

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



KARDIOLOGIA

2'2019

Том 59

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ
И АНГИОГРАФИЧЕСКОЙ
ЭФФЕКТИВНОСТИ ДВУХЭТАПНОЙ
РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ
ПРИ ОИМ И ТРОМБОЗЕ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕКАНАЛИЗАЦИИ
ХРОНИЧЕСКОЙ ОККЛЮЗИИ КА

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ДЕФОРМАЦИИ МИОКАРДА ЛЖ
И ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ
С ПОМОЩЬЮ ТКАНЕВОЙ ДОППЛЕРО-
ГРАФИИ И SPECTLE-TRACKING
ЭхоКГ у ПАЦИЕНТОВ С ХСН

ВОЗМОЖНОСТИ ВЛИЯНИЯ
ДИСТАНТНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО
ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ
НА ИСХОД ОПЕРАЦИИ
ШУНТИРОВАНИЯ КА

ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА
ПРИ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛА
СРЕДНЕВЫСОКОГО РИСКА И ХБП

ЧКВ НА КА В СОЧЕТАНИИ
С ЭНДОВАСКУЛЯРНЫМ
ЗАКРЫТИЕМ ДЕФЕКТА
МЕЖПРЕДСЕРДНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ

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



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



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



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



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

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

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

КСАРЕЛТО® Международное непатентованное наименование: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15 или 20 мг ривароксабана микроинкапсулированного.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: – профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения; – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аписксабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены); тяжелая степень нарушения функции почек (КЛКр < 15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертонии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе); При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КЛКр 30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови; При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КЛКр 15–29 мл/мин); У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспа-

лительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антитромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КЛКр 15–29 мл/мин), повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), выраженное снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор^а, диарея, рвота^а, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях^а, кровотечение из уrogenитального тракта (включая гематурию и меноррагию^а), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины^а, лихорадка^а, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), повышение активности «печеночных» трансаминаз, кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома.

^а наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.

^б наблюдались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет.

Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.08.2018.

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ И ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: Байер АГ, Германия.

Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

KARDIOLOGIJA

2'2019

MONTHLY JOURNAL

Том 59

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

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

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

РЕДАКЦИЯ

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

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

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Общество специалистов по сердечной недостаточности»

Директор Издательства:
Чайковский М. Э.

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

РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМЫ

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

ИНДЕКСЫ РОСПЕЧАТИ

Для индивидуальных подписчиков – 71440
Для предприятий и организаций – 71441

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

Отпечатано в ПК ПРИНТЭКС. Дата выхода 18.02.2019. Тираж 5 000 экз.

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

© ООО «Общество специалистов по сердечной недостаточности»

KARDIOLOGIJA

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

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

2'2019

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)

Koziolova N. A. (Perm)

Lopatin Yu. M. (Volgograd)

Mamedov M. N. (Moscow)

Martsevich S. J. (Moscow)

Nedogoda S. V. (Volgograd)

Oganov R. G. (Moscow)

Orlova Ia. A. (Moscow)

Paleev N. R. (Moscow)

Panchenko E. P. (Moscow)

Perepech N. B. (S-Petersburg)

Pershukov I. V. (Voronezh)

Pogosova N. V. (Moscow)

Pokrovsky A. V. (Moscow)

Rozenshtaukh L. V. (Moscow)

Ruda M. Ya. (Moscow)

Sokolov E. I. (Moscow)

Seferovich Petar (Serbia)

Sytnikova M. Yu. (S-Petersburg)

Skibitsky V. V. (Krasnodar)

Tarlovskaya E. I. (N-Novgorod)

Filippatos Gerasimos (Greece)

Fomin I. V. (N-Novgorod)

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

Shlyakhto E. V. (S-Petersburg)

Yavelov I. S. (Moscow)

Albert Waldo (USA)

Cappato Riccardo (Italy)

ČEŠKA Richard (Czech Republic)

Ma Chang-Sheng (China)

C. Michael Valentine (USA)

Samuel Lévy (French)

EDITORIAL COUNCIL

Adamyan K. G. (Armenia)

Azizov V. A. (Azerbaijan)

Atkov O. Yu. (Moscow)

Belov Y. V. (Moscow)

Dzhusipov A. K. (Kazakhstan)

Iosseliani D. G. (Moscow)

Karpov R. S. (Tomsk)

Kovalenko V. N. (Ukraine)

Kurbanov R. D. (Uzbekistan)

Popovich M. I. (Moldova)

Savina N. M. (Moscow)

Tereshchenko S. N. (Moscow)

Chazov E. I. (Moscow)

Shalaev S. V. (Moscow)

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

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

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

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

Printed in PC PRINTEX.

Periodicity – 12 issues per year.

Circulation – 5 000 copies.

Reprint is possible only with permission of publishing house.

© ООО «Общество специалистов по сердечной недостаточности»

Содержание

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

Вышков Е. В., Крылов А. Л., Сыркина А. Г.,
Алексеева Я. В., Демьянов С. В.,
Баев А. Е., Марков В. А., Рябов В. В.
Двухэтапная реваскуляризация у пациентов
с острым инфарктом миокарда и массивным
тромбозом коронарной артерии

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Хелимский Д. А., Крестьянинов О. В.,
Бадоян А. Г., Пономарев Д. Н., Покушалов Е. А.
Опыт реканализации хронических окклюзий
коронарных артерий с использованием
современных эндоваскулярных методик

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Вдовенко Д. В., Либов И. А., Либис Р. А.
Тканевая доплерография и speckle-
tracking эхокардиография в оценке
функционального состояния миокарда
левых отделов сердца у больных
с хронической сердечной недостаточностью
и сохраненной фракцией выброса

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Ел Манаа Х. Э., Щечкочихин Д. Ю.,
Шабанова М. С., Ломоносова А. А.,
Гогниева Д. Г., Терновой С. К., Шария М. А.,
Меситская Д. Ф., Копылов Ф. Ю., Сыркин А. Л.
Возможности мультиспиральной компьютерной
томографии в оценке атеросклеротического
поражения коронарных артерий

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Ковалькова Н. А., Рагино Ю. И.,
Худякова А. Д., Денисова Д. В., Воевода М. И.
Уровни артериального давления
и распространенность артериальной
гипертонии в популяции жителей Центрального
региона Сибири в возрасте 25–45 лет

РАЗНОЕ

Тутер Д. С., Комаров Р. Н., Глазачев О. С.,
Сыркин А. Л., Северова Л. П., Иванова Е. В.,
Ломоносова А. А., Копылов Ф. Ю.
Дистантное ишемическое
прекондиционирование с использованием
нижней конечности перед шунтированием
коронарных артерий в условиях
искусственного кровообращения
и анестезии, включающей пропофол

Contents

ACUTE CORONARY SYNDROME

- 5 Vyshlov E. V., Krylov A. L., Syrkin A. G.,
Alexeeva Y. V., Demyanov S. V.,
Baev A. E., Markov V. A., Ryabov V. V.
Two-Stage Revascularization in Patients
with Acute Myocardial Infarction
and Massive Coronary Thrombosis

ISCHEMIC HEART DISEASE

- 10 Khelinskii D. A., Krestyaninov O. V.,
Badoyan A. G., Ponomarev D. N., Pokushalov E. A.
Recanalization of Chronic
Total Occlusions Using Modern
Endovascular Techniques

CHRONIC HEART FAILURE

- 17 Vdovenko D. V., Libov I. A., Libis R. A.
Assessment of Function of the Left
Heart Myocardium by Tissue Doppler
Imaging and Speckle Tracking
Echocardiography in Patients with
Chronic Heart Failure with Preserved
Left Ventricular Ejection Fraction

ATHEROSCLEROSIS

- 24 El Manaa H. E., Shchekochikhin D. Yu.,
Shabanova M. S., Lomonosova A. A.,
Gognieva D. G., Ternovoy S. K., Shariya M. A.,
Mesitskaya D. F., Kopylov Ph. Yu., Syrkin A. L.
Multislice Computed Tomography
Capabilities in Assessment of the Coronary
Arteries Atherosclerotic Lesions

EPIDEMIOLOGY

- 32 Kovalkova N. A., Ragino Yu. I.,
Hudyakova A. D., Denisova D. V., Voevoda M. I.
Blood Pressure Levels
and Prevalence of Arterial
Hypertension in the Population of Residents
of the Central Region of Siberia Aged 25–45 Years

MISCELLANEOUS

- 38 Tuter D. S., Komarov R. N., Glasachev O. S.,
Syrkin A. L., Severova L. P., Ivanova E. V.,
Lomonosova A. A., Kopylov F. Yu.
Remote Ischemic Preconditioning
With the Use of Lower Limb
Before Coronary Artery Bypass
Surgery With Cardiopulmonary
Bypass and Anesthesia
With Propofol

Содержание

Ротарь О. П., Алиева А. С., Бояринова М. А.,
Толкунова К. М., Конради А. О.

Концепция сосудистого возраста:
какой инструмент для оценки выбрать
в клинической практике?

Иоселиани Д. Г., Ковальчук И. А., Рафаели Т. Р.,
Рогатова А. Н., Степанов А. В., Захарова О. В.,
Пекарская М. В.

Одномоментные чрескожные вмешательства
на коронарных артериях в сочетании
с эндоваскулярным закрытием дефекта
межпредсердной перегородки у взрослых

НАУЧНАЯ ЖИЗНЬ

Канорский С. Г., Мамедов М. Н., Оганов Р. Г.
Конгресс Европейского общества кардиологов
(Мюнхен, 2018): результаты важнейших
клинических исследований

ПРАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ ПРИЛОЖЕНИЕ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКИХ ВРАЧЕЙ

КЛИНИЧЕСКИЕ СЕМИНАРЫ

Рустамова Я. К.
Актуальные вопросы диагностики
жизнеспособного миокарда

Айтбаев К. А., Муркамиллов И. Т., Фомин В. В.
Гиполипидемическая терапия
при хронической болезни почек: влияние
на риск развития сердечно-сосудистых
заболеваний и дисфункцию почек

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Комаров А. Л.
Выбор лечебной тактики
при тромбоэмболии легочной
артерии средневысокого риска
и хронической болезни почек

Contents

45 Rotar O. P., Alieva A. S., Boiarinova M. A.,
Tolkunova K. M., Konradi A. O.

Vascular Age Concept:
Which Approach Is Preferable
in Clinical Practice?

54 Ioseliani D. G., Kovalchuk I. A., Rafaeli T. R.,
Rogatova A. N., Stepanov A. V., Zakharova O. V.,
Pekarskaya M. V.

Simultaneous Percutaneous
Coronary Intervention
and Endovascular Closure
of Atrial Septal Defect in Adults

SCIENTIFIC LIFE

59 Kanorskii S. G., Mamedov M. N., Oganov R. G.
Congress of the European Society
of Cardiology (Munich, 2018):
Results of Most Important Clinical Trials

PRACTICAL CARDIOLOGY SUPPLEMENT FOR PRACTISING PHYSICIANS

CLINICAL SEMINARS

68 Rustamova Ya. K.
Actual Problems of Diagnostics
of Viable Myocardium

79 Aitbaev K. A., Murkamilov I. T., Fomin V. V.
Hypolipidemic Therapy
and Chronic Kidney Disease:
Effects on Cardiovascular Risks
and Renal Dysfunction

CASE REPORT

88 Komarov A. L.
The Choice of Treatment Tactics for
Thromboembolism of the Pulmonary
Artery of Medium-High Risk
and Chronic Kidney Disease

Вышков Е. В.^{1,2}, Крылов А. Л.¹, Сыркина А. Г.¹, Алексеева Я. В.¹,
Демьянов С. В.¹, Баев А. Е.¹, Марков В. А.^{1,2}, Рябов В. В.^{1,2}

¹ ФГБНУ «НИИ кардиологии», «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН, Томск, Россия

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

ДВУХЭТАПНАЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И МАССИВНЫМ ТРОМБОЗОМ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, чрескожные коронарные вмешательства, феномен *no-reflow*.

Ссылка для цитирования: Вышков Е. В., Крылов А. Л., Сыркина А. Г., Алексеева Я. В., Демьянов С. В., Баев А. Е., Марков В. А., Рябов В. В. Двухэтапная реваскуляризация у пациентов с острым инфарктом миокарда и массивным тромбозом коронарной артерии. Кардиология. 2019;59(2):5–9.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка безопасности и ангиографической эффективности двухэтапной реваскуляризации с отсроченным на 1 сут стентированием инфаркт-связанной коронарной артерии (КА) при ее массивном тромбозе у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ). **Материалы и методы.** В исследование были включены 12 больных ОИМ, у которых при экстренной инвазивной коронарографии (КГ) был обнаружен массивный тромбоз инфаркт-связанной КА длиной >3 диаметров артерии при наличии кровотока ТИМІ ІІ–ІІІ. Этим больным экстренное стентирование не выполняли, а в течение 1 сут продолжали антитромботическую терапию (АТТ). Через 1 сут выполняли повторную КГ и стентирование остаточного стеноза. **Результаты.** Через 1 сут терапии обнаружена регрессия тромба у всех пациентов (визуально: у 8 – полный лизис, у 4 – частичный). У 11 больных выполнено стентирование остаточного стеноза без осложнений. У 1 больного стентирование не выполнялось из-за незначимости стеноза (<50%). Осложнений стентирования, в том числе феномена *no-reflow* и рецидивов заболевания не наблюдалось. **Заключение.** У больных с массивным тромбозом КА при наличии кровотока ТИМІ ІІ–ІІІ продолжение консервативной АТТ в течение 1 сут с последующей повторной КГ и при необходимости стентированием остаточного стеноза является безопасной тактикой лечения, которая может уменьшать риск развития феномена *no-reflow*.

Vyshlov E. V.^{1,2}, Krylov A. L.¹, Syrkin A. G.¹, Alexeeva Y. V.¹,
Demyanov S. V.¹, Baev A. E.¹, Markov V. A.^{1,2}, Ryabov V. V.^{1,2}

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Tomsk, Russia

² Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

TWO-STAGE REVASCULARIZATION IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND MASSIVE CORONARY THROMBOSIS

Keywords: myocardial infarction; percutaneous coronary intervention; no-reflow phenomenon.

For citation: Vyshlov E. V., Krylov A. L., Syrkin A. G., Alexeeva Y. V., Demyanov S. V., Baev A. E., Markov V. A., Ryabov V. V. Two-Stage Revascularization in Patients with Acute Myocardial Infarction and Massive Coronary Thrombosis. Kardiologiia. 2019;59(2):5–9.

SUMMARY

Aim: to investigate safety and angiographic efficacy of two-stage revascularization with percutaneous coronary intervention (PCI) with stenting delayed by one day in patients with acute myocardial infarction (MI) and massive coronary thrombosis. **Materials and methods.** We included in this study 12 patients with massive infarct related coronary artery thrombus which length was greater than thrice the vessel diameter in the presence of TIMI grade II–III blood flow as detected by coronary angiography (CAG). The emergency PCI was not performed, and conservative antithrombotic therapy continued for 24 hours. After this day, CAG was repeated. **Results.** Repeat CAG in all patients showed thrombus regression which visually appeared as complete lysis in 8, and partial lysis – in 4 patients. Stenting of residual stenosis was performed in 11 patients without complications. In 1 patient residual stenosis was considered insignificant (<50%) therefore stenting was not performed. No-reflow phenomenon and recurrent MI were not observed. **Conclusion.** These data suggest that in patients with massive coronary artery thrombosis conservative antithrombotic therapy for 24 hours followed by repeated CAG and, if required, by stenting of residual stenosis, is safe treatment tactics that might reduce the risk of the no-reflow phenomenon.

Согласно современным клиническим рекомендациям, всем больным острым инфарктом миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST показано экстренное чрескож-

ное вмешательство (ЧКВ): первичное или после выполнения тромболитической терапии в рамках фармакоинвазивной стратегии реперфузии [1]. При этом выполнение

ЧКВ рекомендуется независимо от характера обнаруженного тромба. Как осложнение первичного ЧКВ часто возникает феномен *no-reflow*. Это резкое замедление скорости антеградного кровотока или его отсутствие при устранении очевидного препятствия кровотоку в инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА), т. е. блокада микроциркуляторного русла и соответственно нарушение перфузии миокарда [2]. Феномен *no-reflow* описан в конце прошлого века сначала в условиях эксперимента. Для клиники он приобрел большое значение в связи с широким внедрением первичного ЧКВ. Феномен *no-reflow* – это актуальная и нерешенная проблема современной неотложной кардиологии. Согласно данным литературы, в зависимости от метода диагностики этого феномена его частота может достигать 50% при выполнении первичного ЧКВ [3]. Развитие феномена *no-reflow* резко усугубляет течение ОИМ и значительно ухудшает прогноз жизни пациента [4]. Возможности профилактики этого осложнения очень ограничены. При первичном ЧКВ с этой целью тестировались многие препараты, в частности аденозин и абциксимаб, а также использовались устройства для аспирации тромба [5–7], но убедительного положительного влияния этих процедур на клинические исходы заболевания не доказано. Эффективных способов лечения развившегося феномена *no-reflow* в настоящее время не существует.

Один из основных механизмов развития этого феномена – микроэмболизация дистального русла при механическом разрушении тромба в коронарной артерии (КА) [8]. Прямое стентирование без предварительной баллонной дилатации дало противоречивые результаты [9], возможно из-за того, что происходит протрузия мягких тромботических масс в просвет стента. Кроме того, прямое стентирование в данной ситуации сопряжено с техническими трудностями.

