертности.

Дополнительно для оценки влияния изучаемых предикторов на общую смертность мы выполнили анализ методом логит-регрессии, в котором в качестве зависимой переменной использовался случай смерти пациента, а в качестве независимых переменных – наличие тахикардии, распределение по ФК ХСН (ФК I–II против ФК III–IV), показатель ШОКС и наличие или отсутствие ФП. Результаты анализа методом логит-регрессии представлены в таблице 4. В качестве независимой переменной не анализировали ФВ ЛЖ, так как представленная выборка является смешанной по этому параметру. В выборке превалирует СНсФВ (69,6%), а пациенты с СНпФВ и СНнФВ представлены в 17,8 и 12,6% случаев соответственно.

Выявлено, что наличие у пациента тахикардии, более тяжелый исходный ФК ХСН (III–IV) и количество баллов по шкале ШОКС являются значимыми предикторами неблагоприятного исхода, увеличивая риски смерти на 61%, в 4,9 раза и на 16% соответственно. Различные варианты ритма (ФП

или синусовый ритм) не оказывают значимого влияния на прогноз.

Обсуждение

По нашим данным, пароксизмальная форма ФП не является частой у пациентов с ХСН и большее значение имеют персистирующая и постоянная формы ФП. В течение года у 12,2% пациентов ФП диагностируется впервые, причем чаще развивается персистирующая форма.

Увеличение возраста ассоциировано как с развитием ХСН, так и ФП [1, 14, 16]. При условии эффективной терапии и улучшения выживаемости пациентов с ХСН можно ожидать увеличения распространенности у них ФП.

В нашем исследовании закономерно с увеличением ФК ХСН увеличивалось число пациентов с персистирующей и постоянной формами ФП. При оценке тяжести пациентов по ФК ХСН, ФВ ЛЖ и шкале ШОКС оказалось, что пациенты с пароксизмальной и персистирующей формами ФП сравнимы с пациентами, имеющими синусовый ритм. Группа с постоянной формой ФП оказалась клинически более тяжелой, что было показано и в других исследованиях [18, 19].

В нашем исследовании с увеличением ФК ХСН чаще регистрировалась тахикардия у пациентов с синусовым ритмом, а частота тахикардий при постоянной форме ФП достоверно не изменилась. При этом независимо от ритма достижение рекомендованных доз БАБ составило от 25 до 33%. Недостижение целевых доз БАБ проанализировано также в других исследованиях [20–22]. В исследовании MERIT-HF было показано, что доза метопролола сукцината 200 мг/сутки против 75 мг/сутки ассоциировалась со снижением числа госпитализаций, что предопределило в последующем прогноз жизни [23].

Наблюдение пациентов в городском Центре лечения ХСН в течение года приводит к высокой приверженности к терапии, хотя целевая ЧСС была достигнута в среднем у 49,6% пациентов. Подробные данные по пульсурежающей терапии у пациентов с ХСН и ФП, получавших лечение в Центре ХСН, опубликованы нами ранее [24].

Отсутствие достижения целевого уровня ЧСС может повлиять за счет тахикардии на общую смертность без учета ФК ХСН. Из данных литературы известно, что влияние на прогноз контролируемого ритма или ЧСС происходит в среднем в течение 1,5–2 лет [12]. Совокупное наличие высоких (III–IV) ФК классов ХСН и тахикардии приводит к увеличению общей смертности у пациентов с синусовым ритмом и пароксизмальной или персистирующей ФП. При постоянной форме ФП как при нормокардии, так и при тахикардии риски общей смертности высокие. Однако различия не были достоверными вследствие небольшой выборки, хотя как при I–II ФК наличие тахикардии увеличивало риски общей смертности в 2,2 раза, так и при III–IV ФК – в 1,4 раза.

Таблица 4. Результаты анализа влияния тахикардии, ФК ХСН, ШОКС и наличия ФП на общую смертность у пациентов с ХСН

Показатель	b	Exp (b)	Ст. ошибка	Z	p
Intercept	-17,9973		1044,8313	-0,02	0,9863
Наличие тахикардии	0,4778	1,61	0,3528	1,35	0,1757
Переход в III–IV ФК из I–II ФК	1,5891	4,9	0,5180	3,07	0,0022
Группа 1	13,4114	-	1044,8313	0,01	0,9898
Группа 2	14,2418	-	1044,8313	0,01	0,9891
Группа 3	14,1435	-	1044,8313	0,01	0,9892
Увеличение ШОКС на 1 балл	0,1503	1,16	0,0657	2,29	0,0221

Метод логит-регрессии показал, что различные варианты ритма (ФП или синусовый ритм) не оказывают достоверного влияния на прогноз, а увеличение риска смерти при постоянной ФП связано в первую очередь с тяжелыми клиническими проявлениями в этой группе, такими как IV ФК ХСН, низкая и промежуточная ФВ ЛЖ, высокий балл ШОКС [3 ($Q1=2$; $Q3=5$) балла]. В другом исследовании было показано, что после выписки из стационара независимо от типа ритма (синусовый или постоянная форма ФП) при увеличении ЧСС от 75 уд./мин на каждые 10 уд./мин достоверно растут риски 30-дневной и годовой смертности [25]. Известно, что тахикардия является самостоятельным предиктором смерти у пациентов с ХСН и в первую очередь у пациентов с ХСН на фоне синусового ритма, а назначение БАБ снижает этот риск [12, 26]. В то же время при постоянной ФП риск смерти увеличивался только при ЧСС >100 уд./мин [26], напротив, в мета-анализе MAGGIC тахикардия не оказалась значимым ФР смерти [27].

Сегодня появляются данные, что пульсурежающая терапия БАБ не может быть одинаково эффективной при синусовом ритме и при ритме ФП, так как в случае урежения ЧСС при синусовом ритме прогноз лучше, чем при ФП [4, 28, 29].

Существуют данные об увеличении риска смерти у пациентов с брадикардией на фоне ФП [16]. Некоторые авторы отмечают, что идеальная ЧСС для пациентов с ФП не определена, но, вероятно, она составит от 70 до 89 уд./мин [30]. В нашем исследовании в группе постоянной ФП риск смер-

ти был ассоциирован с ЧСС <90 уд./мин при ухудшении ФК ХСН.

Заключение

В модели выбранных факторов (ЧСС, ФК ХСН, тип ритма) ЧСС в динамике не повлияла на смертность. У эффективно леченных пациентов, которые получают базисную терапию ХСН, тахикардия не оказалась самостоятельным предиктором смерти, но в сочетании с более тяжелым ФК ХСН повлияла на прогноз у пациентов с синусовым ритмом и пароксизмальной и персистирующей ФП. Хотя при наличии постоянной ФП и тахикардии не было получено статистически значимого увеличения риска общей смертности, но отмечено, что риск смертельного исхода в сочетании с III–IV ФК ХСН был выше в 3,6 раза, чем при I–II ФК ХСН. При увеличении выборки можно ожидать достоверных различий. По результатам регрессионного анализа наблюдалось достоверное увеличение риска общей смертности только при утяжелении ФК ($p=0,002$) и увеличении показателя ШОКС на 1 балл ($p=0,02$), что подтверждает взаимосвязь этих двух показателей.

Таким образом, у пациентов с ХСН максимально снижается риск смерти при снижении показателя ШОКС и ФК ХСН. Для более точного изучения взаимосвязи тахикардии и прогноза жизни у пациентов с ХСН и ФП необходимо более длительное наблюдение за пациентами.