В литературе описаны попытки предварительного консервативного лечения больных с массивным тромбом КА в сочетании с удовлетворительным кровотоком и выполнением ЧКВ только через несколько суток от начала терапии. По данным китайских авторов, у больных с тромбом ТТГ ≥ 3 по шкале ТИМІ [10] и кровотоком ТИМІ II–III задержка стентирования как минимум на 7 дней обеспечила улучшение перфузии миокарда, более высокую фракцию выброса левого желудочка и уменьшение частоты развития основных тяжелых сердечно-сосудистых осложнений в течение 1 года наблюдения [11].

Отечественные авторы также обсуждают отсроченное стентирование у больных ОИМ с массивным коронарным тромбом ТТГ > 3 . После первоначального достижения кровотока ТИМІ II–III и продолжения антитромботической терапии (АТТ), стентирование остаточного

стеноза откладывалось в одной работе на 9 сут, в другой – на 2–5 сут [12, 13]. В обеих работах такая тактика была признана безопасной, рецидивы заболевания не наблюдались, во всех случаях отмечено уменьшение тромбоза, а феномена *no-reflow* во время стентирования не было. При этом при контрольной инвазивной коронарографии (КГ) обнаружено, что у 61% больных остаточный стеноз был $< 75\%$, и это позволило не проводить данным больным стентирование [13].

Мы предположили, что задержка ЧКВ более чем на 1 сут нерациональна, так как, во-первых, теоретически повышает риск реокклюзии остаточного стеноза, во-вторых, приводит к задержке реабилитационных мероприятий, и соответственно, увеличению длительности пребывания больных в стационаре, и в-третьих, современной интенсивной АТТ в течение 1 сут может быть достаточно для регрессии тромба и более безопасного стентирования ИСКА.

Целью исследования была оценка безопасности и ангиографической эффективности двухэтапной реваскуляризации с отсроченным на 1 сут стентированием ИСКА при ее массивном тромбозе у больных ОИМ.

Материалы и методы

В исследование включали пациентов с ОИМ, у которых при экстренной КГ был обнаружен массивный тромбоз ИСКА длиной > 3 диаметров артерии при наличии кровотока ТИМІ II–III. Диагноз ОИМ был верифицирован согласно современным рекомендациям [14]. Все больные получали АТТ согласно рекомендациям, статины, β -адреноблокаторы. Критерием исключения был кардиогенный шок. При соответствии этим условиям экстренное стентирование не выполнялось, больного возвращали в палату интенсивной терапии, продолжали АТТ и только через 1 сут повторно выполняли КГ и решали вопрос о стентировании ИСКА.

Согласно критериям включения/исключения, в 2012–2016 гг. в исследование были включены 12 больных. Средний возраст составил 57 (53; 61) лет. Во всех случаях при выполнении инвазивной КГ использовали бедренный доступ, интродьюсер оставляли в бедренной артерии до выполнения повторной КГ. Время от начала ангинозного приступа до первой КГ составило 185 (162,5; 300) мин, время от первой до второй КГ – 23,5 (18; 25,5) ч.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета Statistica 10.0. В табл.1 и тексте качественные показатели представлены в виде абсолютного значения и доли в процентах от общего числа больных в группе. Проверку нормальности распределения производили двумя методами: Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро–Уилка. В связи с распределением, отличным от нормального,

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика больных

№	Возраст, годы	Пол	Локализация ИМ	ИСКА	Степень стеноза, %/кровоток по ТИМІ		Класс Killip	Внутривенная АТТ
					исходно	через 1 сут		
1	66	ж	НИМ	ОА	75/II	70/III	2	Гепарин, интегрин
2	64	м	ПИМ	ПНА	90/III	75/III	2	Гепарин
3	57	м	НИМ	ОА	80/II	75/III	1	Бивалирудин
4	60	ж	НИМ	ПКА	90/I (+ механическая ревааскуляризация)	75/II	1	Механическая реканализация, гепарин, монофрам
5	64	м	ПИМ	ПНА	90/II	75/III	3	Гепарин
6	59	м	ПИМ	ПНА	90/II	75/III	2	Гепарин
7	45	м	ПИМ	ПНА	80/III	<50/III	1	Гепарин, интегрин
8	55	м	НИМ	ПКА	75/II	75/III	2	Гепарин
9	62	ж	ПИМ	ПКА	90/II	75/III	2	Гепарин, монофрам
10	55	ж	НИМ	ПКА	90/0 (+ механическая ревааскуляризация)	70/II	1	Механическая реканализация, интегрин, гепарин
11	40	м	НИМ	ПКА	75/III	70/III	3	Гепарин
12	51	м	ПИМ	ПНА	80/II	75/III	1	Гепарин

АТТ – антитромботическая терапия; ИМ – инфаркт миокарда; ИСКА – инфаркт-связанная коронарная артерия; ПИМ – передний инфаркт миокарда; НИМ – нижний инфаркт миокарда; ПНА – передняя нисходящая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; ОА – огибающая артерия.

средние значения количественных признаков представлены в виде Me (Q1; Q4), где Me – медиана, Q1 – нижний квартиль, Q4 – верхний квартиль.

Результаты

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов, результаты КГ и данные АТТ представлены в табл.1.

У 3 больных на догоспитальном этапе была выполнена тромболитическая терапия с косвенными признаками коронарной реперфузии. У 2 больных при экстренной КГ была обнаружена окклюзия КА (по шкале ТИМІ 0–I). После механической реканализации проводником с нераскрытым баллоном был достигнут кровоток ТИМІ II и выявлен массивный тромбоз КА. У всех остальных больных уже на первой КГ был обнаружен массивный тромбоз КА с кровотоком по шкале ТИМІ II–III. Все больные на догоспитальном этапе получили внутривенный болюс гепарина 4 тыс. ед., нагрузочную дозу клопидогрела 300 мг и ацетилсалициловую кислоту (АСК) в дозе 250 мг. В палате реанимации у 11 больных была продолжена внутривенная инфузия нефракционированного гепарина в дозе, обеспечивающей увеличение активированного частичного тромбопластинового времени в 1,5–2 раза. Одному больному был назначен бивалирудин в соответствии с массой тела. Инфузия этих антикоагулянтов продолжалась минимум до проведения стентирования КА. Все пациенты продолжали получать АСК в дозе 75 мг/сут и клопидогрел в дозе 75 мг/сут, 4 пациентам была назначена дополнительная нагрузочная доза клопидогрела 300 мг (до общей дозы 600 мг). Четверо пациентов сразу после обнаружения массивного тромбоза дополнительно получили ингибиторы

рецепторов П₂Y₁₂ тромбоцитов эптифибатид (интегрин) и монофрам в дозах в соответствии с массой тела. Повторная КГ была выполнена в среднем через 23,5 ч. При этом обнаружена регрессия тромба у всех пациентов: у 7 – гемодинамически значимый стеноз ≥75% без визуальных признаков тромбоза, у 4 – гемодинамически значимый стеноз с остатками тромба, у 1 – гемодинамически незначимый стеноз (<50%) без тромбоза. Всем больным с гемодинамически значимыми инфаркт-связанными стенозами КА (n=11) выполнено стентирование этих артерий стентами с лекарственным покрытием. При этом не наблюдалось ни одного случая феномена no-reflow. Летальных исходов, рецидивов заболевания и больших кровотечений не было. Геморрагические осложнения были представлены только подкожными гематомами в местах пункции сосудов. Среднее время пребывания в стационаре составило 11,9 дня.

Обсуждение

Проведено только одно относительно большое рандомизированное исследование по отсроченному стентированию у больных ОИМ – DANAMI 3-DEFER [15], в котором 1215 больных были рандомизированы в соотношении 1:1. Независимо от наличия/отсутствия тромба в ИСКА, в основной группе при обнаружении кровотока ТИМІ II–III или достижении его «минимальным» вмешательством проводником и/или тромбаспирацией во время первичного ЧКВ выполнение стентирования задерживалось на 48 ч. В контрольной группе стентирование проводилось сразу, без задержки. Срок наблюдения за пациентами составил 42 мес. Обнаружено увеличение частоты внепланового стентирования, но при этом

наблюдалось увеличение фракции выброса левого желудочка в группе с отсроченным стентированием. Различий по частоте летальных исходов, рецидивов ОИМ и сердечной недостаточности не обнаружено. Авторы делают вывод, что необходимы дальнейшие исследования такой тактики лечения, в частности определение критериев для нее. Мы предполагаем, что эффект двухэтапной реваскуляризации мог быть «размыт» включением пациентов без тромбов или с тромбами небольших размеров, а также длительной задержкой стентирования.

Мета-анализ, включавший 5 нерандомизированных и небольшое рандомизированное исследование с общим числом 590 пациентов, показал, что отсроченное стентирование у больных ОИМ обеспечивает уменьшение частоты развития осложнений этой процедуры. Авторы также делают вывод, что нужны дополнительные исследования для уточнения показаний к такой тактике реваскуляризации [16].

Отличие нашей работы от выше цитируемых состоит в том, что мы, во-первых, включали больных только с массивным тромбозом ИСКА, а во-вторых, откладывали повторную КГ и стентирование только на 1 сут после первоначального достижения кровотока ТИМІ ІІ–ІІІ. Согласно нашим результатам, активной АТТ в течение 1 сут достаточно для лизиса интракоронарного тромба, что обеспечивает профилактику феномена *no-reflow* во время стентирования. Более раннее стентирование по сравнению с процедурами в цитируемых работах позволяет ускорить реабилитацию и уменьшить длительность пребывания больных в стационаре.

Раннее общепринятое ЧКВ в течение 24 ч после успешного тромболитика показало преимущество по сравнению с выборочным/отсроченным ЧКВ в виде уменьшения частоты реинфарктов миокарда и рецидивов ишемии [17, 18], что и нашло отражение в клинических рекомендациях [1]. Но у больных с массивным тромбозом ИСКА при достижении кровотока ТИМІ ІІ–ІІІ риск ретромбоза на фоне адекватной АТТ получается меньше,

чем риск феномена *no-reflow* во время экстренного стентирования. Поэтому задержка ЧКВ на 1 сут у этих больных, не предусмотренная современными рекомендациями, представляется более безопасной, чем выполнение экстренного ЧКВ согласно рекомендациям.

Недостатком настоящего исследования следует считать отсутствие контрольной группы, но это пилотное исследование, и результат в виде 100% профилактики феномена *no-reflow* у больных с наиболее высоким риском его развития дает основание предполагать действительную безопасность такой тактики реваскуляризации и планировать более масштабное исследование. Второй особенностью этой работы было то, что у больных после обнаружения массивного тромбоза использовалась разная терапия: продолжение гепаринотерапии или введение бивалирудина, и/или дополнительная нагрузочная доза клопидогрела либо использование ингибиторов рецепторов ІІЬ/ІІІа тромбоцитов. Решение о выборе этой АТТ принималось исходя из собственного клинического опыта дежурных врачей, так как четкие рекомендации по этому вопросу отсутствуют. Ввиду небольшого количества наблюдений у нас нет оснований утверждать наличие преимуществ той или иной терапии. Еще одним неиспользованным в настоящей работе подходом является назначение этим больным тикагрелора, а также возможно обсуждать проведение тромболитика.

Заключение

У больных с массивным тромбозом коронарной артерии при наличии кровотока по шкале ТИМІ ІІ–ІІІ в инфаркт-связанной коронарной артерии продолжение консервативной антитромботической терапии в течение 1 сут с последующей повторной инвазивной коронарографией является безопасной тактикой лечения, которая может уменьшать риск развития феномена *no-reflow*.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the author:

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Tomsk, Russia

Vyshlov Evgeny V. - MD.

E-mail: evv@cardio-tomsk.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ibanez B., James S., Agewall S. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2018; № 2 (39): 119–177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
2. Abbo K.M., Dooris M., Glasier S. et al. Features and outcome of no-reflow after percutaneous coronary intervention. AJC 1995;75(12):778–782.
3. Niccoli G., Burzotta F., Galiuto L. et al. Myocardial no-reflow in humans. J Am Coll Cardiol 2009;54:281–292.
4. Ndrepepa G., Tiroch K., Fusaro M. et al. 5-year prognostic value of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. J Am College Cardiology 2010;55(21):2383–2389.

5. Movsesyants M.Y., Mironkov A.B., Abugov S.A. Primary percutaneous coronary intervention combined with prophylaxis of microcirculatory embolism: results of hospital and long-term observation. *Cardiology and cardiovascular surgery* 2012;4(5):13–17. Russian (Мовсесянц М.Ю., Миронков А.Б., Абугов С.А. Первичное чрескожное коронарное вмешательство в сочетании с профилактикой эмболии микроциркуляторного русла: результаты госпитального и отдаленного периодов наблюдения. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия* 2012;4(5):13–17).
6. Ahn S.G., Choi H.H., Lee J.H. et al. The impact of initial and residual thrombus burden on the no-reflow phenomenon in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2015;26(3):245–253. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000197.
7. Niccoli G., Kharbanda R.K., Crea F., Banning A.P. No-reflow: again prevention is better than treatment. *Eur Heart J* 2010;31:2449–2455.
8. Jaffe R., Charron T., Puley G. et al. Microvascular obstruction and the no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2008;117:3152–3156. doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742312.
9. Berg R., Buhari C. Treating and preventing no reflow in the cardiac catheterization laboratory. *Curr Cardiol Rev* 2012;8(3):209–214.
10. Sianos G., Papafaklis M.I., Serruys P.W. Angiographic thrombus burden classification in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2010;22:6B–14B.
11. Ke D., Zhong W., Fan L., Chen L. Delayed versus immediate stenting for the treatment of ST-elevation acute myocardial infarction with a high thrombus burden. *Coron Artery Dis* 2012;23(7):497–506.
12. Semitko S.P., Analeev A.I., Gubenko I.M. et al. Results of sequential pharmacoinvasive treatment of ST elevation myocardial infarction with massive coronary thrombosis. *International Journal of Interventional Cardioangiology* 2013;35:70. Russian (Семитко С.П., Аналеев А.И. Губенко И.М. и др. Результаты поэтапного фармакоинвазивного лечения больных STEMI с массивным коронарным тромбозом. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии* 2013;35:70.)
13. Azarov A. V., Semitko S. P., Glezer M. G. et al. The results of delayed endovascular intervention in ST elevation acute myocardial infarction due to thrombotic occlusion of coronary artery. *Cardiovascular therapy and prevention* 2017; 16(1): 40–45. Russian (Азаров А.В., Семитко С.П., Глезер М.Г. и др. Результаты отсроченного эндоваскулярного вмешательства у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным тромбозом инфаркт-ответственной коронарной артерии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2017; 16(1): 40–45).
14. Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A. S. et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012; 33: 2551–2567. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs184.
15. Kelbæk H., Høfsten D.E., Køber L., et al. Deferred versus conventional stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (DANAMI 3-DEFER): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:2199–206. 10.1016/S0140-6736(16)30072-1
16. Freixa X., Belle L., Joseph L. et al. Immediate vs. delayed stenting in acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *EuroIntervention* 2013; 8(10):1207–16. DOI: 10.4244/EIJV8I10A185.
17. Borgia F., Goodman S.G., Halvorsen S. et al. Early routine percutaneous coronary intervention after fibrinolysis vs. standard therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2010;31(17):2156–2169.
18. D’Souza S.P., Mamas M.A., Fraser D.G., Fath-Ordoubadi F. Routine early coronary angioplasty versus ischaemia-guided angioplasty after thrombolysis in acute ST elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2011;32(8):972–982.

Поступила 12.04.18 (Received 12.04.18)

Хелимский Д. А., Крестьянинов О. В., Бадоян А. Г., Пономарев Д. Н., Покушалов Е. А.
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России,
Новосибирск, Россия

ОПЫТ РЕКАНАЛИЗАЦИИ ХРОНИЧЕСКИХ ОККЛЮЗИЙ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СОВРЕМЕННЫХ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ МЕТОДИК

Ключевые слова: хронические окклюзии коронарных артерий,
чрескожные коронарные вмешательства, реканализация, технический успех.

Ссылка для цитирования: Хелимский Д. А., Крестьянинов О. В., Бадоян А. Г., Пономарев Д. Н.,
Покушалов Е. А. Опыт реканализации хронических окклюзий коронарных артерий
с использованием современных эндоваскулярных методик. Кардиология. 2019;59(2):10–16.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка результатов чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) с использованием современных стратегий реканализации при хронических окклюзиях коронарных артерий (ХОКА) у пациентов с ишемической болезнью сердца. **Материалы и методы.** В период с 2014 по 2016 г. было выполнено 477 ЧКВ при ХОКА у 456 пациентов. Средний возраст пациентов составил $59,9 \pm 7,1$ года, 18,2% женщин. Наиболее часто встречались окклюзии правой коронарной артерии (КА) – у 292 (61,2%) пациентов, у 1 (0,2%) пациента поражение локализовалось в стволе левой КА, передняя нисходящая и огибающая КА были поражены у 111 (23,2%) и 73 (15,3%) пациентов соответственно. Сложность окклюзии оценивалась по шкале J-СТО, согласно которой 30% поражений классифицировались как простые, 36,4% – промежуточные, 23,7% – сложные и 18,9% – очень сложные. **Результаты.** Технический и процедурный успех были достигнуты у 374 (78,4%) и 366 (76,7%) пациентов соответственно. Антеградная стратегия реканализации использовалась в 378 (79,2%) случаях. Ретроградный подход применялся у 99 (20,7%) пациентов, у 27 – в качестве первичной стратегии. У 469 (98,3%) пациентов доступом для ЧКВ была выбрана лучевая артерия, а двойной доступ использовался у 147 (30,8%). На госпитальном этапе не было зафиксировано летальных исходов, общая частота госпитальных осложнений составила 3,5%. Среднее число стентов на 1 человека составило $1,6 \pm 0,98$. Среднее время флюороскопии составляло $36,2 \pm 21$ мин. **Заключение.** Частота развития осложнений, по данным нашего исследования, была сопоставима с результатами ЧКВ при неокклюзирующих поражениях коронарного русла. Однако, несмотря на большое количество ЧКВ по поводу ХОКА, показатели технического успеха уступают таковым в центрах со специализированными программами по ведению пациентов данной группы. Таким образом, требуется дальнейшая работа для преодоления этой разницы. Возможным решением данной проблемы может быть создание и внедрение в клиническую практику алгоритма реканализации ХОКА.

Khelimskii D. A., Krestyaninov O. V., Badoyan A. G., Ponomarev D. N., Pokushalov E. A.
National Medical Research Center named after acad. E. N. Meshalkin, Novosibirsk, Russia

RECANALIZATION OF CHRONIC TOTAL OCCLUSIONS USING MODERN ENDOVASCULAR TECHNIQUES

Keywords: chronic total occlusion; percutaneous coronary intervention; recanalization; technical success.

For citation: Khelimskii D. A., Krestyaninov O. V., Badoyan A. G., Ponomarev D. N., Pokushalov E. A.
Recanalization of Chronic Total Occlusions Using Modern Endovascular Techniques. Kardiologiia. 2019;59(2):10–16.

SUMMARY

Purpose: to assess results of percutaneous coronary intervention (PCI) with contemporary endovascular techniques of recanalization of chronic total coronary artery occlusions (CTO) in patients with ischemic heart disease (IHD). Occlusion (CTO) he procedural and in-hospital outcomes of consecutive patients undergoing chronic total occlusion percutaneous coronary intervention. **Materials and methods.** We retrospectively analyzed data from 456 consecutive patients (mean age 59.9 ± 7.1 years, 18.2% women) who underwent CTO PCI procedures (n=477) during 2014–2016 in the E. N. Meshalkin National Medical Research Center. CTO was localized in the right (61.2%), left anterior descending (23.2%) and left circumflex (15.3%) coronary arteries. In one patient CTO was located in the left main coronary artery. According to the J-CTO score, 30% of lesions were classified as easy, 36.4% intermediate, 23.7% difficult, and 18.9% very difficult. **Results.** Technical and procedural successes were achieved in 374 (78.4%) and 366 patients (76.7%), respectively. Antegrade approach was used in 378 (79.2%), retrograde approach – in 99 (20.7%) cases. Retrograde approach as primary strategy was used in 27 cases (5.7%). Most frequent access for CTO PCI was radial artery, contralateral injection was used in 151 cases (31.6%). Total number of stents per lesion was 1.6 ± 0.98 . The mean fluoroscopy time was 36.2 ± 31 min. **Conclusions.** The rate of procedural adverse events in our study was

low and similar to the non-CTO PCI series. However, despite the large number of CTO PCIs, the procedural success rate was still lower than in centers with dedicated programs for the management of such patients. Thus, further work is required to overcome this difference. Possible solution of this problem might be development and introduction in clinical practice of an algorithm for CTO recanalization.

Из всех поражений коронарных артерий (КА) хронические окклюзии являются наиболее технически сложными для реваскуляризации и требуют хорошей теоретической и практической подготовки. У 30–50% пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца, во время коронарографии (КГ) определяется хроническая окклюзия КА, по крайней мере, одного сосуда [1]. В настоящее время существует большое количество данных, свидетельствующих, что успешная реканализация хронических окклюзий КА (ХОКА) ассоциирована с улучшением систолической функции левого желудочка (ЛЖ), увеличением качества жизни и в условиях полной реваскуляризации может увеличить выживаемость [2–4]. Однако, учитывая отсутствие проспективных рандомизированных исследований, доказывающих пользу реканализации ХОКА, высокие дозы радиационного облучения, большой объем использования контрастного вещества и возможность тяжелых осложнений, связанных с процедурой, на долю ХОКА приходится только 10% всех процедур чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) [5–7]. Кроме того, наличие ХОКА является определяющим критерием в пользу выбора коронарного шунтирования [8, 9]. По современным рекомендациям, ХОКА вынесены в отдельный класс поражений, что основывается скорее на исторически низких показателях успеха ЧКВ. Однако этот низкий процент успеха может быть преодолен повышением опыта операторов, усовершенствованием техник и разработкой единого алгоритма реканализаций [10]. Так, в ряде опытных центров со специализированными программами по ведению данной группы пациентов технический успех ЧКВ при ХОКА превышает 90% [11–13].

Данное исследование проведено с целью оценки эффективности реканализации ХОКА в одном из крупнейших центров эндоваскулярной хирургии в России.

Материалы и методы

Данная работа представляет собой одноцентровое исследование с ретроспективным анализом медицинской документации пациентов, подвергшихся интервенционному вмешательству по поводу ХОКА с января 2014 г. по декабрь 2016 г. Клинические данные пациентов получены из медицинских карт и данных обследований.

Критериями включения были ХОКА сроком более 3 мес и показания к реваскуляризации путем ангиопластики со стентированием. Мы исключили пациентов с окклюзией КА, срок давности которой был менее 3 мес,

а также пациентов с наличием антеградного кровотока по артерии (оценка по шкале TIMI ≥ 1).

В исследование были включены 456 пациентов, из них 390 (81,8%) мужчин. Средний возраст пациентов составил $59,9 \pm 9,1$ года.

Данные о сократительной способности ЛЖ были получены с помощью трансторакальной эхокардиографии или радионуклидного исследования. Поражения коронарного русла были проанализированы по данным КГ. В частности, были определены локализация поражения, протяженность, извитость, кальциноз, форма проксимальной покрышки окклюзии (неопределенная, тупая, коническая), размеры проксимального и дистального участка окклюзированной артерии (рассчитан с помощью компьютерных программ), а также наличие мостовидных коллатералей, боковой ветви в зоне окклюзии, бифуркации в дистальной зоне окклюзии. Выраженность коллатералей и степени ретроградного заполнения окклюзированного сосуда основывались на классификациях Вернера [14] и Рентропа [15]. Сложность поражения оценивали по шкале J-СТО [16].

До операции все пациенты получали пероральные антитромбоцитарные препараты (ацетилсалициловая кислота в дозе 100 мг и клопидогрел в дозе 600 мг/сут). После установки интродьюсера все пациенты получали нефракционированный гепарин из расчета 80–100 ед/кг массы тела под контролем активированного частичного тромбопластинового времени. Выбор доступа и устройств основывался на предпочтениях оператора.

ХОКА определялась как отсутствие антеградного кровотока по КА (оценка кровотока по шкале TIMI 0) на протяжении более 3 мес [13]. Давность ХОКА устанавливали по дате перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) в зоне кровоснабжения соответствующего сосудистого бассейна либо по дате впервые проведенной КГ, при которой была диагностирована ХОКА.

Технический успех процедуры определялся как финальный резидуальный стеноз $< 30\%$ по данным КГ без признаков диссекции, с кровотоком по шкале TIMI 3.

Успех процедуры определялся как финальный резидуальный стеноз $< 30\%$ по данным ангиографии без признаков диссекции, с кровотоком по шкале TIMI 3 и отсутствием случаев смертности от любых причин, ИМ, связанного с лечением целевого поражения, реваскуляризации целевого сосуда методом ЧКВ или аортокоронарного шунтирования (АКШ), острого нарушения мозгового кровообращения, гемоперикарда, требующего пункции перикарда или хирургического вмешательства на госпитальном этапе.

ИМ, ассоциированный с ЧКВ, определяется как уровень тропонина в сыворотке крови, более чем в 5 раз превышающий 99-й перцентиль верхнего предела нормы у пациентов с нормальными исходными значениями (или повышение уровня тропонина более 20%, если базовые значения были повышенными) [17].

Больничные осложнения включают смерть от всех причин, ИМ и экстренное АКШ.

Кальциноз определяли как любое наличие кальция по данным КГ.

Степень развития коллатеральных сосудов оценивалась в соответствии с классификациями Вернера [14] и Рентропа [15].

Извитость определяли при наличии по крайней мере одного изгиба >45% в области окклюзии по данным КГ.

Длину окклюзии оценивали как <20 или ≥20 мм в соответствии с консенсусом EuroCOT Club [18].

Наличие поражения артерии донора определяли как гемодинамически значимый стеноз до/или в месте отхождения коллатеральных сосудов.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программ Statistica 8.0 и SPSS Statistics 17.0. Качественные параметры представлены как доли в процентах от общего числа больных, количественные данные – в виде среднего ± стандартное отклонение. Сравнительный анализ групп больных выполнен с использованием критерия t Стьюдента для количественных признаков. Для анализа качественных признаков в исследуемых группах использованы непараметрический критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Предикторы успешной реканализации ХОКА устанавливали с помощью одно- и многофакторного регрессионного анализа.

Результаты

Всего было выполнено 477 процедур реканализаций ХОКА у 456 пациентов. Клинико-демографические характеристики пациентов представлены в табл. 1. В 41,1% случаев пациенты имели III функциональный класс стенокардии напряжения. У 62 (12,9%) пациентов ранее была неуспешная попытка реканализации, в том числе в нашем центре – у 37 (7,7%); 349 (73,1%) пациентов ранее перенесли ИМ, причем в 61% случаев – в бассейне окклюзированной КА. Предшествующее АКШ отмечалось у 56 (11,7%) пациентов. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ у пациентов в среднем составляла 55,2±10,4%.

Наиболее часто встречались окклюзии правой КА (ПКА) – у 292 (61,2%) пациентов, у 1 (0,2%) поражение локализовалось в стволе левой КА (СтЛКА), передняя нисходящая артерия (ПНА) и огибающая артерия (ОА) были окклюзированы у 111 (23,2%) и 73 (15,3%) больных соответственно (табл. 2). У 440 (92,2%) пациентов с ХОКА отмечался правый тип кровоснабжения.

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов с ХОКА (n=456)

Показатель	Значение	
Возраст, годы	59,9±9,1	
Мужской пол	390 (85,5)	
Масса тела, кг	87,1±16,2	
Сахарный диабет	74 (16,2)	
Гипертоническая болезнь	446 (97,8)	
Дислипидемия	120 (26,3)	
ХБП	36 (7,9)	
ПИКС в анамнезе	349 (76,5)	
ПИКС в области окклюзии	291 (63,8)	
ЧКВ в анамнезе	220 (48,2)	
Предыдущая попытка реканализации	Всего	62 (13,6)
	В нашем центре	37 (8,1)
АКШ в анамнезе	56 (12,3)	
ФВ ЛЖ	55,2±10,4	
ФК стенокардии напряжения	II	151 (33,1)
	III	186 (40,9)
	IV	8 (1,7)
Нестабильная стенокардия	93 (20,4)	
Безболевая ишемия миокарда	18 (3,9)	
ФК ХСН по NYHA	II	232 (50,9)
	III	223 (48,9)
	IV	1 (0,2)
Нарушение регионарной сократимости по данным ЭхоКГ	Нет нарушений	58 (12,7)
	Акинезия	206 (45,2)
	Гипокинезия	175 (38,4)
	Дискинезия	17 (3,7)

Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%), если не указано другое. ХБП – хроническая болезнь почек; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; АКШ – аортокоронарное шунтирование; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов; ЭхоКГ – эхокардиография; Здесь и в табл. 2, 3: ХОКА – хронические окклюзии коронарных артерий.

У 30 (6,3%) пациентов окклюзия локализовалась в ранее стентированном сегменте. Сложность окклюзии оценивалась по шкале J-СТО, согласно которой 30% поражений классифицировались как простые, 36,4% – промежуточные, 23,7% – сложные и 18,9% – очень сложные.

При анализе характеристик окклюзированных артерий было выявлено, что в группе с безуспешной реканализацией чаще встречались кальцинированные (37,7 и 25,4% соответственно; $p=0,0008$), извитые (49,5% против 24,3%; $p=0,0001$) поражения с неопределенной культей (37,8% против 20,7%; $p=0,0004$), длиной более 20 мм (45% против 33,3%; $p=0,03$) (табл. 3). Поражение артерии-донора чаще отмечалось в группе с безуспешной реканализацией (31,5% против 17,4%; $p=0,002$). Соответственно, в группе с технической неудачей чаще встречались более тяжелые поражения со средней оценкой J-СТО 2,12 балла (против 1,23 балла в группе с успеш-

Таблица 2. Распределение по локализации ХОКА

Показатель		Всего (n=477)	Процедурный успех (n=366)	Процедурная неудача (n=111)	P
Целевой сосуд	Ствол ЛКА	1 (0,21)	1 (0,27)	0	0,99
	ПНА	111 (23,2)	90 (24,5)	21 (18,9)	0,24
	ОА	73 (15,3)	49 (13,3)	24 (21,6)	0,04
	ПКА	292 (61,2)	226 (67,2)	66 (59,4)	0,16
Правый тип кровоснабжения		440 (92,2)	339 (92,6)	101 (90,9)	0,54

Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%). ЛКА – левая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия.

Таблица 3. Ангиографическая характеристика обследованных пациентов

Показатель		Всего (n=477)	Процедурный успех (n=366)	Процедурная неудача (n=111)	P
Реокклюзия		30 (6,3)	28 (7,6)	2 (1,8)	0,02
Длина поражения более 20 мм		172 (36,1)	122 (33,3)	50 (45)	0,03
Наличие боковой ветви		277 (58,1)	209 (57,1)	68 (61,2)	0,44
Мостовидные коллатерали		108 (22,6)	83 (22,6)	25 (22,5)	0,99
Извитость артерии		144 (30,1)	89 (24,3)	55 (49,5)	0,0001
Форма культи	тупая	82 (17,1)	56 (15,3)	26 (23,4)	0,06
	острая	277 (58,1)	234 (63,9)	43 (38,7)	0,0001
	неопределенная	118 (24,7)	76 (20,7)	42 (37,8)	0,0004
Кальциноз		136 (28,5)	93 (25,4)	43 (38,7)	0,0008
Поражение артерии-донора		99 (20,7)	64 (17,4)	35 (31,5)	0,002
Бифуркация дистальнее ХОКА		132	101 (27,6)	31 (27,9)	0,99
Оценка по шкале J-СТО (среднее значение), баллы		1,46	1,26	2,12	0,0001

Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%).

Таблица 4. Характеристика коллатерального кровотока

Показатель		Общее (n=477)	Технический успех (n=366)	Техническая неудача (n=111)	P
По Вернеру	CC0	71 (14,9)	47 (12,8)	24 (21,7)	0,03
	CC1	213 (44,6)	169 (46,2)	44 (39,6)	0,23
	CC2	193 (40,5)	250 (41)	43 (38,7)	0,74
По Рентропу	0	1 (0,2)	1 (0,3)	0	0,99
	1	64 (13,4)	47 (12,8)	17 (15,3)	0,52
	2	220 (46,1)	169 (46,2)	51 (45,9)	0,99
	3	192 (40,3)	149 (40,7)	43 (38,8)	0,74

Таблица 5. Предикторы технического успеха

Предиктор	Отношение шансов (95% доверительный интервал)	p
Извитость	0,29 (от 0,18 до 0,48)	<0,001
Кальциноз	0,49 (от 0,30 до 0,80)	0,003
Неопределенная культя	0,39 (от 0,24 до 0,65)	<0,001
Поражение артерии-донора	0,44 (от 0,26 до 0,73)	0,001
Окклюзия не правой коронарной артерии	0,59 (от 0,35 до 0,97)	0,039

ной реканализацией; $p=0,001$). У пациентов с успешным вмешательством достоверно чаще отмечались такие характеристики, как реокклюзия (7,6% против 1,8%; $p=0,02$) и острая культя (63,9% против 38,7%; $p=0,0001$).

В группе с процедурной неудачей чаще отмечалось отсутствие прямого сообщения между артерией-донором и пораженным сосудом (табл. 4).

Мы выявили следующие предикторы, снижающие риск успешной реканализации ХОКА: извитость в теле окклюзии, кальциноз, неопределенная культя, окклюзия не ПКА, поражение артерии-донора (табл 5).