Конфликт интересов не заявлен.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Koroteyev A.V., Mareev Yu.V., Ovchinnikov A.G. et al. SEHF, RSC and RSMSIM national guidelines on CHF diagnostics and treatment (fourth revision) Approved at the SEHF Congress on December 7, 2012, at the SEHF Board of Directors meeting on March 31, 2013, and at the RSC Congress on September 25, 2013. Russian Heart Failure Journal. 2013;14 (7):379–472. [Russian: Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 года, на Правлении ОССН 31 марта 2013 и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 года. Журнал Сердечная Недостаточность. 2013;14(7):379–472.]. DOI: 10.18087/rhfj.2013.7.1860
- Polyakov D.S., Fomin I.V., Valikulova F.Yu., Vaisberg A.R., Kraiem N., Badin Yu.V. et al. The EPOCH-CHF epidemiological program: decompensated chronic heart failure in real-life clinical practice (EPOCH-D-CHF). Russian Heart Failure Journal. 2016;17 (5):299–305. [Russian: Поляков Д.С., Фомин И.В., Валикулова Ф.Ю., Вайсберг А.Р., Краием Н., Бадин Ю.В. 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
- Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiya. 2018;58 (S6):8–164. [Russian: Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гартанеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(S6):8–164]. DOI: 10.18087/cardio.2475
- Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JGF et al. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial

- fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *The Lancet*. 2014;384(9961):2235–43. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61373-8
5. McMurray J, Køber L, Robertson M, Dargie H, Colucci W, Lopez-Sendon J et al. Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(4):525–30. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.09.076
6. Pedersen OD, Bagger H, Køber L, Torp-Pedersen C. Trandolapril Reduces the Incidence of Atrial Fibrillation After Acute Myocardial Infarction in Patients with Left Ventricular Dysfunction. *Circulation*. 1999;100(4):376–80. DOI: 10.1161/01.CIR.100.4.376
7. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP et al. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *American Heart Journal*. 2006;152(1):86–92. PMID: 16838426
8. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H et al. Eplerenone and Atrial Fibrillation in Mild Systolic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(18):1598–603. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.11.063
9. McAlister FA. Meta-analysis: β -blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Annals of Internal Medicine*. 2009;150(11):784–94. DOI: 10.7326/0003-4819-150-11-200906020-00006
10. Böhm M, Borer J, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Komajda M, Lopez-Sendon J et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clinical Research in Cardiology*. 2013;102(1):11–22. DOI: 10.1007/s00392-012-0467-8
11. Flannery G, Gehrig-Mills R, Billah B, Krum H. Analysis of Randomized Controlled Trials on the Effect of Magnitude of Heart Rate Reduction on Clinical Outcomes in Patients with Systolic Chronic Heart Failure Receiving Beta-Blockers. *The American Journal of Cardiology*. 2008;101(6):865–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.11.023
12. Fiuzat M, Wojdyla D, Pina L, Adams K, Whellan D, O'Connor CM. Heart Rate or Beta-Blocker Dose? Association with Outcomes in Ambulatory Heart Failure Patients With Systolic Dysfunction. *JACC: Heart Failure*. 2016;4(2):109–15. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.09.002
13. Cullington D, Goode KM, Clark AL, Cleland JGF. Heart rate achieved or beta-blocker dose in patients with chronic heart failure: which is the better target? *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(7):737–47. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs060
14. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2893–962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
15. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH et al. 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. *Circulation*. 2013;128(16):e240–327. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31829e8776
16. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS 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. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
17. O'Meara E, Solomon S, McMurray JJ, Pfeffer M, Yusuf S, Michelson E et al. Effect of candesartan on New York Heart Association functional class Results of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *European Heart Journal*. 2004;25(21):1920–6. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.07.025
18. Koziołova N.A., Nikonova Yu.N., Shilova Ya.E., Agafonov A.V., Polianskaya E.A. Description of chronic heart failure against the background of permanent atrial fibrillation. *Russian Heart Failure Journal*. 2013;14(1):14–21. [Russian: Козилова Н.А., Никонова Ю.Н., Шилова Я.Э., Агафонов А.В., Полянская Е.А. Характеристика хронической сердечной недостаточности на фоне перманентной формы фибрилляции предсердий. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2013;14(1):14–21.]. DOI: 10.18087/rhfj.2013.1.1806
19. Thihalolipavan S, Morin DP. Atrial Fibrillation and Heart Failure: Update 2015. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2015;58(2):126–35. DOI: 10.1016/j.pcad.2015.07.004
20. Fiuzat M, Wojdyla D, Kitzman D, Fleg J, Keteyian SJ, Kraus WE et al. Relationship of Beta-Blocker Dose with Outcomes in Ambulatory Heart Failure Patients With Systolic Dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(3):208–15. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.03.023
21. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH et al. Dosing of Beta-Blocker Therapy Before, During, and After Hospitalization for Heart Failure (from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure). *The American Journal of Cardiology*. 2008;102(11):1524–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.07.045
22. Dierckx R, Cleland JGF, Parsons S, Putzu P, Pellicori P, Dicken B et al. Prescribing Patterns to Optimize Heart Rate: analysis of 1,000 consecutive outpatient appointments to a single heart failure clinic over a 6-month period. *JACC: Heart Failure*. 2015;3(3):224–30. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.11.003
23. Wikstrand J, Hjalmarson Å, Waagstein F, Fagerberg B, Jörn, Goldstein S, Kjekshus J et al. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in patients with heart failure: analysis of the experience in metoprolol CR/XL randomized intervention trial in chronic heart failure (MERIT-HF). *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(3):491–8. DOI: 10.1016/S0735-1097(02)01970-8
24. Vinogradova N.G., Fomin I.V., Polyakov D.S., Zhirkova M.M., Tyurin A.A., Krylova A.N. et al. Effectiveness of control over hemodynamic indexes and prognosis for patients with CHF and atrial fibrillation in real-life clinical practice. *Kardiologiya*. 2018;58(8):43–53. [Russian: Виноградова Н.Г., Фомин И.В., Поляков Д.С., Жиркова М.М., Тюрин А.А., Крылова А.Н. и др. Эффективность контроля гемодинамических показателей и прогноз пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий в условиях реальной клинической практики. *Кардиология*. 2018;58(8):43–53.]. DOI: 10.18087/cardio.2440
25. Laskey WK, Alomari I, Cox M, Schulte PJ, Zhao X, Hernandez AF et al. Heart Rate at Hospital Discharge in Patients with Heart Failure Is Associated With Mortality and Rehospitalization. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4(4):e001626–e001626. DOI: 10.1161/JAHA.114.001626
26. Li S-J, Sartipy U, Lund LH, Dahlström U, Adiels M, Petzold M et al. Prognostic Significance of Resting Heart Rate and Use of β -Blockers in Atrial Fibrillation and Sinus Rhythm in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction CLINICAL PERSPECTIVE: Findings From the Swedish Heart Failure Registry. *Circulation: Heart Failure*. 2015;8(5):871–9. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002285
27. Simpson J, Castagno D, Doughty RN, Poppe KK, Earle N, Squire I et al. Is heart rate a risk marker in patients with chronic heart failure and concomitant atrial fibrillation? Results from the MAGGIC meta-analysis. *European Journal of Heart Failure*. 2015;17(11):1182–91. DOI: 10.1002/ehf.346
28. Rienstra M, Damman K, Mulder BA, Van Gelder IC, McMurray JJV, Van Veldhuisen DJ. Beta-Blockers and Outcome in Heart Failure and Atrial Fibrillation. *JACC: Heart Failure*. 2013;1(1):21–8. DOI: 10.1016/j.jchf.2012.09.002
29. Cullington D, Goode KM, Zhang J, Cleland JGF, Clark AL. Is heart rate important for patients with heart failure in atrial fibrillation? *JACC: Heart failure*. 2014;2(3):213–20. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.01.005
30. Mareev Y, Cleland JGF. Should β -blockers be used in patients with heart failure and atrial fibrillation? *Clinical Therapeutics*. 2015;37(10):2215–24. DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.08.017

Статья поступила 27.08.18 (Received 27.08.18)

Белый С. А., Лукашенко В. И., Комок В. В., Хубулава Г. Г.

ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8

КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТА С ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, сердечная недостаточность, мононуклеары костного мозга, ремоделирование миокарда

Ссылка для цитирования: Белый С. А., Лукашенко В. И., Комок В. В., Хубулава Г. Г. Клеточная терапия в комплексном лечении пациента с дилатационной кардиомиопатией. Клиническое наблюдение. Кардиология. 2019;59(4S):59–64

РЕЗЮМЕ

Приведено 13-летнее клиническое наблюдение за пациентом с дилатационной кардиомиопатией. В 2005 г. больному с ХСН IV ФК по NYHA было выполнено интракоронарное введение аутологичной мононуклеарной фракции костного мозга с положительной динамикой клинического состояния (I ФК ХСН) и длительной ремиссией (10 лет). В 2015 г. из-за ухудшения течения заболевания выполнено повторное интракоронарное введение аутологичной мононуклеарной фракции костного мозга, которое состояло из двух последовательных введений с разницей между ними 9 месяцев. Отмечаются выраженная положительная динамика ФВ и размеров ЛЖ в течение 3 лет наблюдения, улучшение качества жизни пациента. Наблюдение за больным будет продолжено.

Beliy S. A., Lukashenko V. I., Komok V. V., Khubulava G. G.

Academician Pavlov First St. Petersburg State Medical University, L. Tolstogo 6/8, St. Petersburg 197022

CELL THERAPY IN THE MULTIMODALITY TREATMENT OF A PATIENT WITH DILATED CARDIOMYOPATHY. A CASE REPORT

Keywords: dilated cardiomyopathy, heart failure, bone marrow mononuclear, myocardial remodeling

Ссылка для цитирования: Beliy S. A., Lukashenko V. I., Komok V. V., Khubulava G. G. Cell therapy in the multimodality treatment of a patient with dilated cardiomyopathy. A case report. Kardiologiia. 2019;59(4S):59–64

SUMMARY

We present a 13-years follow-up results in patient with dilated cardiomyopathy. We performed intracoronary infusion of bone marrow mononuclear fraction in patient with 4th heart failure functional class in 2005. We observed an improvement in symptoms (patient had 1st functional class of heart failure) during 10-years follow-up. In 2015 due to clinical worsening we performed 2nd and 3rd bone marrow mononuclear cells infusion with 9-month interval. We observed a significant improvement in symptoms, EF and LV sizes. We continue the follow-up.

Information about the corresponding author:

Beliy S. A., e-mail: sabel1968@mail.ru

Распространенность дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) составляет 1 на 250–500 человек в популяции [1–4]. Практика показывает, что прогноз ДКМП значительно улучшился за последние 10 лет, но остается достаточно серьезным. Восьмилетняя выживаемость без трансплантации сердца составляет 31% у пациентов с ХСН III–IV ФК по NYHA и 64% при ХСН I–II ФК [1, 4–10]. Около 50% операций по трансплантации сердца выполняются пациентам именно с этим диагнозом и является единственным радикальным способом их лечения. Учитывая известную проблему нехватки донорских органов, требуется разработка новых способов лечения ДКМП.

Лечение более 1000 больных с ХСН ишемической этиологии показало, что использование аутологичной мононуклеарной фракции костного мозга (АМФКМ) (в англоязычной литературе используется термин «ВММС» – Bone Marrow Mononuclear Cells) ассоциируется с увеличением выживаемости, улучшением систолической функции и нормализацией диастолической функции ЛЖ, уменьшением ФК ХСН, улучшением качества жизни у таких больных [11–14]. Данные отечественных авторов также поддерживают эти выводы [14]. Нам представляется, что для пациентов с ДКМП, у которых не происходит одномоментной некротической гибели миллионов

кардиомиоцитов и которые имеют относительно сохраненный сердечный внеклеточный матрикс, использование интракоронарного введения АМФКМ может быть весьма эффективным. В качестве примера приводим длительное (13-летнее) наблюдение за пациентом И. 1973 г. рождения.

Клиническое наблюдение

Пациент И., 42 года, поступил в кардиохирургическое отделение НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПГМУ им. Павлова 20 мая 2015 г. При поступлении жалобы на выраженную слабость, одышку при минимальной физической нагрузке. Тест 6-мин ходьбы выполнить не смог.

Считает себя больным с 1998 г., когда стал отмечать появление одышки при физической нагрузке. При обследовании были выявлены снижение ФВ ЛЖ до 47% и его дилатация. Больной наблюдался в лечебных учреждениях Санкт-Петербурга и в наше отделение поступил в июле 2005 г. с проявлениями ХСН IV ФК по NYHA. Была выполнена коронарография, которая не выявила поражения коронарных артерий. Установлен диагноз ДКМП. Пациенту проводилось парентеральное введение фуросемида в суточной дозе 80 мг, разделенное на два приема в течение 14 дней. В дальнейшем больной был переведен на прием фуросемида внутрь в суточной дозе 40 мг. На фоне диуретической терапии титровали дозы иАПФ, β -АБ, добавили блокатор минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон в дозе 25 мг/сут). Окончательные дозы препаратов были следующие: фозиноприл 40 мг/сут, бисопролол 10 мг/сут и спиронолактон 25 мг/сут. На фоне диуретической терапии и рекомендованного лечения состояние пациента стабилизировалось на уровне III ФК ХСН по NYHA.

В дальнейшем пациенту было предложено выполнить интракоронарное введение АМФКМ, как экспериментальный вариант лечения. Указанная работа выполнялась с учетом положений Хельсинкской декларации после утверждения протоколов исследования локальным этическим комитетом. От пациента было получено добровольное информированное согласие. 15 июля 2005 г. пациенту в условиях рентген-эндоваскулярной операционной было выполнено интракоронарное введение 60 мл АМФКМ. В левую коронарную артерию было введено 40 мл, в правую коронарную артерию – 20 мл. Количество моно-

нуклеарных клеток костного мозга составило $2,5 \times 10^9$ /л, CD34+ 6×10^7 /л. Забор костного мозга выполнялся в условиях операционной из грудины и передней подвздошной кости в количестве 140 мл под внутривенным наркозом. Выделение моонуклеарной фракции выполнялось в градиенте плотности гидроксиэтилкрахмала (патент № 2496871 от 27 октября 2013 г.) до остаточного объема 60 мл. При дальнейшем наблюдении отмечалось постепенное улучшение самочувствия, повышение работоспособности и качества жизни. Мочегонные были отменены полностью через 3 месяца после выписки пациента из стационара.