Процедура реваскуляризации была успешной у 366 (76,7%) пациентов. Во всех случаях причиной технической неудачи была невозможность прохождения

Таблица 6. Процедурные результаты (всего 477 процедур)

Показатель	Значение	
Процедурный успех	366 (76,7)	
Технический успех	374 (78,4)	
Доступы	лучевой	322 (67,5)
	бедренный	8 (1,7)
	двойной доступ	147 (30,8)
Антеградная стратегия	378 (96,4)	
Ретроградная стратегия	99 (20,8)	
Первично ретроградная стратегия	27 (5,7)	
Количество стентов	1,6±0,98	
Количество стентов с лекарственным покрытием, %	91,2	
Среднее время флюороскопии, мин	36,2±21	

Таблица 7. Сравнительная характеристика анте- и ретроградной реканализации

Показатель	Анте-градный подход (n=378)	Ретро-градный подход (n=99)	p	
Технический успех	303 (80,1)	71 (71,7)	0,07	
Процедурный успех	296 (78,3)	70 (70,7)	0,14	
Локализация поражения	СтЛКА	0	1 (1)	0,21
	ПНА	102 (26,9)	9 (9,1)	0,0001
	ОА	65 (17,1)	8 (8,1)	0,003
	ПКА	211 (55,8)	81 (81,8)	0,001
Устьеовое поражение	25 (6,6)	11 (11,1)	0,14	
Длина >20 мм	115 (30,4)	57 (57,5)	0,0001	
Наличие боковой ветви	212 (56,1)	65 (65,6)	0,08	
Мостовидные коллатерали	77 (20,3)	31 (31,3)	0,03	
Извитая артерия	100 (26,4)	44 (44,4)	0,0008	
Культя тупая	68 (17,9)	14 (14,1)	0,45	
Культя острая	244 (64,5)	33 (33,3)	0,0001	
Неопределенная культя	66 (17,4)	52 (52,5)	0,0001	
Кальциноз	100 (26,4)	36 (36,3)	0,06	
Поражение артерии-донора	88 (23,2)	11 (11,1)	0,007	
J-СТО score (средний)	1,24	2,28	0,0001	
Время флюороскопии	30,7±20,9	56,9±21,1	0,0001	
Количество стентов	1,5±1,2	1,8±1,2	0,04	

СтЛКА – ствол левой коронарной артерии; ПНА – передняя нисходящая артерия; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия.

Таблица 8. Осложнения

Показатель	Всего	Антеградный подход	Ретроградный подход
Инфаркт миокарда	8	5	3
Повторная реваскуляризация	10	5	5
Перфорация	15	9	6

проводника через окклюзированный сегмент. Выбор доступа, техники и устройств для реканализации определялся оператором с учетом характеристики поражения и собственного опыта. В табл.6 вынесены основные данные о результатах процедур реканализации. У 469 (98,3%) пациентов доступом для ЧКВ ХОКА была выбрана лучевая артерия, а двойной доступ использовался в 147 (30,8%) случаях. В 27 (5,7%) случаях ретроградная методика использовалась в качестве первичной стратегии. Среднее количество стентов на 1 человека составило 1,6±0,98. Среднее время флюороскопии составляло 36,2±21 мин.

Антеградная стратегия реканализации ХОКА была использована в 378 (79,2%) случаях, ретроградная – в 99 (20,7%). Статистически значимые различия в техническом и процедурном успехах в группах с анте- и ретроградной реканализацией не отмечались (табл. 7). Однако пациенты в группе с ретроградной реканализацией имели, как правило, более тяжелые поражения коронарного русла и, следовательно, более высокие оценки по J-СТО (в среднем 2,28 балла). Кроме того, в 82,8% случаев ретроградный подход применялся после неуспешной антеградной реканализации. Длительность флюороскопии также была достоверно больше при использовании ретроградного подхода (56,9±21,1 мин против 30,7±20,9 мин; p=0,0001). Среднее число стентов составило 1,8±1,2 против 1,5±1,2 в группе с антеградной реканализацией (p=0,04).

На госпитальном этапе не было зафиксировано летальных исходов. Периоперационный ИМ отмечен у 8 (1,6%) пациентов (табл. 8). Повторная реваскуляризация выполнялась у 10 (2%) пациентов: у 5 выполнено АКШ и у 5 – повторная попытка реканализации. Перфорация КА отмечалась у 15 пациентов. Однако в большинстве случаев (у 12 пациентов) они протекали бессимптомно и не потребовали дополнительных вмешательств. У 2 пациентов перфорация была купирована интраоперационно: в первом случае использовалась длительная экспозиция баллонного катетера в области перфорации, у второго пациента проводилась эмболизация перфорации с использованием клея Histoacryl. В одном случае потребовалась пункция перикарда. В остальных 12 случаях дополнительные вмешательства не требовались. Общая частота госпитальных осложнений составила 3,5%.

Обсуждение

За последние годы возможности эндоваскулярных вмешательств при ХОКА вплотную приблизились к таковым при открытой хирургии благодаря появлению новых устройств, методик реканализаций (в том числе ретроградной) и, что самое важное, накоплением опыта операторами. В совокупности это позволило повысить частоту успешных вмешательств.

Несмотря на большой опыт реканализации ХОКА, частота технического успеха, по данным нашего исследования, составила 78,4%. Аналогичный показатель в ведущих мировых центрах достигает 90% и более, что, возможно, связано с отсутствием четкого алгоритма реканализации ХОКА в нашем центре. Применение алгоритмов, разработанных североамериканским обществом и японскими коллегами, а также разработка собственного алгоритма, вероятно, могли бы повысить частоту успеха реканализации. Важно отметить, что в нашем исследовании из 111 пациентов с неуспешной попыткой реканализации, только в 21 случае была выполнена повторная реваскуляризация миокарда. В остальных случаях повторная попытка не выполнялась, хотя и была рекомендована у 32 пациентов, что подтверждает важность внедрения в клиническую практику алгоритма для определения оптимальной стратегии реканализации. В то же время общая частота развития госпитальных осложнений составила 3,5%; это сопоставимо с показателями в случае ЧКВ при неокклюзионных поражениях [6, 19, 20] и подтверждает, что эндоваскулярные вмешательства при ХОКА безопасны в руках опытного хирурга.

Влияние таких факторов, как кальциноз, извитость, неопределенная культя, на технический успех было неоднократно подтверждено результатами более ранних клинических исследований [16, 21–23]. В то же время фактор поражения артерии-донора был впервые выявлен в нашем исследовании. Неблагоприятное влияние данного фактора, вероятно, связано со снижением возможности ретроградной реканализации в результате снижения количества «интервенционных» коллатералей, а также с созданием препятствия для доступа в коллатеральную сеть. В то время как в некоторых исследованиях одним из предикторов неудачи реканализации является поражение ОА, а в других – поражение не ПНА, в нашем исследовании окклюзии, локализующиеся в ПНА и ОА, демонстрировали более низкую частоту реканализации. Это, с одной стороны, связано с потенциальной возможностью направить пациентов с окклюзией ПНА на АКШ, а с другой – с техническими трудностями ретроградной реканализации ПНА и ОА. Так, в нашем исследовании ретроградный подход при ХОКА ПНА и ОА применялся только у 9 из 8 пациентов соответственно.

Реооклюзии традиционно считались поражениями с низким успехом реканализации (от 60 до 71%) [24], однако результаты последних исследований показыва-

ют, что частота успеха ЧКВ при реокклюзиях достигает показателей при окклюзионных поражениях *de novo* [25]. В нашем исследовании ЧКВ по поводу реокклюзии выполнялись в 30 (6,3%) случаях. Процентный успех был достоверно выше у пациентов, которым выполнялась реканализация ранее стентированного сегмента, и составил 93,3% ($p=0,027$). При этом в 86,6% случаев использовалась антеградная стратегия. Однако требуются более крупные проспективные исследования для оценки процедурных и клинических результатов у данной группы пациентов.

Ретроградная стратегия в нашем исследовании использовалась в 99 (20,7%) случаях. Технический успех составил 71,7%, что несколько уступает мировым данным, согласно которым, показатели достигают 80% [26–28]. Первично ретроградная стратегия была использована в 27 (5,6%) случаях, а после антеградной стратегии – в 82 (17,1%). Технический успех составил 70 и 67% соответственно. В ряде исследований была показана более высокая частота успеха при первичной ретроградной стратегии, чем после неуспешной антеградной, однако в нашем исследовании частота успеха достоверно не различалась. В недавнем исследовании R. Dautov и соавт. показали, что даже невидимые на ангиограммах септальные сосуды могут быть успешно пройдены проводником, и их использование ассоциировано с высокой частотой успеха [29]. В нашем исследовании для ретроградной реканализации в 91% случаев использовались септальные артерии. Перфорация коллатеральных сосудов отмечалась в 3 случаях, однако не потребовалось дополнительных вмешательств. Этот показатель значительно ниже, чем в других исследованиях с высокой частотой использования эпикардальных артерий (в среднем 20%) [19, 26, 30]. Таким образом, наш опыт подтверждает, что септальные артерии следует рассматривать как артерии выбора при ретроградной реканализации.

Заключение

Частота развития осложнений, по данным нашего исследования, была сопоставима с результатами чрескожных коронарных вмешательств при неокклюзирующих поражениях коронарного русла. Однако, несмотря на большое количество чрескожных коронарных вмешательств по поводу хронических окклюзий коронарных артерий, показатели технического успеха уступают таковым в центрах со специализированными программами по ведению данной группы пациентов. Таким образом, требуется дальнейшая работа для преодоления этой разницы. Возможным решением данной проблемы может быть создание и внедрение в клиническую практику алгоритма реканализации хронических окклюзий коронарных артерий.

Information about the author:

National Medical Research Center named after acad. E. N. Meshalkin, Novosibirsk, Russia

Khelinskii Dmitrii A. – post-graduate student.

E-mail: dkhelim@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Christofferson R.D., Lehmann K.G., Martin G.V. et al. Effect of chronic total coronary occlusion on treatment strategy. *Am J Cardiol* 2005;95:1088–1091.
- Jones D.A., Weerackody R., Rathod K. et al. Successful recanalization of chronic total occlusions is associated with improved long-term survival. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:380–388.
- George S., Cockburn J., Clayton T.C. et al. British Cardiovascular Intervention Society; National Institute for Cardiovascular Outcomes Research. Long-term follow-up of elective chronic total coronary occlusion angioplasty: analysis from the U.K. Central Cardiac Audit Database. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:235–243.
- Joyal D., Afilalo J., Rinfret S. Effectiveness of recanalization of chronic total occlusions: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2010;160:179–187.
- Jolicœur E.M., Sketch M.J., Wojdyla D.M. et al. Percutaneous coronary interventions and cardiovascular outcomes for patients with chronic total occlusions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012;79:603–612.
- Grantham J.A., Marso S.P., Spertus J. et al. Chronic total occlusion angioplasty in the United States. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:479–486.
- Stone G.W., Kandzari D.E., Mehran R. et al. Percutaneous recanalization of chronically occluded coronary arteries: a consensus document: part I. *Circulation* 2005;112:2364–2372.
- Bourassa M.G., Roubin G.S., Detre K.M. et al. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation: patient screening, selection, and recruitment. *Am J Cardiol* 1995;75(9):3C–8C.
- Delacretaz E., Meier B. Therapeutic strategies with total coronary artery occlusions. *Am J Cardiol* 1997;79(2):185–187.
- Khelinskii D.A., Krestyaninov O.V., Shermuk A.A. et al. Predicting of endovascular intervention outcomes in patients with coronary artery chronic total occlusion. Can we forecast the result? *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya* 2017;21(1):91–97. Russian (Хелинский Д.А., Крестьянинов О.В., Шермук А.А. и др. Прогнозирование исхода эндоваскулярных вмешательств у пациентов с хроническими окклюзиями коронарных артерий. Можем ли мы предсказать результат? Патология кровообращения и кардиохирургия 2017;21(1):91–97.)
- Maeremans J., Knaapen P., Stuijzandb W.J. et al. Antegrade wire escalation for chronic total occlusions in coronary arteries: simple algorithms as a key to success. *J Cardiovasc Med* 2016;17(9):680–686.
- Brilakis E.S., Banerjee S., Karpaliotis D. et al. Procedural outcomes of chronic total occlusion percutaneous coronary intervention: a report from the NCDR (National Cardiovascular Data Registry). *J Am Coll Cardiol Intv* 2015;8:245–253.
- Brilakis E. *Manual of Coronary Chronic Total Occlusion Interventions: A Step-by-Step Approach*. 2nd ed. Cambridge, MA: Elsevier 2017.
- Werner G.S., Ferrari M., Heinke S. et al. Angiographic assessment of collateral connections in comparison with invasively determined collateral function in chronic coronary occlusions. *Circulation*. 2003;107(15):1972–7.
- Rentrop K.P., Cohen M., Blanke H. et al. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J Am Coll Cardiol* 1985;5(3):587–92.
- Morino Y., Abe M., Morimoto T. et al. J-CTO Registry Investigators. Predicting successful guidewire crossing through chronic total occlusion of native coronary lesions within 30 minutes: the J-CTO (Multicenter CTO Registry in Japan) score as a difficulty grading and time assessment tool. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:213–221.
- Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1581–1598.
- Sianos G., Barlis P., Di Mario C. et al. EuroCTO Club. European experience with the retrograde approach for the recanalization of coronary artery chronic total occlusions. A report on behalf of the EuroCTO Club. *EuroIntervention* 2008;4:84–92.
- Morino Y., Kimura T., Hayashi Y. et al. J-CTO Registry Investigators. In-hospital outcomes of contemporary percutaneous coronary intervention in patients with chronic total occlusion insights from the J-CTO Registry (Multicenter CTO Registry in Japan). *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:143–151.
- Patel V.G., Brayton K.M., Tamayo A. et al. Angiographic success and procedural complications in patients undergoing percutaneous coronary chronic total occlusion interventions: a weighted meta-analysis of 18,061 patients from 65 studies. *J Am Coll Cardiol Intv* 2013;6:128–136.
- Galassi A.R., Boukhris M., Azzarelli S. et al. Percutaneous coronary revascularization for chronic total occlusions: a novel predictive score of technical failure using advanced technologies. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:911–922.
- Christopoulos G., Kandzari D.E., Yeh R.W. et al. Development and validation of a novel scoring system for predicting technical success of chronic total occlusion percutaneous coronary interventions: the PROGRESS CTO (Prospective Global Registry for the Study of Chronic Total Occlusion Intervention) score. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:1–9.
- Alessandrino G., Chevalier B., Lefevre T. et al. A clinical and angiographic scoring system to predict the probability of successful first-attempt percutaneous coronary intervention in patients with total chronic coronary occlusion. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:1540–1548.
- Abdel-Karim A.R., Lombardi W.B., Banerjee S., Brilakis E.S. Contemporary outcomes of percutaneous intervention in chronic total coronary occlusions due to in-stent restenosis. *Cardiovasc Revasc Med* 2011;12:170–176.
- Christopoulos G., Karpaliotis D., Alaswad K. et al. The efficacy of “hybrid” percutaneous coronary intervention in chronic total occlusions caused by in-stent restenosis: insights from a US multicenter registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014;84:646–651.
- Galassi A.R., Sianos G., Werner G.S. et al. Euro CTO Club. Retrograde Recanalization of Chronic Total Occlusions in Europe. Procedural, In-Hospital, and Long-Term Outcomes From the Multicenter ERCTO Registry. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(22):2388–2400.
- Sudhir Rathore., Osamu Katoh., Hitoshi Matsuo. et al. Retrograde percutaneous recanalization of chronic total occlusion of the coronary arteries: procedural outcomes and predictors of success in contemporary practice. *Circ Cardiovasc Interv* 2009;2:124–132.
- Habara M., Tsuchikane E., Muramatsu T. et al. Retrograde Summit Investigators. Comparison of percutaneous coronary intervention for chronic total occlusion outcome according to operator experience from the Japanese retrograde summit registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016;87:1027–1035.
- Dautov R., Urena M., Nguyen C.M. et al. Safety and effectiveness of the surfing technique to cross septal collateral channels during retrograde chronic total occlusion percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention* 2017;12:1859–1867.
- Sapontis J., Salisbury A.C., Yeh R.W. et al. Early Procedural and Health Status Outcomes After Chronic Total Occlusion Angioplasty: A Report From the OPEN-CTO Registry (Outcomes, Patient Health Status, and Efficiency in Chronic Total Occlusion Hybrid Procedures). *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:1523–1534.

Поступила 30.01.18 (Received 30.01.18)

Вдовенко Д. В.¹, Либов И. А.², Либис Р. А.¹

¹ ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

ТКАНЕВАЯ ДОППЛЕРОГРАФИЯ И SPECKLE-TRACKING ЭХОКАРДИОГРАФИЯ В ОЦЕНКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МИОКАРДА ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

Ключевые слова: speckle-tracking эхокардиография, сердечная недостаточность, диастолическая дисфункция, деформация миокарда.

Ссылка для цитирования: Вдовенко Д. В., Либов И. А., Либис Р. А. Тканевая доплерография и speckle-tracking эхокардиография в оценке функционального состояния миокарда левых отделов сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса. *Кардиология*. 2019;59(2):17–23.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка показателей деформации миокарда левого желудочка (ЛЖ) и диастолической функции и их клинического значения при хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (ХСН-СФВ), возникшей у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензией (АГ), с помощью технологии двумерного отслеживания пятен серой шкалы (speckle-tracking) эхокардиографии (ЭхоКГ) и тканевой доплерографии. **Материалы и методы.** Обследованы 80 больных ХСН-СФВ I–IIa стадии в возрасте 50–70 лет (50 мужчин и 30 женщин) и 35 здоровых лиц. Всем пациентам проводили тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ), ЭхоКГ по общепринятой методике и speckle-tracking ЭхоКГ. **Результаты.** По итогам ТШХ, у 26,9% пациентов имелся I функциональный класс (ФК) ХСН, у 48,3% – II ФК, у 24,8% – III ФК. У больных с ХСН-СФВ средняя фракция выброса по Симпсону составила $62,3 \pm 5,35\%$, индексированный конечный систолический объем предсердия (иКСО ЛП) – $45 \pm 8,1$ мл/м². Кроме того, выявлена диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ): у 60 больных по типу нарушенной релаксации, у 20 – по псевдонормальному типу. Выявлено снижение глобальной систолической продольной деформации (стрейн) ($-16,56 \pm 2,61\%$) и скорости деформации (стрейн-рейт) ($-0,75 \pm 0,11$ с⁻¹) ЛЖ, а также снижение стрейна и стрейн-рейта в базальном переднеперегородочном ($-13,62 \pm 3,44\%$ и $-0,77 \pm 0,04$ с⁻¹) и базальном переднебоковом ($-14,17 \pm 3,31\%$ и $-0,81 \pm 0,11$ с⁻¹) сегментах. Определено меньшее снижение стрейна ($-15,63 \pm 4,8\%$) и стрейн-рейта ($-1,4 \pm 0,23$ с⁻¹; $p < 0,05$) глобальной циркулярной деформации ЛЖ. Установлена положительная достоверная корреляция между значением систолического продольного стрейна ЛЖ и объемом левого предсердия ($r = 0,601$; $p < 0,01$). **Выводы.** У больных с ХСН-СФВ выявлены нарушение диастолической функции по типу нарушенной релаксации и по псевдонормальному типу, снижение глобальной продольной деформации и скорости деформации миокарда ЛЖ. Более выраженное снижение стрейна и стрейн-рейта выявлено в базальном переднеперегородочном и базальном переднебоковом сегментах. Циркулярная деформация ЛЖ у больных данной категории снижается незначительно.

Vdovenko D. V.¹, Libov I. A.², Libis R. A.¹

¹ Orenburg Medical State University, Orenburg, Russia

² Medical Academy of Continuing Education, Moscow, Russia

ASSESSMENT OF FUNCTION OF THE LEFT HEART MYOCARDIUM BY TISSUE DOPPLER IMAGING AND SPECKLE TRACKING ECHOCARDIOGRAPHY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE WITH PRESERVED LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION

Keywords: speckle-tracking echocardiography; heart failure; diastolic function; deformation.

For citation: Vdovenko D. V., Libov I. A., Libis R. A. Assessment of Function of the Left Heart Myocardium by Tissue Doppler Imaging and Speckle Tracking Echocardiography in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Kardiologia*. 2019;59(2):17–23.

SUMMARY

Aim: to study myocardial function in patients with chronic heart failure (CHF) with preserved left ventricular ejection fraction (PEF) by speckle tracking echocardiography and tissue doppler imaging. *Materials and methods.* We examined 80 patients aged 50–70 years with verified NYHA class I–IIa CHF and PEF due to arterial hypertension and ischemic heart disease, and 35 healthy persons. Examination included echocardiography, and speckle-tracking echocardiography. *Results.* According to 6-min walk test 26.9% of patients had functional class (FC) I CHF, 48.3% – FC II CHF, and 24.8 – FC III CHF. The mean left ventricular ejection fraction (Simpson's method) was $62.3 \pm 5.35\%$, mean end systolic left atrial volume index – $45 \pm 8.1 \text{ ml/m}^2$. All patients had left ventricular diastolic dysfunction: 60 patients – abnormal relaxation pattern, 20 patients – pseudonormal pattern. Other findings were reduced global longitudinal strain (GLS, $-16.56 \pm 2.61\%$) and GLS rate (GLSR, $-0.75 \pm 0.11 \text{ s}^{-1}$) of the left ventricle and reduced segmental strain and strain rate in basal anteroseptal ($-13.62 \pm 3.44\%$ and $-0.77 \pm 0.04 \text{ s}^{-1}$, respectively) and basal anterolateral ($-14.17 \pm 3.31\%$ and $-0.81 \pm 0.11 \text{ s}^{-1}$, respectively) segments. Lowering of global circular left ventricular strain and strain rate ($-15.63 \pm 4.8\%$ and $-1.4 \pm 0.23 \text{ s}^{-1}$, respectively) was found to be smaller than that of GLS ($p < 0.05$). There was positive correlation between left ventricular systolic GLS and left atrial volume ($r = 0.601$, $p < 0.01$). *Conclusions.* In patients with CHF and PEF we revealed alterations of diastolic function (abnormal relaxation and pseudonormal patterns), reductions of global and segmental strain and strain rate of the left ventricle. More pronounced lowering of segmental strain and strain rate was registered in left ventricular basal anteroseptal and basal anterolateral segments. Circular strain was found to be slightly reduced, while radial strain was unchanged.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одной из актуальных проблем современной медицины. Это связано со значительной распространенностью, прогрессирующим течением и частым неблагоприятным исходом данного заболевания.

Соответственно последним Европейским рекомендациям по диагностике и лечению ХСН от 2016 г., по величине фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) выделяют сердечную недостаточность (СН) с нормальной (сохраненной) ФВ ЛЖ (ФВ $\geq 50\%$), определяемую как диастолическую, и СН со сниженной ФВ ЛЖ (ФВ $< 40\%$) – систолическую. Так называемую серую зону представляют пациенты с ФВ ЛЖ 49–40%. Таковую СН называют СН с промежуточной ФВ ЛЖ [1].

Изучение функционального состояния миокарда у больных с ХСН является одной из основных диагностических задач.

Диастолическая дисфункция обусловлена замедлением активного расслабления, ослаблением эластической отдачи с уменьшением скорости раскручивания ЛЖ и повышением жесткости миокарда со снижением его податливости [2].

Оценка диастолической функции миокарда ЛЖ проводится с использованием импульсно-волновой доплеровской эхокардиографии (ЭхоКГ) [3]. В настоящее время используется тканевая миокардиальная доплерография (ТМД) [2,4].

В последние годы растет интерес к пациентам с ХСН и сохраненной фракцией выброса (ХСН-СФВ) ЛЖ. Новые современные ультразвуковые технологии позволяют установить, что при ХСН-СФВ нарушается не только диастолическая, но и систолическая функция миокарда ЛЖ [5]. Одной из таких технологий является speckle-tracking (технология отслеживания пятен двухмерного серошкального изображения), позволяющая изучать деформацию миокарда.

Понятие деформации миокарда впервые ввели в 1973 г. I. Mirsky и W.W. Parmley [6]. Деформация (стрейн, S) определяется как величина, отражающая изменение длины мышечного волокна относительно исходного значения. Деформация является положительной при удлинении или утолщении волокна, отрицательной – при укорочении или истончении. Скорость деформации (стрейн-рейт, SR, с^{-1}) представляет собой изменение деформации во времени. Мышца сердца имеет трехслойное строение: субэндокардиальный, средний и субэпикардиальный слои. В субэпикардиальном слое мышечные волокна ориентированы продольно и движутся в направлении левосторонней спирали, в субэндокардиальном слое волокна также расположены продольно, но движутся в направлении правосторонней спирали, в среднем слое мышечные волокна преимущественно сокращаются циркулярно [7]. Такая архитектура обеспечивает сокращение сердца по типу скрученной ленты, причем в основании сердца волокна сокращаются от эпикарда к эндокарду, а в области верхушки – от эндокарда к эпикарду. В соответствии с этим различают продольную, циркулярную и радиальную деформации.

Показатель деформации миокарда, или относительного изменения длины сегмента миокарда относительно его начальной формы, обозначается термином стрейн, выражается в процентах. Для одномерных (линейных) объектов эта деформация может быть представлена удлинением или укорочением. Для двух- и трехмерных объектов деформация является более сложной и представлена линейными деформациями и деформациями формы.

Скорость, с которой происходит деформация миокарда в одном измерении, называется скоростью стрейна (стрейн-рейт), обозначается символом ϵ' и измеряется в с^{-1} . Регистрируются стрейн и стрейн-рейт в виде графиков, при анализе которых выделяют фазу систолы и фазу диастолы. В систолу стрейн становится отрицательным

(волна S), в фазу диастолы значения стрейна возвращаются к нулю. На графике регистрируются две положительные волны E и A, соответствующие максимальной скорости стрейна в раннюю и позднюю диастолу [8, 9].

Визуализация ультразвуком в реальном времени скорости деформации сегментов миокарда ЛЖ с использованием метода ТМД впервые проведена А. Heimdal и соавт. в 1998 г. [10]. Было отмечено однородное распределение скорости деформации у здоровых пациентов и выявлено наличие гипокинезии или акинезии в области инфаркта.

В последние годы стала использоваться эффективная методика оценки глобальной и локальной кинетики и деформации миокарда — speckle-tracking ЭхоКГ [11].

Исследования С. Marcucci и соавт. [5] показали, что ТМД и двухмерное отслеживание пятен серой шкалы (speckle-tracking) позволяют более объективно оценивать функцию миокарда в виде скоростей смещения, деформации и скорости деформации ткани. С помощью технологии speckle-tracking можно оценивать физиологию сокращения и расслабления миокарда благодаря возможности анализировать все виды деформации миокарда на разных уровнях [8].

Дальнейшее освоение технологии speckle-tracking привело к детальному изучению регионарной систолической и диастолической функции продольных волокон, радиальных, окружностных, показателей апикальной и базальной ротации, скручивания и раскручивания сердца [12].

Выявлено, что скручивание ЛЖ определяется как ротация верхушки сердца относительно основания и обусловлено сокращением косых спиральных волокон. Раскручивание происходит во время периода изоволюмического расслабления, что способствует диастолическому наполнению и представляет собой чувствительный параметр релаксации миокарда. Ротация против часовой стрелки, рассматриваемая с верхушки ЛЖ, выражается положительной величиной, ротация по часовой стрелке — величина отрицательная [8].

Г. Kosabaу и соавт. у группы здоровых взрослых лиц в широком возрастном диапазоне измеряли продольные, окружные и радиальные пиковые значения систолического напряжения, а также вращение и поворот ЛЖ. Определены средние значения глобальной продольной, радиальной и циркулярной деформации [13].

Y. Mizuguchi и соавт. в 2008 г. на основании анализа систолической и диастолической функции продольных, радиальных и окружностных волокон ЛЖ сделали вывод, что наиболее ранним и надежным маркером доклинических нарушений сократимости и релаксации ЛЖ является изменение продольной деформации миокарда [9].

Изучение изменений параметров деформации миокарда с целью оценки глобального и регионального функционального состояния ЛЖ и выявления ранних

их нарушений методами тканевой доплерографии и speckle-tracking стало важным аспектом количественной оценки функции миокарда и проводилось многими авторами не только у здоровых пациентов, но и при различных заболеваниях сердца [14].

Известно, что причинами развития ХСН, в том числе и с СФВ, являются в 88% случаев — артериальная гипертония (АГ), и в 59% — ишемическая болезнь сердца (ИБС) [15]. Это диктует необходимость более детального изучения систолической и диастолической функции миокарда на ранних этапах заболеваний для выявления, изучения и объяснения механизма развития ХСН.

До настоящего времени у больных АГ основным механизмом развития ХСН считалась изолированная диастолическая дисфункция ЛЖ с сохранением систолической функции. Однако проведенные исследования дали возможность определить, что у больных АГ с симптомами ХСН и нормальной ФВ ЛЖ имеются регионарные нарушения продольной систолической функции ЛЖ [12].

В исследовании Y. Liu и соавт. [16] показано, что у пациентов с диастолической ХСН скрытые нарушения систолической функции ЛЖ могут проявляться снижением глобальной пиковой продольной деформации. Это позволяет использовать технологию speckle-tracking для выявления доклинических нарушений систолической функции ЛЖ.

В настоящее время технология speckle-tracking в основном используется для оценки систолической функции ЛЖ, и мало работ по ее использованию для оценки диастолической функции. В исследованиях M. Takeuchi и соавт. [17] у больных АГ с гипертрофией миокарда с сохраненной ФВ ЛЖ выявили замедление и снижение диастолического раскручивания ЛЖ во время периода изоволюмического расслабления, сопровождающееся увеличением систолического скручивания за счет апикальной и базальной ротации, что свидетельствует о нарушении релаксации. По мнению авторов, при нарушении релаксации ЛЖ усиление скручивания миокарда является компенсаторным механизмом [12].

У пациентов со стабильной формой ИБС регистрируется преимущественно уменьшение показателей глобальной продольной деформации и скорости этой деформации, а при нарастании клинически выраженной СН с систолической дисфункцией отмечается снижение показателей всех видов стрейна и стрейн-рейта. Снижение глобального и сегментарного продольного стрейна и систолического и диастолического стрейн-рейта рассматривается некоторыми авторами как предикторы прогрессирования СН.

P. Collier и соавт. показали, что ЭхоКГ с применением технологии speckle-tracking имеет клиническую значимость и может быть применена для оценки глобальной и сегментарной деформации ЛЖ, деформации

левого предсердия (ЛП) при недифференцированной гипертрофии ЛЖ, ИБС, аортальном стенозе и в кардиоонкологии. [18].

Известно, что у пациентов с ХСН-СФВ имеются изменения объема и функции ЛП. Объем ЛП рассматривается как маркер тяжести диастолической дисфункции и предиктор сердечно-сосудистых заболеваний [8].

Недавние исследования показали, что начальные нарушения систолической функции ЛЖ у пациентов с диастолической ХСН могут проявляться снижением продольного стрейна при проведении speckle-tracking ЭхоКГ. Таким образом, можно предположить, что ранние изменения функции ЛП также могут быть зафиксированы с помощью speckle-tracking ЭхоКГ [19].

В последние годы большое внимание уделяется изучению функции предсердий при различных заболеваниях и возможности использования полученных данных для прогнозирования различных сердечно-сосудистых осложнений. В частности, в работе М. Sameli и соавт. говорится, что имеется выраженная взаимосвязь между снижением деформации миокарда ЛП, оцененной с помощью speckle-tracking ЭхоКГ, и различными сердечно-сосудистыми осложнениями. Установлено, что функциональное состояние ЛП коррелирует с диастолической дисфункцией ЛЖ в большей мере, чем объемные показатели ЛП [19].

Таким образом, методика оценки всех видов и параметров деформации миокарда ЛЖ, ЛП с использованием современных ультразвуковых методов, в частности speckle-tracking, является количественной, высокоинформативной, неинвазивной методикой выявления ранних нарушений глобальной и сегментарной сократимости и диастолической функции ЛЖ у больных с ХСН-СФВ.

Цель исследования – оценить показатели деформации миокарда ЛЖ и диастолическую функцию и их клиническое значение у пациентов с ХСН-СФВ, возникшей у пациентов с ИБС, АГ.

Материалы и методы

В соответствии с задачами исследования были обследованы 115 человек, из них 35 практически здоровых лиц и 80 пациентов с ХСН-СФВ на фоне АГ и ИБС. У всех пациентов оценивалось клиническое состояние по шкале ШОКС. Функциональный класс (ФК) ХСН определялся с помощью теста 6-минутной ходьбы. Всем пациентам была проведена ЭхоКГ по стандартной методике в М-, В- и доплеровском режимах. Показатели глобальной и сегментарной продольной деформации (стрейн) и скорости деформации (стрейн-рейт) ЛЖ оценивались в полуавтоматическом режиме с помощью технологии speckle-tracking ЭхоКГ и использованием программного обеспечения EchoPAC.

Результаты

В исследование были включены 80 больных (50 мужчин и 30 женщин) с ХСН-СФВ I–IIa стадии (классификация Стражеско – Василенко) I–III ФК по NYHA в возрасте от 50 до 70 лет и 35 здоровых лиц.

У всех больных имелись клинические симптомы СН (одышка при физической нагрузке, пастозность или отеки голеней). По результатам теста с 6-минутной ходьбой для определения ФК СН пациенты распределились следующим образом: 26,9% – I ФК, 48,3% – II ФК, 24,8% – III ФК.

Всем больным проводилась рутинная ЭхоКГ. Для оценки показателей, характеризующих систолическую функцию ЛЖ, использовали биплановый метод Симпсона. Изучали следующие показатели: конечный диастолический объем (КДО, мл), конечный систолический объем (КСО, мл), ударный объем (УО, мл), фракцию выброса (ФВ, %), фракцию укорочения (ΔS , %), минутный объем крови (МОК, л/мин). ФВ у всех пациентов была сохранена и составила в среднем $62,3 \pm 5,35\%$. Достоверных различий КДО, КСО, УО у больных с ХСН разных ФК по сравнению со здоровыми лицами не выявлено.

Рассчитывали массу миокарда ЛЖ (по модифицированной формуле, принятой Американским обществом эхокардиографистов – ASE), КСО ЛП и индексировали их значения относительно площади поверхности тела. При оценке состояния ЛП определяли его объем по Симпсону для более точного отображения истинного размера. Выявлено по сравнению с группой контроля увеличение индекса массы миокарда ЛЖ (123 ± 14 г/м² против $110 \pm 8,6$ г/м² у мужчин и 109 ± 12 г/м² против $94 \pm 5,3$ г/м² у женщин) и увеличение КСО ЛП ($45 \pm 8,1$ мл/м² против $33 \pm 4,3$ мл/м²).

У всех больных с ХСН-СФВ выявлена диастолическая дисфункция. По мере прогрессирования СН ухудшались показатели диастолы. Диастолическая дисфункция по типу нарушенной релаксации имела у 60 больных с ХСН I–II ФК ($dt E 273,3 \pm 65$ мс; $E/A 0,72 \pm 0,046$; $E/e' 6,66 \pm 1,92$), по псевдонормальному типу – у 20 с III ФК ($dt E 183,1 \pm 12$ мс; $E/A 1,36 \pm 0,43$; $E/e' 11,07 \pm 0,81$).

Выявлена достоверная корреляция между показателями диастолической функции ЛЖ и размером ЛП, а именно с объемом ЛП ($r=0,622$; $p<0,01$). Полученная корреляция позволяет судить о взаимосвязи состояния диастолы ЛЖ и размера ЛП. По мере нарастания диастолической дисфункции происходит увеличение объема ЛП.