Динамика показателей ФВ ЛЖ, конечного диастолического (КДР) и конечного систолического размеров (КСР) ЛЖ после первого интракоронарного введения АМФКМ в 2005 г. представлена в таблице 1.

Дистанция, пройденная больным за 6 мин, исходно составила 50 м. В 2007 г. она составила 600 м.

С 2007 по 2012 г. пациент продолжал наблюдаться в нашем подразделении в плановом порядке 1 раз в год, получал целевые дозы иАПФ (фозиноприл 40 мг/сут), β -АБ (бисопролол 10 мг/сут) и спиронолактон 25 мг/сут. С 2012 по 2015 г. пациент в наше медицинское учреждение не обращался.

Ухудшение самочувствия в течение месяца до настоящей госпитализации, когда вновь появились жалобы на одышку при физических нагрузках, которые к моменту госпитализации (20.05.2015 г.) стали возникать при ходьбе на расстояние 8–10 м. При этом пациент получал всю назначенную ранее терапию (фозиноприл 40 мг/сут, бисопролол 10 мг/сут, спиронолактон 25 мг/сут). В клинике больной был обследован. Клинический анализ крови (21.05.2015 г.): эритроциты $5,0 \times 10^{12}$ /л; гемоглобин 156 г/л; гематокрит 46,0%; тромбоциты 271×10^9 /л; лейкоциты $7,5 \times 10^9$ /л; нейтрофилы 61,5%; лимфоциты 30,3%; моноциты 6,7%; эозинофилы 1,2%; СОЭ 8 мм/час.

ЭКГ (21.05.2015 г.): RR 0,83 сек; PQ 0,18 сек; QRS 0,09 сек; QT 0,38 сек. Ритм синусовый, ЧСС 72 уд/мин. Нарушение внутрижелудочковой проводимости по левой ножке пучка Гиса. Признаки гипертрофии ЛЖ. По сравнению с ЭКГ от 06.12.2011 г. без существенной динамики.

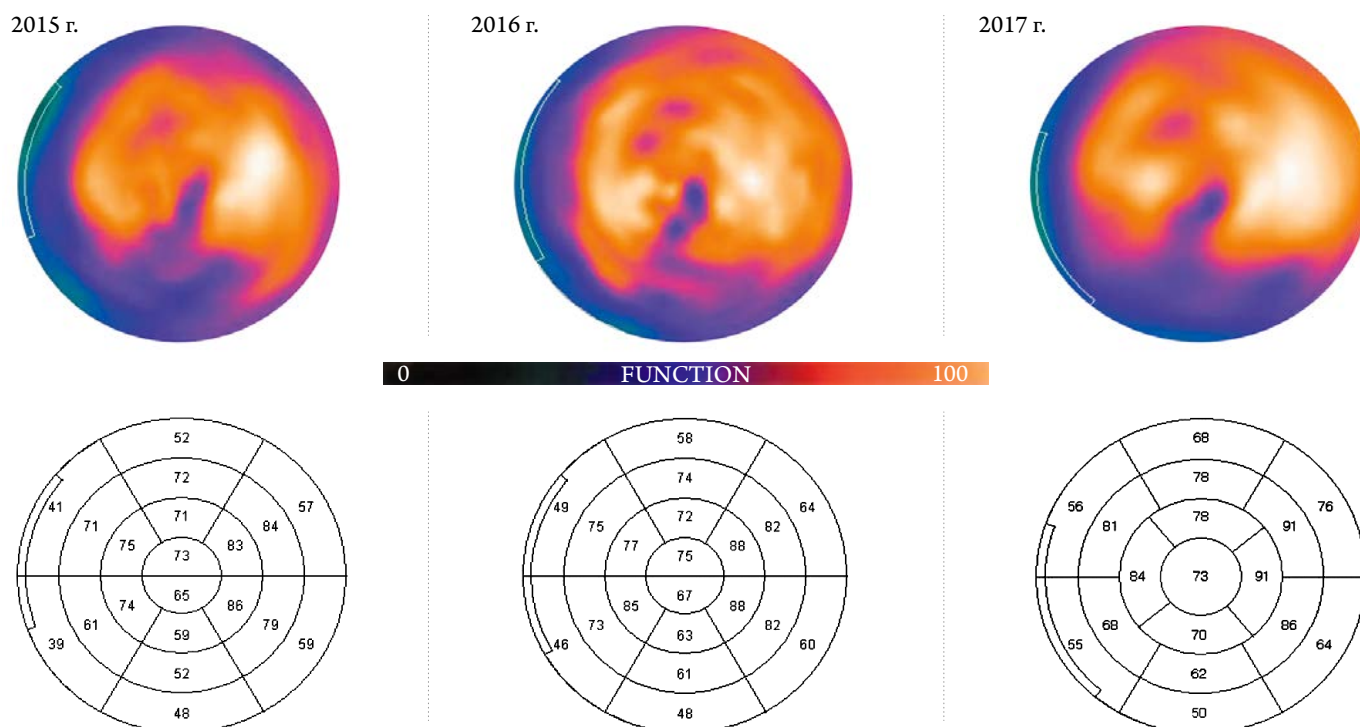
Биохимический анализ крови (21.05.2015 г.): билирубин общий 82,2 мкмоль/л (3,4–20,5); билирубин прямой 24,6 мкмоль/л (0,0–3,4); мочевины 9,0 ммоль/л (2,5–7,3); общий белок 59 г/л (65–85); С-реактивный белок 3,10 мг/л (0,10–8,20); мочевая кислота 660 мкмоль/л (155–428); тропонин I 0,010 нг/мл (0,000–0,040); КФК МВ 0,9 нг/мл (0,6–6,3).

ЭхоКГ (21.05.2015 г.): выраженная дилатация всех камер сердца. Гипертрофия стенок ЛЖ. Недостаточность митрального клапана 2–3 степени, недостаточность трикуспидального клапана 2-й степени. Расчетное давление в легочной артерии около 53 мм рт. ст. Диффузная гипо-

Таблица 1. Динамика показателей ФВ и размеров ЛЖ после первого интракоронарного введения АМФКМ в 2005 г.

Показатели	2005 г.	2006 г.	2007 г.
ФВ ЛЖ, %	27	38	42
КДР ЛЖ, мм	85	78	74
КСР ЛЖ, мм	74	64	62

Рисунок 1. Динамика перфузии миокарда ЛЖ после второго и третьего введения АМФКМ (нормальный уровень накопления технетрила 100–70%, незначительное снижение 69–55%, умеренное снижение 54–45%, значительное снижение 44–30%, резкое снижение 29–0%)



кинезия всех стенок ЛЖ. Сократимость миокарда ЛЖ резко снижена. ФВ по Симпсон 24%.

Пациент хорошо отреагировал на внутривенную диуретическую терапию (фуросемид в суточной дозе 80 мг на два приема, через 10 дней был переведен на торасемид в суточной дозе 20 мг) и достаточно быстро достигнута компенсация на уровне III ФК ХСН по NYHA (через 3 месяца мочегонная терапия была отменена полностью). Учитывая положительный опыт клеточной терапии, пациенту было вновь предложено выполнить интракоронарное введение АМФКМ. 3 июня 2015 г. пациенту было выполнено второе интракоронарное введение АМФКМ (количество моноклеарных клеток костного мозга составило $2,9 \times 10^9 / \text{л}$, $\text{CD}34+ 6,4 \times 10^7 / \text{л}$). Для усиления регенеративного эффекта через 9 месяцев (2 марта 2016 г.) было выполнено третье интракоронарное введение АМФКМ (количество моноклеарных клеток костного мозга составило $2,2 \times 10^9 / \text{л}$, $\text{CD}34+ 5,4 \times 10^7 / \text{л}$). Динамика показателей ФВ ЛЖ, КДР ЛЖ и КСР ЛЖ после второго и третьего интракоронарного введения АМФКМ в 2015 и 2016 гг. представлена в таблице 2.

Также отмечалось исчезновение митральной и трикуспидальной недостаточности при дальнейшем наблюдении.

Исходно (перед вторым введением АМФКМ) пациенту была выполнена однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) миокарда с технетрилом (2015 г.). ОФЭКТ была выполнена в динамике через 9 месяцев (2016 г.) и через 30 месяцев (2017 г.).

Таблица 2. Динамика ФВ и размеров ЛЖ после второго и третьего интракоронарного введения АМФКМ в 2015 и 2016 гг.

Показатели	2015 г.	2016 г.	2017 г.
ФВ ЛЖ, %	24	31	45
КДР ЛЖ, мм	88	81	68
КСР ЛЖ, мм	77	68	52

Динамика кровоснабжения миокарда ЛЖ представлена на рисунке 1.

Также по данным ОФЭКТ было отмечено значительное улучшение подвижности миокарда ЛЖ и его сократимости (систолическое утолщение). Динамика данных показателей представлена на рисунке 2.

Динамика показателей сократимости ЛЖ по данным ОФЭКТ миокарда с технетрилом после повторного введения АМФКМ в 2015 г. и 2016 г. представлена в таблице 3.

Таблица 3. Динамика показателей сократимости ЛЖ по данным ОФЭКТ миокарда с технетрилом после введения АМФКМ в 2015 и 2016 гг.

Год	КДО ЛЖ, мл	КСО ЛЖ, мл	ФВ ЛЖ, %
2015	474	393	17
2016	322	262	18
2017	181	119	34

КДО – конечный диастолический объем,
КСО – конечный систолический объем.

Дистанция, пройденная больным в ходе теста 6-мин ходьбы, в 2017 г. возросла до 600 метров. Пациент продолжает терапию ХСН: фозиноприл 40 мг/сут, бисопролол 10 мг/сут, спиронолактон 25 мг/сут.

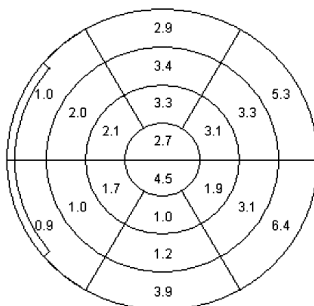
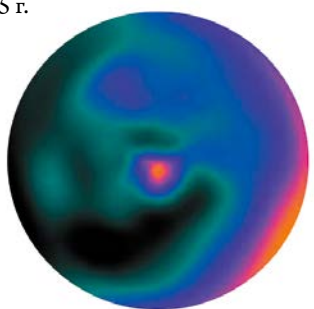
Обсуждение

Представленный нами клинический случай демонстрирует эффективность клеточной терапии при ХСН как исходе ДКМП. После первого введения АМФКМ (2005 г.) на фоне оптимальной консервативной терапии отмечен 10-летний период стабилизации состояния

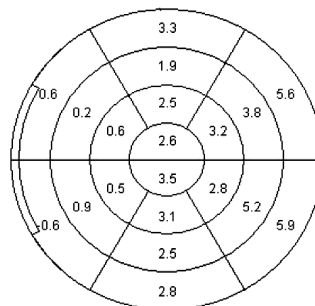
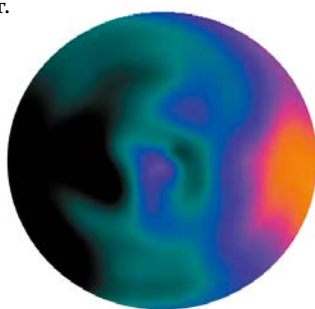
с хорошим качеством жизни. Однако хорошо известно, что истинное выздоровление при ДКМП – явление достаточно редкое, обычно имеет место постепенное снижение сократительной функции ЛЖ. Поэтому когда в 2015 г. произошло резкое ухудшение самочувствия пациента, он сам приехал к нам с просьбой еще раз ввести стволовые клетки в сердце. Важно отметить, что пациент все это время принимал подобранную для него терапию ХСН. Это позволило нам достаточно быстро его компенсировать и выполнить клеточную терапию. Более того, отчетливый положительный эффект после повторного

Рисунок 2. Динамика подвижности миокарда ЛЖ и его сократимости (систолическое утолщение) после второго и третьего введения АМФКМ по данным ОФЭКТ миокарда ЛЖ с технетрилом

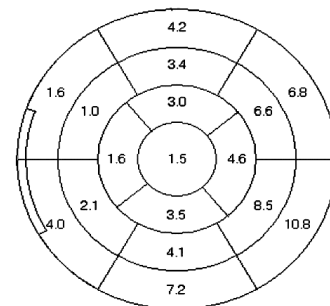
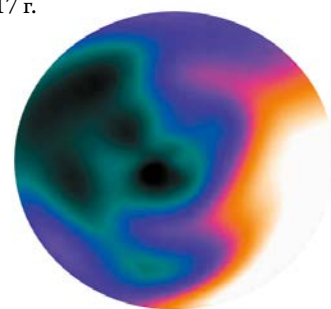
2015 г.



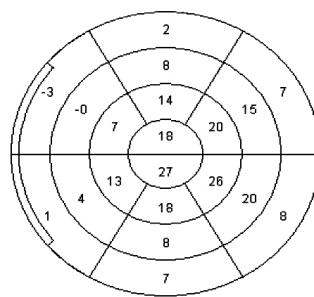
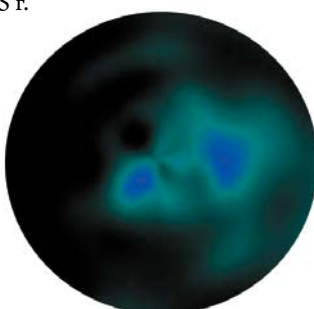
2016 г.



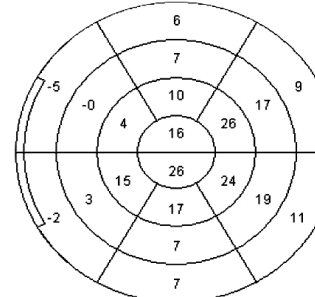
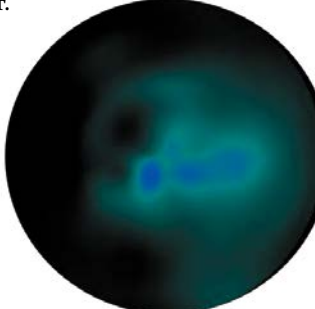
2017 г.



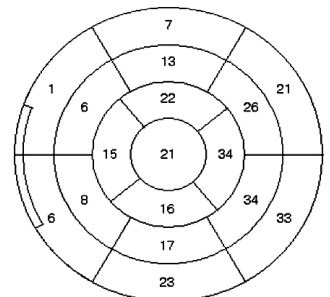
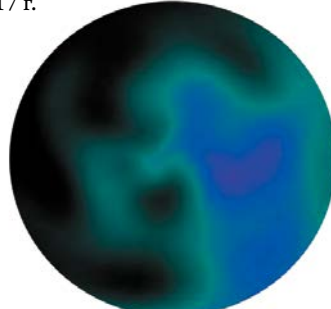
2015 г.