При изучении параметров, характеризующих глобальную продольную деформацию, изменения выявлены у всех пациентов. Было установлено, что у пациентов с ХСН-СФВ имеется небольшое снижение глобального систолического продольного стрейна ($-16,56 \pm 2,61\%$ против $-20,22 \pm 1,59\%$ в группе здоровых лиц) и стрейн-

Таблица 1. Значения максимального продольного систолического стрейна для ЛЖ

Значения максимального продольного стрейна	Контрольная группа (n=35)	ФК СН		
		I (n=21)	II (n=39)	III (n=20)
APLAX	-20,16±1,91	-16,34±2,81*	-15,2±1,8*	-15,11±3,2*
4СН	-21,22±2,32	-16,59±2,62*	-17,56±3,1	-14,89±2,45
2СН	-21,34±2,62	-18,61±3,15	-15,47±2,2*	-16,2±2,71*
Среднее для ЛЖ	-20,91±2,53	-17,37±2,33	-16,32±1,8*	-15,89±2,32*

ЛЖ – левый желудочек; ФК – функциональный класс; СН – сердечная недостаточность; APLAX – апикальная позиция по длинной сети; 4СН – апикальная четырехкамерная позиция, 2СН – апикальная двухкамерная позиция. * – $p < 0,05$.

рейта ($-0,75 \pm 0,11 \text{ с}^{-1}$ против $-1,20 \pm 0,18 \text{ с}^{-1}$) ЛЖ. Различия при сравнении с контрольной группой были достоверными ($p < 0,05$).

Анализ глобальной циркулярной и радиальной деформации показал, что по сравнению с продольной глобальной деформацией происходит менее значительное снижение стрейна ($-15,63 \pm 4,8\%$ против $21,4 \pm 6\%$) и стрейн-рейта ($-1,44 \pm 0,23 \text{ с}^{-1}$; $p < 0,05$) глобальной циркулярной деформации ЛЖ и отсутствие значимых различий параметров деформации радиального стрейна.

Установлена положительная достоверная корреляция между значением систолического продольного стрейна миокарда ЛЖ и объемом ЛП ($r = 0,601$; $p < 0,01$).

Показатели глобального систолического продольного стрейна, полученные из четырех- и двухкамерной позиций, позиции по длинной оси из апикального доступа, а также среднее значение для ЛЖ, в зависимости от ФК СН, представлены в табл. 1.

Технология speckle-tracking позволяет более детально изучать деформацию миокарда ЛЖ. Мы определяли по сегментарные стрейн и стрейн-рейт, взяв за основу 17-сегментную модель строения ЛЖ. Было установлено, что достоверное ($p < 0,05$) по сравнению с таковым у здоровых лиц снижение стрейна и стрейн-рейта у больных с ХСН-СФВ происходит в базальном переднеперегородочном ($-13,62 \pm 3,44\%$ и $-0,77 \pm 0,04 \text{ с}^{-1}$ против $-17,21 \pm 3,53\%$ и $1,04 \pm 0,11 \text{ с}^{-1}$ соответственно) и базальном переднебоковом ($-14,17 \pm 3,31\%$ и $-0,81 \pm 0,11 \text{ с}^{-1}$ против $-20,2 \pm 2,43\%$ и $-1,28 \pm 0,31 \text{ с}^{-1}$) сегментах.

Обсуждение

В исследовании оценивалась систолическая и диастолическая функция миокарда ЛЖ у больных ХСН-СФВ, возникшей на фоне АГ или АГ и ИБС. Обследуемая группа была сопоставима по полу и возрасту с контрольной группой без заболеваний сердечно-сосудистой системы.

По данным стандартной ЭхоКГ, у всех пациентов была выявлена диастолическая дисфункция ЛЖ. Для оценки диастолической функции мы использовали технологию ТМД, так как в последние годы эта методика стала востребованной, благодаря ряду преимуществ. Е. В. Базаева и соавт. отмечают, что ТМД позволяет

оценивать не только глобальную продольную функцию (систолическую и диастолическую), но и регионарную функцию ЛЖ, когда при визуальной оценке это не представляется возможным [20].

При обычной ЭхоКГ признаков нарушения систолической функции миокарда ЛЖ у больных с ХСН-СФВ выявлено не было, но применение технологии speckle-tracking позволило выявить ухудшение показателей продольной глобальной и сегментарной деформации.

По мере прогрессирования СН отмечалось достоверное снижение продольного систолического стрейна, что соответствует данным Д. А. Morris и соавт., в работе которых подчеркивается, что снижение продольной систолической функции ЛЖ у больных с ХСН-СФВ свидетельствует о нарушении глобальной сократительной функции миокарда ЛЖ [21].

У обследуемых пациентов при сравнении со здоровыми лицами показатели циркулярной деформации ЛЖ были снижены незначительно, а различия в значениях радиального стрейна отсутствовали, что соответствует данным других работ. В исследовании Д. А. Morris и соавт. отмечается, что радиальный стрейн ЛЖ при ХСН-СФВ остаются в пределах нормы, таким образом поддерживая ФВ [21].

Полученные данные соответствуют результатам исследования Y. Liu и соавт., отмечающих, что у пациентов с ХСН-СФВ скрытые нарушения систолической функции ЛЖ проявляются снижением глобальной пиковой продольной деформации [16].

Результаты нашего исследования согласуются с опубликованными данными ряда авторов, свидетельствующими о том, что показатели глобальной и сегментарной деформации высоко информативны при оценке сократимости миокарда и диагностике ранних нарушений у больных с ХСН-СФВ [8,12,16].

В клинической практике больные АГ в большинстве случаев страдают также ИБС и/или ХСН, и применение одновременно ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и β -адреноблокаторов встречается очень часто.

Благоприятное действие ингибиторов АПФ у этих больных может быть связано с воздействием на ремо-

делирование миокарда и уменьшение массы миокарда, обратное развитие фиброза и повышение эластичности стенки ЛЖ. Данные о благоприятном влиянии ингибиторов АПФ на диастолическую функцию сердца у больных АГ получены в большинстве исследований [22]. Улучшение диастолической функции ЛЖ наблюдается в достаточно короткие сроки – как правило, уже через 8–16 нед терапии, т.е. еще до статистически значимого регресса гипертрофии ЛЖ. А. Д. Куимовым и соавт. [23] было проведено исследование влияния ингибитора АПФ лизиноприла на нарушения диастолической функции ЛЖ и на эндотелиальный ответ у больных АГ с ХСН и без ХСН. Было выявлено достоверное улучшение диастолической функции в обеих группах, эндотелиальный ответ достоверно улучшился только у больных без признаков ХСН. Качество жизни больных, согласно анализу опросников, в обеих группах достоверно улучшилось.

β -Адреноблокаторы применяются только дополнительно к ингибиторам АПФ и мочегонным. β -Адреноблокаторы могут улучшать течение ХСН с сохраненной систолической функцией благодаря нескольким механизмам: замедлению частоты сердечных сокращений (ЧСС) и в результате этого улучшению диастолического наполнения ЛЖ, уменьшению гипертрофии ЛЖ и угнетению высвобождения ренина. Исследование SWEDIC показало, что α, β -адреноблокатор карведилол не только снижает ЧСС, но и оказывает положительное влияние на изучаемые при доплер-ЭхоКГ показатели релаксации ЛЖ у больных с диастолической СН [24].

Согласно последним рекомендациям по стабильной ИБС, применение блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и β -адреноблокаторов входит в алгоритм лечения таких больных. При наличии ХСН из имеющихся β -адреноблокаторов достоверное влияние

на прогноз оказывают только бисопролол, карведилол, метопролола сукцинат и небиволол.

Больные с АГ и ИБС и/или ХСН должны получить препараты нескольких классов, способных снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений. При этом чем раньше диагностированы изменения и начато проведение их коррекции, тем лучше прогноз дальнейшего течения заболевания.

Согласно нашим предварительным данным, применение первой отечественной комбинации периндоприла А и бисопролола может предотвратить дальнейшее прогрессирование ХСН и уменьшить количество сердечно-сосудистых осложнений при лечении больных с АГ и ИБС.

Выводы

1. У больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса I–II функционального класса выявлено нарушение диастолической функции по типу нарушенной релаксации, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III функционального класса — по псевдонормальному типу.
2. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса выявлено значимое, по сравнению с группой здоровых лиц, снижение глобальной продольной деформации и скорости деформации миокарда левого желудочка, более выраженное у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III функционального класса.
3. По сравнению со здоровыми лицами снижение сегментарного стрейна и стрейн-рейта у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса происходит в базальном переднеперегородочном и базальном переднебоковом сегментах.

Information about the author:

Orenburg Medical State University, Orenburg, Russia

Libis Roman A. – MD, professor.

E-mail: rlibis@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Belenkov Y.N., Fomin I.V., Mareev V.J., on behalf of researchers. The first results of the Russian epidemiological studies on heart failure. *Heart Failure J* 2003;4(1):26–30. Russian (Беленков Ю.Н., Фомин И.В., Мареев В.Ю. Первые результаты Российского эпидемиологического исследования по ХСН. *Журнал Сердечная Недостаточность* 2003;4(1):26–30).
2. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29(4):277–314.
3. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28(1):1–39.
4. Marwick T.H., Yu C-M., Sun J.P. *Myocardial Imaging: Tissue Doppler and Speckle Tracking*. Blackwell Futura Publishing 2008; 337P.
5. Marcucci C., Lauer R., Mahajan A. New echocardiographic techniques for evaluating left ventricular myocardial function. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2008;12(4):228–247. DOI: 10.1177/1089253208328581.

6. Mirsky I., Parmley W.W. Assessment of passive elastic stiffness for isolated heart muscle and the intact heart. *Circ Res* 1973;33(2):233–243.
7. Voigt J.U., Pedrizzetti G., Lysyansky P. et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16(1):1–11.
8. Alekhin M.N. Ultrasound methods of myocardium strain evaluation and their clinical significance. М.: Видар-М 2012; 88p. Russian (Алехин М.Н. Ультразвуковые методы оценки деформации миокарда и их клиническое значение. М.: Видар 2012; 88 с).
9. Mizuguchi Y., Oishi Y., Miyoshi H. et al. The Functional Role of Longitudinal, Circumferential, and Radial Myocardial Deformation for Regulating the Early Impairment of Left Ventricular Contraction and Relaxation in Patients with Cardiovascular Risk Factors: A Study With Two-Dimensional Strain Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2008;21(10):1138–1144.
10. Heimdal A., Støylen A., Torp H., Skjaerpe T. Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11(11):1013–1019.
11. Mor-Avi V., Lang R.M., Badano L.P. et al. Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *European Journal of Echocardiography* 2011;12:167–205.
12. Khadzegova A.B., Yuschuk E.N., Gabitova R.G. et al. Assessment of the left ventricle systolic function with ultrasound 2d-strain technology in arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology* 2016;12(140):7–11. Russian (Хадзегова А.Б., Ющук Е.Н., Габитова Р.Г. и др. Оценка систолической функции левого желудочка с помощью ультразвуковой технологии 2d-стрейн у больных с артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал 2016;12(140):7–11).
13. Kocabay G., Muraru D., Peluso D. et al. Normal left ventricular mechanics by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. Reference values in healthy adults. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2014;67:651–658.
14. Vasyuk Yu.A., Shkolnik E.L. Strengths and limitations of modern echocardiography in cardiovascular disease diagnostics. *Russian Journal of Cardiology* 2013;4(102):28–32. Russian (Васюк Ю.А., Школьник Е.Л. Современные возможности и ограничения эхокардиографии при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Российский кардиологический журнал 2013;4(102):28–32).
15. Ponikowski P., Voors A.A., Stefan D. et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology* 2017;1(141):7–81. Russian (Ponikowski P., Voors A.A., Stefan D. и др. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. Российский кардиологический журнал 2017;1(141):7–81).
16. Liu Y., Tsai W.C., Lin C. et al. Evidence of subtle left ventricular systolic dysfunction detected by automatic function imaging in patients with diastolic heart failure. *Abstracts of EUROECHO 2008; M963:120.*
17. Takeuchi M., Nakai H., Kokumai M. et al. Age-related changes in left ventricular twist assessed by two-dimensional speckle-tracking imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:1077–1084.
18. Collier P., Phelan D., Klein A. A Test in Context: Myocardial Strain Measured by Speckle-Tracking Echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(8):1043–1056.
19. Cameli M., Lisi M., Focardi M. et al. Left Atrial Deformation Analysis by Speckle Tracking Echocardiography for Prediction of Cardiovascular Outcomes. *Journal of Cardiac Failure* 2012; 22(11):901–907. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2016.02.012>
20. Bazaeva E.V., Myasnikov R.P., Koretsky S.N. et al. Possibilities of using the ultrasound methods for evaluation of myocardial deformation in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *Heart Failure Journal* 2015;16(4):247–253. Russian (Базаева Е.В., Мясников Р.П., Корецкий С.Н. и др. Возможности использования ультразвуковой методики оценки деформации миокарда при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Журнал Сердечная Недостаточность 2015;16(4):247–253).
21. Morris D.A., Boldt L.-H., Eichsdt H. et al. Myocardial Systolic and Diastolic Performance Derived by 2-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Heart Failure With Normal Left Ventricular Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure* 2012;5:610–620.
22. Ershova E.K. Lechenie arterial'noj gipertonii: v fokuse inhibitory angiotenzinprevrashchayushchego fermenta i β -adrenoblokatory. *Russkii medicinskii zhurnal* 2011;4(19):268–270. Russian (Ершова Е.К. Лечение артериальной гипертензии: в фокусе ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и β -адреноблокаторы. Русский медицинский журнал 2011;4(19):268–270).
23. Kuimov A.D., Belyaeva O.N., Volkova I.I. et al. ACE inhibitor lisinopril influence on left ventricular diastolic dysfunction and endothelial response in hypertensive patients with or without chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology* 2004;3:58–63. Russian (Куимов А.Д., Беляева О.Н., Волкова И.И. и др. Влияние иАПФ лизиноприла на нарушения диастолической функции левого желудочка и на эндотелиальный ответ у больных артериальной гипертензией с хронической сердечной недостаточностью и без нее. Российский кардиологический журнал 2004;3:58–63).
24. Bergstrom A., Anersson B., Ender M. et al. Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler-echocardiographic study (SWEDIC). *Eur J Heart Fail* 2004;6(4):453–461.

Поступила 23.09.18 (Received 23.09.18)

Ел Манаа Х. Э.¹, Щекочихин Д. Ю.¹, Шабанова М. С.², Ломоносова А. А.¹, Гогниева Д. Г.¹, Терновой С. К.^{1,2}, Шария М. А.^{1,2}, Меситская Д. Ф.¹, Копылов Ф. Ю.¹, Сыркин А. Л.¹

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

ВОЗМОЖНОСТИ МУЛЬТИСПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ОЦЕНКЕ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Ключевые слова: компьютерная томография, мультиспиральная компьютерная томография-коронарография, атеросклеротические бляшки, нестабильные бляшки, острый коронарный синдром.

Ссылка для цитирования: Ел Манаа Х. Э., Щекочихин Д. Ю., Шабанова М. С., Ломоносова А. А., Гогниева Д. Г., Терновой С. К., Шария М. А., Меситская Д. Ф., Копылов Ф. Ю., Сыркин А. Л. Возможности мультиспиральной компьютерной томографии в оценке атеросклеротического поражения коронарных артерий. Кардиология. 2019;59(2):24–31.

РЕЗЮМЕ

В настоящее время не существует общепринятых методов обнаружения нестабильных атеросклеротических бляшек, хотя многие исследования последних лет посвящены данному вопросу. В статье представлены современные возможности мультиспиральной компьютерной томографии в визуализации атеросклеротического поражения коронарного русла, в том числе в выявлении нестабильного поражения, что может помочь в диагностике субклинического обострения ишемической болезни сердца, а также в стратификации риска развития острых коронарных осложнений.

El Manaa H. E.¹, Shchekochikhin D. Yu.¹, Shabanova M. S.², Lomonosova A. A.¹, Gognieva D. G.¹, Ternovoy S. K.^{1,2}, Shariya M. A.^{1,2}, Mesitskaya D. F.¹, Kopylov Ph. Yu.¹, Syrkin A. L.¹

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

² National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

MULTISLICE COMPUTED TOMOGRAPHY CAPABILITIES IN ASSESSMENT OF THE CORONARY ARTERIES ATHEROSCLEROTIC LESIONS

Keywords: multidetector computed tomography (MDCT) n; MDCT-coronary angiography; atherosclerotic plaque; acute coronary syndrome; unstable plaque.

For citation: El Manaa H. E., Shchekochikhin D. Yu., Shabanova M. S., Lomonosova A. A., Gognieva D. G., Ternovoy S. K., Shariya M. A., Mesitskaya D. F., Kopylov Ph. Yu., Syrkin A. L. Multislice Computed Tomography Capabilities in Assessment of the Coronary Arteries Atherosclerotic Lesions. Kardiologiya. 2019;59(2):24–31.

SUMMARY

Until today, there are no universally accepted methods for detection of unstable atherosclerotic plaques, even though many recent studies were devoted to this issue. In this article we present modern possibilities of computed tomography in visualization of atherosclerotic coronary lesion, including the detection of unstable lesions, whot in turn, can help in diagnosing subclinical exacerbation of ischemic heart disease and in the stratification of risks of acute coronary events.