2016 г.



2017 г.



введения АМФКМ на фоне неизменной медикаментозной терапии можно трактовать, как серьезный сигнал об эффективности клеточной терапии у нашего пациента.

ХСН у пациента не была связана ни с ишемическим повреждением миокарда, ни с тяжелым течением гипертонической болезни (значения АД указывали даже в большей степени на гипотонию – 100–110/50–60 мм рт. ст.). Возможно, данный случай является исходом острого миокардита, который больной перенес в конце 1990-х годов, так как первые проявления ХСН и нарушение сократительной функции по данным ЭхоКГ относятся именно к этому периоду времени. Однако острый воспалительный процесс в миокарде должен разрешиться в течение нескольких месяцев, как правило, с полным восстановлением насосной функции сердца. Возможен, к сожалению, и другой сценарий. Процесс переходит в хроническое течение, в котором уже задействованы иммунные механизмы [15–20]. Это приводит к персистирующему повреждению кардиомиоцитов, заместительному фиброзу, снижению сократительной функции ЛЖ и развитию ДКМП или воспалительной кардиомиопатии (дифференциальный диагноз между этими состояниями проводится на основании данных эндомикардиальной биопсии) [15, 16]. Важно подчеркнуть, что мы применяем АМФКМ для лечения наших пациентов только при отсутствии клинических, лабораторных и инструментальных данных за острый воспалительный процесс любой локализации.

В настоящее время широко обсуждается необходимость повторных введений стволовых клеток, которые значительно усиливают процессы регенерации в сердце [21–25]. Эта идея является одним из главных выводов 10-летнего периода исследования стволовых клеток. При повторном выполнении клеточной терапии мы выполнили два введения АМФКМ с разницей по времени между

ними в 9 месяцев (второе введение 3 июня 2015 г., третье введение 2 марта 2016 г.). Обращает на себя внимание выраженная положительная динамика КДР (КДО) и КСР (КСО) ЛЖ на фоне повторных введений АМФКМ. Также обращает на себя внимание, что у пациентов с ДКМП имеет место выраженное нарушение перфузии миокарда ЛЖ, а постепенное улучшение этого показателя прямо коррелирует с улучшением показателей его сократимости.

Как механизм действия АМФКМ у пациентов с ХСН обсуждается: улучшение процессов кровоснабжения миокарда за счет процессов васкулогенеза, ангиогенеза и артериогенеза [26–29]; уменьшение апоптотической гибели кардиомиоцитов [26–30]; уменьшение репаративного и реактивного фиброза в миокарде [27–29]; регенерация сердца с появлением новых кардиомиоцитов, эндотелиальных и гладкомышечных клеток [27–29, 31, 32], иммуномодулирующее действие [33–35]. Эти положительные изменения в сердце могут быть связаны как непосредственно с участием клеток моноклеарной фракции в этих процессах, так и с выделением ими различных цитокинов, факторов роста и сигнальных молекул (паракринное действие).

Заключение

В заключение хотелось бы отметить, что использование АМФКМ для лечения пациентов с ДКМП на фоне оптимальной медикаментозной терапии является безопасной и эффективной методикой, которая может внести свой вклад в дальнейшее улучшение исходов у этой тяжелой категории пациентов. Именно такие выводы получены из мета-анализов, где было изучено использование АМФКМ у пациентов с неишемической кардиомиопатией [36–39].

Конфликт интересов не заявлен.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Braunwald E. Cardiomyopathies: An Overview. *Circulation Research*. 2017;121(7):711–21. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311812
2. Maron BJ. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113(14):1807–16. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287
3. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93(5):841–2. DOI: 10.1161/01.CIR.93.5.841
4. McKenna WJ, Maron BJ, Thiene G. Classification, Epidemiology, and Global Burden of Cardiomyopathies. *Circulation Research*. 2017;121(7):722–30. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309711
5. Merlo M, Stolfo D, Anzini M, Negri F, Pinamonti B, Barbati G et al. Persistent recovery of normal left ventricular function and dimension in idiopathic dilated cardiomyopathy during long-term follow-up: does real healing exist? *Journal of the American Heart Association*. 2015;4(1):e001504. DOI: 10.1161/JAHA.114.000570
6. Moon J, Shim CY, Kim Y-J, Park S, Kang S-M, Chung N et al. Left Atrial Volume as a Predictor of Left Ventricular Functional Recovery in Patients with Dilated Cardiomyopathy and Absence of Delayed Enhancement in Cardiac Magnetic Resonance. *Journal of Cardiac Failure*. 2016;22(4):265–71. DOI: 10.1016/j.cardfail.2015.12.011
7. Matsumura Y, Hoshikawa-Nagai E, Kubo T, Yamasaki N, Kitaoka H, Takata J et al. Prediction of left ventricular reverse remodeling after therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers and β blockers in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Cardiovascular Ultrasound*. 2015;13(1):14. DOI: 10.1186/s12947-015-0009-4
8. McNamara DM, Starling RC, Cooper LT, Boehmer JP, Mather PJ, Janosko KM et al. Clinical and Demographic Predictors of Outcomes in Recent Onset Dilated Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(11):1112–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.05.033