Несмотря на успехи современной медицины в диагностике и лечении ишемической болезни сердца (ИБС), данная патология продолжает занимать лидирующие позиции среди причин смертности и инвалидизации людей активного трудоспособного возраста.

В связи с этим одной из основных задач здравоохранения является оптимизация алгоритмов диагностики ИБС, включающих как скрининговое обследование пациентов с низким и средним риском развития

ИБС, динамическое наблюдение за пациентами с хронической ИБС и атеросклеротическими бляшками (АСБ) с признаками стабильности, так и разработку и совершенствование методик, позволяющих выявлять атеросклеротические поражения с признаками нестабильности, представляющие угрозу с точки зрения развития сердечно-сосудистых осложнений (острый коронарный синдром – ОКС, инфаркт миокарда – ИМ, внезапная сердечная смерть).

Таблица 1. Традиционная и модифицированная классификации атеросклеротического поражения Американской ассоциации сердца

Традиционная классификация АСБ Американской ассоциации сердца		Модифицированная классификация АСБ Американской ассоциации сердца для визуализирующих методик	
Начальные стадии атеросклеротического поражения			
Тип I	Начальное поражение, малые скопления пенистых клеток во внутреннем слое интимы	Тип I/II	Почти нормальная толщина интимы, отсутствие кальцификации
Тип II	Формирование жировых полосок, связанное с множественным субэндотелиальным внутриклеточным скоплением пенистых клеток		
Прогрессирующее атеросклеротическое поражение			
Тип III	Предатероматозное поражение, характеризующееся появлением внеклеточных скоплений липидов	Тип III	Распространенное утолщение интимы или наличие малой эксцентрической АСБ, отсутствие кальцификации
Тип IV	Формирование атеромы за счет сливающихся внеклеточных скоплений жира, образующих липидное ядро	Тип IV/V	АСБ с липидным или некротическим ядром, окруженная фиброзной тканью, возможно наличие признаков кальцификации
Тип V	Формирование фиброатеромы		
Тип VI	Осложненная АСБ, формирование на поверхности АСБ дефектов (эрозий, гематом/кровоизлияний внутрь АСБ, тромбоза)	Тип VI	Осложненная АСБ, формирование на поверхности АСБ дефектов (эрозий, гематома/кровоизлияний внутрь АСБ, тромбоза)
Тип VII	Кальцинированная АСБ	Тип VII	Кальцинированная АСБ
Тип VIII	Фиброзная АСБ без липидного ядра	Тип VIII	Фиброзная АСБ без липидного ядра и с признаками умеренной кальцификации

АСБ – атеросклеротическая бляшка.

Неинвазивным и наиболее доступным в клинической практике методом скрининга и динамического наблюдения у пациентов со стабильными поражениями является мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) [1–4].

Более сложной задачей представляется диагностика нестабильных поражений. С этой целью применяются методы, позволяющие оценить строение АСБ; наиболее информативными и оптимальными по соотношению чувствительности и специфичности являются оптическая когерентная томография (ОКТ) и внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ).

Однако в связи с инвазивным характером этих исследований и высокой стоимостью применение данных методик в клинической практике ограничено крупными клиничко-диагностическими центрами и не может рассматриваться в качестве процедуры, рекомендованной для широкого применения.

Техническое усовершенствование компьютерных томографов и модификация протоколов обработки получаемых изображений сделали возможной оценку структуры АСБ. Несмотря на то что данный метод уступает ОКТ и ВСУЗИ по информативности, его неинвазивный характер, доступность, простота исполнения и низкая стоимость позволяют рассматривать его как достойную альтернативу перечисленным методам в диагностике нестабильных поражений.

Классификация АСБ

К наиболее часто применяемым классификациям атеросклеротического поражения относится классификация

Американской ассоциации сердца (АНА). В ее основу легли классификация Н. Stary и соавт. [5] и морфологическая классификация R. Virmani и соавт. [6].

В данной статье производится описание атеросклеротических поражений в соответствии с классификацией АНА (табл. 1. [7]).

Начальные стадии атеросклеротического поражения

Ранние стадии развития атеросклероза (I и II типы по классификации АНА) проявляются незначительными структурными изменениями. Существуют экспериментальные неинвазивные методики, позволяющие визуализировать подобные изменения, однако их применение ограничивается исследованиями на животных и у человека *ex vivo* [6].

Прогрессирующее атеросклеротическое поражение

Следующим этапом прогрессирования атеросклероза является патологическое утолщение интимы (III тип по классификации АНА). МСКТ-коронарография не позволяет дифференцировать слои (интиму-медию, адвентицию) стенки коронарной артерии (КА), поэтому характерными поражениями, выявляемыми при МСКТ на данном этапе развития атеросклероза, является наличие малых эксцентрических АСБ без выраженной кальцификации [7]. IV и V типам по классификации АНА соответствуют атерома и фиброатерома [7, 8]. В этих АСБ определяются липидное или некротическое ядро и включения кальцинатов [9]. Некротическое ядро содержит свободный холестерин и изначально покрыто толстой фибриновой крышкой (>0,25 мм), состоящей из глад-

ких мышечных клеток и коллагенового матрикса [10, 11]. Поражения V типа включают формирование АСБ, покрытых более тонкой фибринозной покрышкой, также известных как фиброатеромы с тонкой капсулой (ФАТК). Эти АСБ также называют нестабильными из-за вероятности их разрыва [9, 10]. Морфология ФАТК схожа с морфологией разорвавшейся АСБ, за исключением того, что фиброзная капсула цела, отсутствует тромб в просвете сосуда, и некротическое ядро может быть меньших размеров [9]. При МСКТ толстая фибринозная покрышка визуализируется как полоска между контрастированным просветом сосуда и некротическим ядром [7, 12–14]. Неполная визуализация этой полоски указывает на возможное наличие тонкой фибринозной покрышки или разорванной АСБ. Однако ограниченное пространственное разрешение компьютерных томографов делает визуализацию целостности фибринозной покрышки сложной и ненадежной. После разрыва АСБ или ее эрозии прямой контакт липидного компонента ядра с циркулирующей кровью активирует и ускоряет каскад свертывающей системы крови. В результате может образоваться тромб в просвете сосуда, вызывающий частичную или полную окклюзию просвета, что может привести к ОКС. Однако в большинстве случаев АСБ остается в «спокойном» состоянии и может подвергнуться заживлению и репарации, в результате чего стабилизируется [10, 11, 15]. Репарация характеризуется длительным процессом кальцинирования АСБ (тип VI по классификации АНА) и фиброзом (тип VII по АНА) и может приводить к формированию гемодинамически значимого стеноза [7, 9–11, 15].

Кровоизлияние в АСБ встречается повсеместно в процессе развития АСБ и, как правило, не сопровождается симптомами [16, 17]. Источником кровоизлияния из мелких капилляров может быть неоваскуляризация в нестабильных АСБ [17, 18]. Кровь также может проникнуть в АСБ из просвета сосуда через микротрещины в интима, покрывающей АСБ [16, 19]. Быстрое увеличение АСБ после кровоизлияния может вызвать гемодинамически значимое сужение просвета или увеличение объема некротического ядра и разрыв АСБ.

Крупные кровоизлияния в АСБ хорошо идентифицируются с использованием компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) в сонных артериях [20, 21]. Однако их выявление в КА в настоящее время затруднено, и в большинстве случаев представляется практически невозможным дифференцирование небольшого кровоизлияния от других компонентов АСБ, неплотных отложений кальция и даже фиброзной ткани.

К многообещающим неинвазивным методам визуализации, доступным для исследования неоваскуляри-

зации внутри АСБ, относятся микроскопическая КТ, МРТ и контрастное ультразвуковое исследование [22–24]. Микроскопическая КТ – это процедура, позволяющая получить трехмерные изображения всей микроваскулярной структуры со средним размером в пределах 20–28 нм [22].

С дестабилизацией также ассоциирован воспалительный процесс, признаки которого чаще отмечаются в разорванных АСБ [25].

Характеристика АСБ при ОКС

Термин «ОКС» объединяет различные клинические представления острой ишемии миокарда. ОКС может сопровождаться широким спектром клинических симптомов. В ОКС выделяют нестабильную стенокардию, ИМ с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме и ИМ без подъема сегмента ST [26]. Большинство случаев ОКС связаны с тромбозом вследствие разрыва АСБ (2/3 случаев) или эрозии АСБ (1/3 всех случаев) [9, 27, 28].

Для разорванной АСБ характерно наличие крупного некротического ядра, занимающего, как правило, более 30% площади АСБ, тонкой фибринозной покрышки менее 65 нм, а также тромба, выступающего в просвет КА через разрыв в покрышке, визуализирующегося как продолжение ядра [9, 25]. Как правило, липидное ядро в разорвавшейся АСБ крупнее (более 25% от площади бляшки), чем в ФАТК с целой фибринозной покрышкой (10% от площади бляшки) [9]. В разорвавшихся АСБ некротические ядра крупнее 1,0 мм² (3,8±5,5 мм²) в 80% случаев [9], в то время как в ФАТК площадь некротического ядра по крайней мере в 75% случаев равняется 3 мм² и менее [11, 15]. Длина некротического ядра схожа в обоих случаях и равна 8–9 мм (в диапазоне 2,0–22,5 мм) [9, 11].

Эрозии характеризуются меньшим количеством воспалительных клеток по сравнению с разрывами и наличием неокклюзирующих тромбов [28]. Кальцинаты чаще содержатся в АСБ с признаками разрыва (69%), реже в бляшках с поверхностными эрозиями (23%) [28].

Считается, что при наличии ядра размером менее 3 мм и с площадью менее 1,0 мм², а также процентным соотношением ядра к остальным структурам менее 10% и толщиной покрышки менее 150 нм АСБ является стабильной и вероятность ее разрыва низкая [5, 15, 29].

Нестабильные СБ

Для того чтобы отличить в КА покрышки АСБ с риском разрыва от более толстых и стабильных, пространственное разрешение методов визуализации должно находиться на уровне 65 нм и более [29]. Принимая во внимание ограниченное пространственное разрешение большинства компьютерных томографов, идентификация тонкой фибринозной покрышки в настоящее вре-

мя представляется практически невозможной. Для выявления атеросклеротических поражений с риском разрыва используются другие КТ-признаки: положительное ремоделирование КА, низкая плотность (менее 30 НУ), наличие точечных кальцинатов размерами менее 3 мм, «кольцевидное усиление» рентгеновской плотности по периферии АСБ, не превышающее 130 НУ, а также неровный контур [30].

Положительное ремоделирование КА

Положительное ремоделирование определяется как 5% увеличение поперечного сечения сосуда в месте образования АСБ по сравнению с неизменным близлежащим сегментом сосуда; индекс ремоделирования $>1,05$ [31]. Положительное ремоделирование указывает на нестабильность АСБ и часто встречается в бляшках с крупным некротическим ядром, в ФАТК и АСБ с кровоизлияниями [32]. Данный процесс не наблюдается при хронических стабильных фибриновых бляшках. Более того, при стабильном поражении может развиваться отрицательное ремоделирование (индекс ремоделирования $<0,95$), т.е. уменьшение поперечного сечения сосуда в месте образования АСБ. Однако нестабильные АСБ не всегда сопровождаются положительным ремоделированием, особенно при наличии эрозий [33]. По результатам некоторых исследований, выявление положительного ремоделирования посредством МСКТ на основе пороговых значений индекса ремоделирования (1,05–1,1) может оказаться неприемлемым [34,35]. Соответственно, оценка ремоделирования не может рассматриваться как единственный метод стратификации риска нестабильности атеросклеротического поражения.

Низкая плотность АСБ

В большинстве работ пороговым значением плотности АСБ, характеризующим нестабильность, считают 30 НУ [36], однако в некоторых работах применялись и более высокие пороговые значения (30–60 НУ), позволяющие с высокой точностью дифференцировать нестабильную АСБ [37].

Точечные кальцинаты

Представляют собой мелкие (менее 3 мм) включения, располагающиеся в некальцинированной АСБ [38]. АСБ с малыми точечными кальцинатами ассоциируются с ФАТК и АСБ высокого риска. В своем исследовании J. E. van Velzen и соавт. [38] продемонстрировали, что процентное соотношение липидного ядра в АСБ с малыми (1 мм) точечными кальцинатами было гораздо выше, чем в бляшках без точечных кальцинатов (20 и 13% соответственно).

Кольцевидное усиление рентгеновской плотности по периферии АСБ

Кольцевидное усиление рентгеновской плотности – это кольцевидный участок, расположенный по периферии АСБ, плотность которого выше смежных участков АСБ, но ниже 130 НУ. Значение 130 НУ введено для разграничения признака кольцевидного усиления от наличия точечных кальцинатов по периферии АСБ. Мелкие кальцинаты могут определяться как кольцевидное свечение по периферии АСБ, но их рентгеновская плотность составляет более 130 НУ [39].

М. Kashiwagi и соавт. [40] разделяли АСБ на категории ФАТК и не-ФАТК в соответствии с критериями ОКТ и сравнивали результаты с данными КТ. Было продемонстрировано, что ФАТК имели меньшую плотность и более высокую частоту обнаружения кольцевидного усиления ($35,1 \pm 32,3$ НУ и 44%), чем не-ФАТК ($62,0 \pm 33,6$ НУ и 4% соответственно).

В еще одном исследовании М. Kashiwagi и соавт. [41] феномен кольцевидного усиления в симптомсвязанной артерии наблюдался у пациентов с ОКС статистически значимо чаще (49%), чем у пациентов со стабильной стенокардией (11,2%), $p < 0,01$. Более того, кольцевидное усиление в симптом-несвязанной артерии чаще наблюдалось у пациентов с ОКС (12,7%), чем у больных стабильной стенокардией (2,8%), $p < 0,01$.

В исследовании Н. Seifarth и соавт. [42] сравнивались данные МСКТ и гистопатологических срезов КА 7 донорских сердец. По результатам данного исследования, площадь некротического ядра в АСБ с феноменом кольцевидного усиления в 2 раза превышала площадь некротического ядра в АСБ, в которых данный феномен отсутствовал.

В целом феномен кольцевидного усиления является прогностически значимым косвенным признаком нестабильности АСБ, однако при высокой специфичности (96%) он обладает низкой чувствительностью (44%) [40, 41, 43].

Неровный контур

Неровность контура или наличие так называемого язвенноподобного дефекта является наиболее специфичным признаком разрыва АСБ, выявляемым при МСКТ. По данным МСКТ, выделяют 2 типа этого симптома: вогнутая в сторону просвета сосуда граница между краем разорванной АСБ и контрастным препаратом в сосуде и язвенно-подобная область контрастирования, переходящая из просвета сосуда глубоко в бляшку, если отношение ее плотности к плотности контраста в просвете КА находится в диапазоне от 0,7 до 1 [31].

В работе Т.Н. Веселовой и соавт. [44], в которой оценивалась диагностическая значимость МСКТ в обследовании больных с ОКС, производилось сравнение

результатов КТ у пациентов со стабильной стенокардией и клиническими признаками ОКС. В группе больных с ОКС преобладали мягкие и гетерогенные АСБ, а в группе больных стабильной стенокардией чаще встречались кальцинированные бляшки. В данном исследовании также производилась оценка поверхности АСБ. В группе ОКС по сравнению с группой стабильной ИБС значительно чаще определялись АСБ с неровным контуром (в том числе с тромботическим компонентом), низкой плотностью (менее 30 HU) и положительным ремоделированием артерии на уровне АСБ.

В исследовании Н. А. Барышевой и соавт. [25] производилось сопоставление клинического течения заболевания с состоянием коронарного русла и миокарда по данным МСКТ у больных с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST). Были сделаны следующие выводы: у больных с ОКСбпST АСБ в симптомсвязанных сегментах КА чаще всего являются мягкими и достоверно отличаются от остальных бляшек более низкой минимальной плотностью, большей протяженностью, а также чаще встречающимся положительным ремоделированием и неровным контуром. Дополнительными признаками, ассоциированными с нестабильностью АСБ, оказались минимальная плотность менее 40 HU и протяженность более 13,5 мм. Наиболее чувствительным признаком нестабильного характера поражения является неровный контур (92%), а наиболее специфичными – кольцевидное контрастирование (78%) и наличие микрокальцинатов (73%). Комбинацией признаков, позволяющей с высокой специфичностью (82%) и прогностической ценностью отрицательного результата (73%) отличить нестабильную АСБ, является мягкая АСБ с минимальной плотностью менее 40 HU и неровным контуром.

Стабильные АСБ

Как правило, кальцинированные и фиброзные АСБ ассоциируются с большей клинической стабильностью [45, 46]. Объем кальциноза коронарного русла пропорционален размеру бляшки и тяжести стеноза и увеличивается с возрастом, особенно у мужчин [12, 30, 47]. В разорванных, ФАТК и заживших АСБ (но не бляшках с эрозией) часто обнаруживаются крупные фрагментированные или диффузные кальцинаты [48]. Следовательно, отсутствие кальциноза на участке поражения с крупным некротическим ядром может указывать на АСБ с эрозией [48, 49].

Наличие крупных кальцинированных узелков, в отличие от мелких точечных кальцинатов, считается признаком стабильности, так как такие поражения крайне редко инициируют тромбоз [26]. Подобные кальцинированные узелки обычно расположены в проксимальной части левой передней нисходящей артерии и огибающей ветви левой КА, в правой КА очаги кальцинатов распределены более равно-

мерно [46]. Как показывают исследования с использованием КТ, скорлуповидные и диффузные кальцинаты чаще ассоциируются со стенозом 50% или более по сравнению с АСБ, содержащими мелкие точечные кальцинаты [45].