9. Di Lenarda A, Pinamonti B, Mestroni L, Salvi A, Sabbadini G, Gregori D et al. The natural history of dilated cardiomyopathy: a review of the Heart Muscle Disease Registry of Trieste. *Italian Heart Journal. Supplement: Official Journal of the Italian Federation of Cardiology*. 2004;5(4):253–66. PMID: 15346692
10. Merlo M, Caiffa T, Gobbo M, Adamo L, Sinagra G. Reverse remodeling in Dilated Cardiomyopathy: Insights and future perspectives. *IJC Heart & Vasculture*. 2018;18:52–7. DOI: 10.1016/j.ijcha.2018.02.005
11. Martin-Rendon E. Meta-Analyses of Human Cell-Based Cardiac Regeneration Therapies Response to Martin-Rendon: What Can Systematic Reviews Tell Us About Cell Therapies for Ischemic Heart Disease? *Circulation Research*. 2016;118(8):1264–72. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307540
12. Fisher SA, Doree C, Mathur A, Martin-Rendon E. Meta-Analysis of Cell Therapy Trials for Patients with Heart Failure. *Circulation Research*. 2015;116(8):1361–77. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304386
13. Fisher SA, Doree C, Mathur A, Taggart DP, Martin-Rendon E. Stem cell therapy for chronic ischaemic heart disease and congestive heart failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016; DOI: 10.1002/14651858.CD007888.pub3
14. Beliy S.A., Komok V.V. Cell therapy of chronic heart failure: State of the art. *Kardiologiia*. 2018;58 (S4):46–54. [Russian: Белый С. А., Комок В. В. Клеточная терапия хронической сердечной недостаточности – современное состояние проблемы. *Кардиология*. 2018;58(S4):46–54]. DOI: 10.18087/cardio.2442
15. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal*. 2013;34(33):2636–48. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd210
16. Krejci J, Mlejnek D, Sochorova D, Nemec P. Inflammatory Cardiomyopathy: A Current View on the Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *BioMed Research International*. 2016;2016:4087632. DOI: 10.1155/2016/4087632
17. Sánchez-Trujillo L, Vázquez-Garza E, Castillo EC, García-Rivas G, Torre-Amione G. Role of Adaptive Immunity in the Development and Progression of Heart Failure: New Evidence. *Archives of Medical Research*. 2017;48(1):1–11. DOI: 10.1016/j.arcmed.2016.12.008
18. Ismail MA, Hamid T, Bansal SS, Patel B, Kingery JR, Prabhu SD. Remodeling of the Mononuclear Phagocyte Network Underlies Chronic Inflammation and Disease Progression in Heart Failure: Critical Importance of the Cardiosplenic Axis. *Circulation Research*. 2014;114(2):266–82. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.301720
19. Van Linthout S, Tschöpe C. Inflammation – Cause or Consequence of Heart Failure or Both? *Current Heart Failure Reports*. 2017;14(4):251–65. DOI: 10.1007/s11897-017-0337-9
20. Rock KL, Lai J-J, Kono H. Innate and adaptive immune responses to cell death: Immunological reaction to cell death. *Immunological Reviews*. 2011;243(1):191–205. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01040.x
21. Bolli R. Repeated Cell Therapy: A Paradigm Shift Whose Time Has Come. *Circulation Research*. 2017;120(7):1072–4. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310710
22. Tokita Y, Tang X-L, Li Q, Wysoczynski M, Hong KU, Nakamura S et al. Repeated Administrations of Cardiac Progenitor Cells Are Markedly More Effective Than a Single Administration: A New Paradigm in Cell Therapy. *Circulation Research*. 2016;119(5):635–51. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308937
23. Guo Y, Wysoczynski M, Nong Y, Tomlin A, Zhu X, Gumpert AM et al. Repeated doses of cardiac mesenchymal cells are therapeutically superior to a single dose in mice with old myocardial infarction. *Basic Research in Cardiology*. 2017;112(2):18. DOI: 10.1007/s00395-017-0606-5
24. Tang X, Nakamura S, Li Q, Wysoczynski M, Gumpert AM, Wu W et al. Repeated Administrations of Cardiac Progenitor Cells Are Superior to a Single Administration of an Equivalent Cumulative Dose. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(4):pii: e007400. DOI: 10.1161/JAHA.117.007400
25. Wysoczynski M, Khan A, Bolli R. New Paradigms in Cell Therapy: Repeated Dosing, Intravenous Delivery, Immunomodulatory Actions, and New Cell Types. *Circulation Research*. 2018;123(2):138–58. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313251
26. Kubal C, Sheth K, Nadal-Ginard B, Galiñanes M. Bone marrow cells have a potent anti-ischemic effect against myocardial cell death in humans. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2006;132(5):1112–8. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2006.06.028
27. Duran JM, Makarewich CA, Sharp TE, Starosta T, Zhu F, Hoffman NE et al. Bone-Derived Stem Cells Repair the Heart After Myocardial Infarction Through Transdifferentiation and Paracrine Signaling Mechanisms. *Circulation Research*. 2013;113(5):539–52. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.301202
28. Hodgkinson CP, Bareja A, Gomez JA, Dzau VJ. Emerging Concepts in Paracrine Mechanisms in Regenerative Cardiovascular Medicine and Biology. *Circulation Research*. 2016;118(1):95–107. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.305373
29. Karantalis V, Balkan W, Schulman IH, Hatzistergos KE, Hare JM. Cell-based therapy for prevention and reversal of myocardial remodeling. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2012;303(3):H256–70. DOI: 10.1152/ajpheart.00221.2012
30. Alestalo K, Miettinen JA, Vuolteenaho O, Huikuri H, Lehenkari P. Bone Marrow Mononuclear Cell Transplantation Restores Inflammatory Balance of Cytokines after ST Segment Elevation Myocardial Infarction. *PLOS ONE*. 2015;10(12): e0145094. DOI: 10.1371/journal.pone.0145094
31. Barile L, Cerisoli F, Frati G, Gaetani R, Chimenti I, Forte E et al. Bone marrow-derived cells can acquire cardiac stem cells properties in damaged heart. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2011;15(1):63–71. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2009.00968.x
32. Yoon C-H, Koyanagi M, Iekushi K, Seeger F, Urbich C, Zeiher AM et al. Mechanism of Improved Cardiac Function After Bone Marrow Mononuclear Cell Therapy: Role of Cardiovascular Lineage Commitment. *Circulation*. 2010;121(18):2001–11. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.909291
33. Van den Akker F, Deddens JC, Doevendans PA, Sluijter JPG. Cardiac stem cell therapy to modulate inflammation upon myocardial infarction. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – General Subjects*. 2013;1830(2):2449–58. DOI: 10.1016/j.bbagen.2012.08.026
34. Marguti I, Yamamoto GL, da Costa TB, Rizzo LV, de Moraes LV. Expansion of CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ T cells by bone marrow-derived dendritic cells: In vitro Treg expansion by dendritic cells. *Immunology*. 2009;127(1):50–61. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2008.02927.x
35. Chen B, Frangogiannis NG. Immune cells in repair of the infarcted myocardium. *Microcirculation*. 2017;24(1):e12305. DOI: 10.1111/micc.12305
36. Lu Y, Wang Y, Lin M, Zhou J, Wang Z, Jiang M et al. A systematic review of randomised controlled trials examining the therapeutic effects of adult bone marrow-derived stem cells for non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Stem Cell Research & Therapy*. 2016;7(1):186. DOI: 10.1186/s13287-016-0441-x
37. Jiao R, Liu Y, Yang W-J, Zhu X-Y, Li J, Tang Q-Z. Effects of stem cell therapy on dilated cardiomyopathy. *Saudi Medical Journal*. 2014;35(12):1463–8. PMID: 25491210
38. Marquis-Gravel G, Stevens L-M, Mansour S, Avram R, Noisieux N. Stem Cell Therapy for the Treatment of Nonischemic Cardiomyopathy: A Systematic Review of the Literature and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Canadian Journal of Cardiology*. 2014;30(11):1378–84. DOI: 10.1016/j.cjca.2014.03.026
39. Poglajen G, Zemljic G, Frljak S, Cerar A, Andročec V, Sever M et al. Stem Cell Therapy in Patients with Chronic Nonischemic Heart Failure. *Stem Cells International*. 2018;2018:6487812. DOI: 10.1155/2018/6487812

Статья поступила 23.06.18 (Received 23.06.18)



Доверие препаратам KRKA – это доверие передовым технологиям и высокому Европейскому качеству (1)

Роксера®

розувастатин

5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг



Верное решение для снижения СС риска

ПРОДЛЕВАЯ
МОЛОДОСТЬ
сосудов



Показания к применению:* Первичная гиперхолестеринемия или смешанная дислипидемия. Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия. Гипертриглицеридемия. Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете. Первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта миокарда, артериальной реваскуляризации).

* Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Роксера®

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»

125212, г. Москва, Головинское шоссе, д. 5, корп. 1

Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91. e-mail: info.ru@krka.biz, www.krka.ru

KRKA

Трайкор

145 мг Фенофибрат

Для лечения дислипидемии*
при сахарном диабете II типа

Поможет остановить разрушения*

Осложнения
сахарного диабета
II типа

* В соответствии с клиническими рекомендациями «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом» гиплипидемическая терапия (статины, фибраты) должна назначаться для профилактики макрососудистых осложнений у больных с сахарным диабетом и с целью коррекции дислипидемии.

ООО «Эбботт Лэбораториз», 125171, Москва,
Ленинградское шоссе, д. 16а, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис».
Тел.: (495) 258-4280, факс: (495) 258-42-81, www.abbott-russia.ru



Трайкор, 145 мг
МНН: фенофибрат.
Регистрационный номер: ЛСР-002450/08.

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой, 145 мг.

Показания к применению. Гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия изолированная или смешанная (дислипидемия тип IIa, IIb, III, IV, V по классификации Фредриксона) у пациентов, для которых диета или другие немедикаментозные лечебные мероприятия (например, снижение массы тела или увеличение физической активности) оказались неэффективными, особенно при наличии связанных с дислипидемией факторов риска, таких как артериальная гипертензия и курение. Для лечения вторичной гиперлипидемии препарат применяется в тех случаях, когда гиперлипидемия сохраняется, несмотря на эффективное лечение основного заболевания (например, дислипидемия при сахарном диабете). **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к фенофибрату или другим компонентам лекарственного средства; тяжелые нарушения функции печени – класс C по шкале Чайлд-Пью (включая билиарный цирроз и персистирующее нарушение функции печени неясной этиологии); тяжелое и умеренное нарушение функции почек (клиренс креатинина ниже 60 мл/мин для данной дозировки препарата); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); наличие в анамнезе фотосенсибилизации или фототоксичности при лечении фибратами или кетопрофеном; заболевания желчного пузыря в анамнезе; период грудного вскармливания; врожденная галактоземия, недостаточность лактазы, нарушение всасывания глюкозы и галактозы (препарат содержит лактозу); врожденная фруктоземия, недостаточность сахаразы-изомальтазы (препарат содержит сахарозу); пациенты с аллергией к арахису, арахисовому маслу, соевому лецитину или родственным продуктам в анамнезе (в связи с риском развития реакции повышенной чувствительности); хронический или острый панкреатит, за исключением случаев острого панкреатита, обусловленного выраженной гипертриглицеридемией. С осторожностью*. У пациентов с факторами, предрасполагающими к развитию миопатии и/или рабдомиолиза, включая возраст старше 70 лет, отягощенный анамнез по наследственным мышечным заболеваниям, гипотиреоз и злоупотребление алкоголем; применение при беременности; при одновременном приеме пероральных антикоагулянтов, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания*.** Фертильность. Клинические данные по влиянию препарата на фертильность у мужчин или женщин отсутствуют, однако исследования на животных продемонстрировали обратное действие на фертильность препарата Трайкор. Беременность. Применять препарат во время беременности можно только после тщательной оценки соотношения ожидаемой пользы к возможному риску. Период грудного вскармливания. Не следует применять препарат во время грудного вскармливания. При необходимости применения препарата в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить. **Способ применения и дозы.** Необходимо продолжать соблюдать гиполипидемическую диету, которой пациент придерживался до начала лечения препаратом Трайкор 145 мг. Трайкор 145 мг можно принимать в любое время дня, независимо от времени приема пищи. Взрослые. По одной таблетке препарата Трайкор 145 мг один раз в сутки. Пожилые пациенты без почечной недостаточности. Рекомендуется принимать стандартную дозу для взрослых (1 таблетка в сутки). При отсутствии терапевтического эффекта после нескольких месяцев терапии (как правило, после 3-х месяцев) следует рассмотреть целесообразность назначения сопутствующей или альтернативной терапии. Пациенты с нарушениями функции печени. В связи с недостаточным количеством накопленных данных по применению препарата Трайкор у пациентов с нарушениями функции печени, не представляется возможным дать рекомендации по применению препарата у данной категории больных. Пациенты с нарушениями функции почек. Пациентам с легкой хронической почечной недостаточностью (клиренс креатинина выше 60 мл/мин) коррекция дозы не требуется. **Побочное действие*.** Признаки и симптомы расстройства желудочно-кишечного тракта (боль в животе, тошнота, диарея, метеоризм); повышение активности сывороточных трансаминаз. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **Передозировка*.** Специфический антидот неизвестен. При подозрении на передозировку следует назначить симптоматическое и, при необходимости, поддерживающее лечение. Гемодиализ неэффективен. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами*.** Фенофибрат усиливает эффект пероральных антикоагулянтов и может повысить риск кровотечений, что связано с вытеснением антикоагулянта из мест связывания с белками плазмы крови. Описано несколько тяжелых случаев обратимого нарушения почечной функции во время одновременного лечения фенофибратом и циклоспорином. При приеме фенофибрата одновременно с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы или другими фибратами повышается риск серьезного токсического воздействия на мышечные волокна. Такую комбинированную терапию следует проводить с осторожностью и тщательно контролировать состояние пациентов на предмет наличия признаков токсического влияния на мышечную ткань. При одновременном применении фенофибрата и глитазонов сообщалось о нескольких случаях обратимого парадоксального снижения концентрации холестерина ЛПВП. Поэтому при проведении одновременной терапии рекомендуется контроль концентрации холестерина ЛПВП, и в случае выраженного снижения концентрации холестерина ЛПВП препараты отменить. Пациенты, применяющие фенофибрат совместно с лекарственными препаратами, метаболизируемыми изоферментами CYP2C19, CYP2A6 и особенно CYP2C9 с узким терапевтическим индексом, должны находиться под тщательным наблюдением и, при необходимости, корректировать дозы этих препаратов. **Особые указания*.** Функция печени: рекомендуется контролировать активность трансаминаз (АЛТ, АСТ) каждые 3 месяца в течение первых 12 месяцев и периодически в течение дальнейшего лечения. Пациенты, у которых на фоне лечения повысилась активность трансаминаз, требуют внимания, и в случае повышения активности АЛТ и АСТ более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы прием препарата прекращают. При появлении симптомов гепатита (желтуха, кожный зуд) следует провести лабораторные исследования и, в случае подтверждения диагноза гепатит, отменить препарат Трайкор. Панкреатит: были описаны случаи развития панкреатита в период лечения препаратом Трайкор. Мышцы: при приеме препарата Трайкор и других лекарственных средств, снижающих концентрацию липидов, описаны случаи токсического влияния на мышечную ткань, с или без почечной недостаточности, включая очень редкие случаи рабдомиолиза. Частота такого нарушения повышается в случае гипопальбуниемии и почечной недостаточности в анамнезе. Токсическое влияние на мышечную ткань может быть заподозрено на основании жалоб пациента на слабость, диффузную миалгию, миозит, мышечные спазмы и судороги и/или выраженного повышения активности креатининфосфокиназы (КФК) (более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы). В этих случаях лечение препаратом Трайкор 145 мг необходимо прекратить. **Почечная функция:** в случае повышения концентрации креатинина более чем на 50 % выше верхней границы нормы лечение следует приостановить. Рекомендуется определять концентрацию креатинина в первые 3 месяца и периодически в течение дальнейшего лечения. Влияние на способность к управлению транспортными средствами и другими механизмами. Трайкор 145 мг не влияет или влияет в минимальной степени на способность к вождению транспортного средства и управлению механизмами (риск развития головокружения). **Условия отпуска*.** Отпускают по рецепту.

* Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

СИП от 20.02.2018 на основании ИМП от 26.01.2018