Классификация АСБ с помощью КТ

Ограниченное пространственное и контрастное разрешение современных компьютерных томографов не позволяет проводить диагностику, в точности совпадающую с гистологией. Наиболее сопоставимыми с гистологическими являются данные ВСУЗИ и ОКТ [50, 51].

В большинстве исследований, изучавших диагностические возможности МСКТ-ангиографии, АСБ подразделялись на кальцинированные, некальцинированные (мягкие) и смешанные [52–55].

Для включений кальцинатов характерна плотность 130 HU и более. Кальцинированные АСБ состоят на 50% и более из включений кальцинатов. В смешанных бляшках кальцинаты занимают менее 50% от общего объема бляшки [55].

Средняя плотность смешанных АСБ в разных исследованиях составляла от 67 до 104 HU (диапазон 42–361 HU), а некальцинированных поражений – от 14 до 51 HU (диапазон 7–102 HU) [56–58].

В недавнем мета-анализе, сравнивающем данные КТ и ВСУЗИ в отношении диагностики характера АСБ, общая чувствительность и специфичность в диагностике некальцинированных АСБ (мягких или фиброзных) оказались на уровне 88 и 92% соответственно [59].

Однако, обсуждая вопрос о дифференцировании мягких липидных АСБ и более стабильных фиброзных, необходимо признать, что результаты не обнадеживающие, так как существует обширное поле пересечения значений рентгеновской плотности (серая зона) [60–62].

Ограничения метода МСКТ

КТ-коронарография – одна из основных неинвазивных методик диагностики атеросклеротического поражения коронарного русла у пациентов с предполагаемой ИБС. В то же время оценка структуры АСБ в КА с помощью КТ остается сложным процессом и требует улучшения качества изображения. Основными препятствиями для качественного анализа структуры АСБ в настоящее время являются ограниченное пространственное разрешение существующих томографов; артефакты от движения сердца и кальцинатов; недостаточная стандартизация в оценке поражений КА.

Заключение

Компьютерная томографическая коронарография, выполняемая на современных компьютерных томографах, позволяет оценить ряд признаков нестабильности атеро-

склеротической бляшки: положительное ремоделирование коронарных артерий, участок низкой рентгеновской плотности, наличие точечных кальцинатов, кольцевидное усиление рентгеновской плотности по периферии атеросклеротической бляшки и неровный контур. Выявление атеросклеротической бляшки с признаками нестабильности в коронарной артерии при компьютерной томографической коронарографии возможно в качестве одного из критериев при определении пациентов в группу риска развития острых коронарных осложнений. Необходимы дальнейшие исследования в оценке прогностической

значимости признаков нестабильности атеросклеротической бляшки в развитии острых коронарных осложнений. Кроме того, предстоит четко определить группу пациентов, для которых данный метод будет оптимальным. Можно ожидать, что будущие технические достижения в области визуализации коронарных артерий и совершенствование программного обеспечения для обработки исходных данных помогут рекомендовать мультиспиральную компьютерную томографию как эффективный способ раннего выявления пациентов с риском развития острых коронарных осложнений.

Information about the author:

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

El Manaа Houssem E. – MD.

E-mail: dr.houssem@hotmail.com

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Larose E., Yeghiazarians Y., Libby P. et al. Characterization of human atherosclerotic plaques by intravascular magnetic resonance imaging. *Circulation* 2005;112:2324–2331. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.538942
- Becker C.R., Nikolaou K., Muders M. et al. Ex vivo coronary atherosclerotic plaque characterization with multi-detector-row CT. *Eur Radiol* 2003;13:2094–2098. DOI: 10.1007/s00330-003-1889-5
- Galonska M., Ducke F., Kertesz-Zborilova T. et al. Characterization of atherosclerotic plaques in human coronary arteries with 16-slice multidetector row computed tomography by analysis of attenuation profiles. *Acad Radiol* 2008;15:222–230. DOI: 10.1016/j.acra.2007.09.007
- Ferencik M., Chan R.C., Achenbach S. et al. Arterial wall imaging: evaluation with 16-section multidetector CT in blood vessel phantoms and ex vivo coronary arteries. *Radiology* 2006;240:708–716. DOI: <https://doi.org/10.1148/radiol.2403051204>
- Stary H.C., Chandler A.B., Dinsmore R.E. et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. *Circulation* 1995;92:1355–1374. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.5.1355>
- Virmani R., Kolodgie F.D., Burke A.P. et al. Lessons from sudden coronary death. A comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1262–1275. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.ATV.20.5.1262>
- Hetterich H., Webber N., Willner M. et al. AHA classification of coronary and carotid atherosclerotic plaques by grating-based phase-contrast computed tomography. *Eur Radiol* 2016;26(9):3223–3233. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00330-015-4143-z>
- Mintz G.S., Nissen S.E., Anderson W.D. et al. American College of Cardiology clinical expert consensus document on standards for acquisition, measurement and reporting of intravascular ultrasound studies (IVUS): a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2001;7:1478–1492. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01175-5](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01175-5)
- Kolodgie F.D., Burke A.P., Farb A. et al. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol* 2001;16:285–292.
- Virmani R., Burke A.P., Kolodgie F.D., Farb A. Vulnerable plaque: the pathology of unstable coronary lesions. *J Interv Cardiol* 2002;15:439–446. DOI: 10.1111/j.1540-8183.2002.tb01087.x
- Virmani R., Burke A.P., Farb A., Kolodgie F.D. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(8 suppl):C13–C18. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.10.065
- Marwan M., Taher M.A., El Meniawy K. et al. In vivo CT detection of lipid-rich coronary artery atherosclerotic plaques using quantitative histogram analysis: a head to head comparison with IVUS. *Atherosclerosis* 2011;215:110–115. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.12.006
- Motoyama S., Sarai M., Harigaya H., Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:49–57. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.02.068
- Henzler T., Porubsky S., Kaye H. et al. Attenuation-based characterization of coronary atherosclerotic plaque: comparison of dual source and dual energy CT with single-source CT and histopathology. *Eur J Radiol* 2011;80:54–59. DOI: 10.1016/j.ejrad.2010.07.024
- Virmani R., Kolodgie F.D., Burke A.P. et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1262–1275. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.ATV.20.5.1262>
- Kolodgie F.D., Gold H.K., Burke A.P. et al. Intra plaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med* 2003;349:2316–2325. DOI: 10.1056/NEJMoa035655
- Fleiner M., Kummer M., Mirlacher M. et al. Arterial neovascularization and inflammation in vulnerable patients: early and late signs of symptomatic atherosclerosis. *Circulation* 2004;110:2843–2850. DOI: 10.1161/01.CIR.0000146787.16297.E8
- Virmani R., Kolodgie F.D., Burke A.P. et al. Plaque progression and vulnerability to rupture: angiogenesis as a source of intra plaque hemorrhage. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:2054–2061. DOI: 10.1161/01.ATV.0000178991.71605.18
- Moulton K.S. Angiogenesis in atherosclerosis: gathering evidence beyond speculation. *Curr Opin Lipidol* 2006;17:548–555. DOI: 10.1097/01.mol.0000245261.71129.f0
- Wintermark M., Jawadi S.S., Rapp J.H. et al. High resolution CT imaging of carotid artery atherosclerotic plaques. *AJNR* 2008;29:875–882. DOI: 10.3174/ajnr.A0950
- Coombs B.D., Rapp J.H., Ursell P.C. et al. Structure of plaque at carotid bifurcation: high-resolution MRI with histological correlation. *Stroke* 2001; 32:2516–2521. DOI: <https://doi.org/10.1161/hs1101.098663>

22. Kwon H.M., Sangiorgi G., Ritman E.L. et al. Enhanced coronary vasa vasorum neovascularization in experimental hypercholesterolemia. *J Clin Invest* 1998;101:1551–1556. DOI: 10.1172/JCI1568
23. Sirol M., Moreno P.R., Purushothaman K.R. et al. Increased neovascularization in advanced lipid-rich atherosclerotic lesions detected by gadofluorine-Menhanced MRI: implications for plaque vulnerability. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2:391–396. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.108.801712
24. Staub D., Schinkel A.F., Coll B. et al. Contrast-enhanced ultrasound imaging of the vasa vasorum: from early atherosclerosis to the identification of unstable plaques. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:761–771. DOI: 10.1016/j.jcmg.2010.02.007
25. Barysheva N.A., Merkulova I.N., Shabanova M.S. et al. Assessment of Coronary Plaques in Patients with Acute Coronary Syndrome without Persistent ST-Segment Elevation. *Kardiologiya* 2015;55(8):5–11. Russian (Барышева Н.А., Меркулова И.Н., Шабанова М.С. и др. Оценка состояния АСБ у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. *Кардиология* 2015;55(8):5–11.) DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/cardio.2015.8.5-1>
26. Lloyd-Jones D., Adams R.J., Brown T.M. et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics, 2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:e46–e215. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192667
27. Naghavi M., Libby P., Falk E. et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: part I. *Circulation* 2003;108:1664–1672. DOI: 10.1161/01.CIR.0000087480.94275.97
28. Farb A., Burke A.P., Tang A.L. et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core: a frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation* 1996;93:1354–1363. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.93.7.1354>
29. Burke A.P., Virmani R., Galis Z. et al. 34th Bethesda Conference: task force 2 – what is the pathologic basis for new atherosclerosis imaging techniques? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1874–1886. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00359-0](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00359-0)
30. Ternovoy S.K., Veselova T.N. MDCT in detection of unstable coronary plaques. *Russian Electronic Journal of Radiology* 2014;4(1):7–13. Russian (Терновой С.К., Веселова Т.Н. Выявление нестабильных бляшек в коронарных артериях с помощью мультиспиральной компьютерной томографии. *Российский электронный журнал лучевой диагностики* 2014;4(1):7–13).
31. Glagov S., Weisenberg E., Zarins C.K. et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;316:1371–1375. DOI: 10.1056/NEJM198705283162204
32. Ohayon J., Finet G., Gharib A.M. et al. Necrotic core thickness and positive arterial remodeling index: emergent biomechanical factors for evaluating the risk of plaque rupture. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;295:H717–H727. DOI: 10.1152/ajpheart.00005.2008
33. Schoenhagen P., Ziada K.M., Kapadia S.R. et al. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 2000;101:598–603. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.6.598>
34. Gauss S., Achenbach S., Pflederer T. et al. Assessment of coronary artery remodelling by dual-source CT: a head-to-head comparison with intravascular ultrasound. *Heart* 2011;97:991–997. DOI: 10.1136/hrt.2011.223024
35. Higashi M. Noninvasive assessment of coronary plaque using multidetector row computed tomography: does MDCT accurately estimate plaque vulnerability? (Con). *Circ J* 2011;75:1522–1528. DOI: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-11-0313>
36. Cury R.C., Abbara S., Achenbach S. et al. CAD-RADS™: Coronary Artery Disease - Reporting and Data System: An Expert Consensus Document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT), the American College of Radiology (ACR) and the North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI). Endorsed by the American College of Cardiology. *J Am Coll Radiol* 2016;13(12):1458–1466.e9. DOI: 10.1016/j.jacr.2016.04.024.
37. Sun Z., Xu L. Coronary CT Angiography in the Quantitative Assessment of Coronary Plaques. *Biomed Res Int* 2014;2014:346380. DOI: 10.1155/2014/346380.
38. Van Velzen J.E., de Graaf F.R., de Graaf M.A. et al. Comprehensive assessment of spotty calcifications on computed tomography angiography: comparison to plaque characteristics on intravascular ultrasound with radiofrequency backscatter analysis. *J Nucl Cardiol* 2011;18:893–903. DOI: 10.1007/s12350-011-9428-2
39. Ternovoy S.K., Shabanova M.S., Gaman S.A. et al. Role of computed tomography in detection of vulnerable coronary plaques in comparison with intravascular ultrasound. *Russian Electronic Journal of Radiology* 2016;6(3):68–79. DOI: 10.21569/2222-7415-2016-6-3-68-79 Russian (Терновой С.К., Шабанова М.С., Гаман С.А. и др. Роль компьютерной томографии в выявлении нестабильных АСБ коронарных артерий: сопоставление результатов компьютерной томографии и внутрисосудистого ультразвукового исследования. *Российский электронный журнал лучевой диагностики* 2016;6(3):68–79).
40. Kashiwagi M., Tanaka A., Kitabata H. et al. Feasibility of noninvasive assessment of thin-cap fibroatheroma by multidetector computed tomography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:1412–1419. DOI: 10.1016/j.jcmg.2009.09.012
41. Kashiwagi M., Tanaka A., Shimada K. et al. Distribution, frequency and clinical implications of napkin-ring sign assessed by multidetector computed tomography. *J Cardiology* 2013;61:399–403. DOI: 10.1016/j.jjcc.2013.01.004
42. Seifarth H., Schlett C.L., Nakano M. et al. Histopathological correlates of the napkin-ring sign plaque in coronary CT angiography. *Atherosclerosis* 2012;224(1):90–96. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.06.021
43. Maurovich-Horvat P., Hoffmann U., Vorpahl M. et al. The Napkin-Ring Sign: CT Signature of High-Risk Coronary Plaques? *JACC: Cardiovascular Imaging* 2010;3(4):440–444. DOI: 10.1016/j.jcmg.2010.02.003
44. Veselova T.N., Merkulova I.N., Barysheva N.A. et al. Comparison of characteristics of atherosclerotic plaques in patients with acute coronary syndrome and stable ischemic heart disease: data of multispiral computed tomography. *Kardiologiya* 2013;53(12):14–20. Russian (Веселова Т.Н., Меркулова И.Н., Барышева Н.А. и др. Сравнение особенностей АСБ в коронарных артериях у больных с острым коронарным синдромом и стабильной формой ишемической болезни сердца по данным мультиспиральной компьютерной томографии. *Кардиология* 2013;53(12):14–20).
45. Thilo C., Gebregziabher M., Mayer F.B. et al. Correlation of regional distribution and morphological pattern of calcification at CT coronary artery calcium scoring with non-calcified plaque formation and stenosis. *Eur Radiol* 2010;20:855–861. DOI: 10.1007/s00330-009-1630-0
46. Xu Y., Mintz G.S., Tam A. et al. Prevalence, distribution, predictors, and outcomes of patients with calcified nodules in native coronary arteries: a 3-vessel intravascular ultrasound analysis from Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree (PROSPECT). *Circulation* 2012;126:537–545. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055004
47. Huang H., Virmani R., Younis H. et al. The impact of calcification on the biomechanical stability of atherosclerotic plaques. *Circulation* 2001;103:1051–1056. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.8.1051>
48. Burke A.P., Weber D.K., Kolodgie F.D. et al. Pathophysiology of calcium deposition in coronary arteries. *Herz* 2001;26:239–244.
49. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685–1695. DOI: 10.1056/NEJMra043430
50. Boogers M.J., Broersen A., van Velzen J.E. et al. Automated quantification of coronary plaque with computed tomography: comparison with intravascular ultrasound using a dedicated registration algorithm for fusion-based quantification. *Eur Heart J* 2012;33:1007–1016. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr465

51. Leschka S., Seitun S., Dettmer M. et al. Ex vivo evaluation of coronary atherosclerotic plaques: characterization with dual-source CT in comparison with histopathology. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2010;4:301–308. DOI: 10.1016/j.jcct.2010.05.016
52. Schroeder S., Kopp A.F., Baumbach A. et al. Noninvasive detection and evaluation of atherosclerotic coronary plaques with multislice computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1430–1435. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01115-9](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01115-9)
53. Achenbach S., Moselewski F., Ropers D. et al. Detection of calcified and noncalcified coronary atherosclerotic plaque by contrast-enhanced, submillimeter multidetector spiral computed tomography: a segment-based comparison with intravascular ultrasound. *Circulation* 2004;109:14–17. DOI: 10.1161/01.CIR.0000111517.69230.0F
54. Hoffmann U., Moselewski F., Nieman K. et al. Noninvasive assessment of plaque morphology and composition in culprit and stable lesions in acute coronary syndrome and stable lesions instable angina by multidetector computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1655–1662. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.01.041
55. Motoyama S., Kondo T., Sarai M. et al. Multislice computed tomographic characteristics of coronary lesions in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:319–326. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.03.044
56. Becker C.R., Nikolaou K., Muders M. et al. Ex vivo coronary atherosclerotic plaque characterization with multi-detector-row CT. *Eur Radiol* 2003; 13:2094–2098. DOI: 10.1007/s00330-003-1889-5
57. Galonska M., Ducke F., Kertesz-Zborilova T. et al. Characterization of atherosclerotic plaques in human coronary arteries with 16-slice multidetector row computed tomography by analysis of attenuation profiles. *Acad Radiol* 2008;15:222–230. DOI: 10.1016/j.acra.2007.09.007
58. Schroeder S., Kuettner A., Leitritz M. et al. Reliability of differentiating human coronary plaque morphology using contrast-enhanced multislice spiral computed tomography: a comparison with histology. *J Comput Assist Tomogr* 2004;28:449–454.
59. Gao D., Ning N., Guo Y. et al. Computed tomography for detecting coronary artery plaques: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2011;219:603–609. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.08.022
60. Leber A.W., Becker A., Knez A. et al. Accuracy of 64-slice computed tomography to classify and quantify plaque volumes in the proximal coronary system: a comparative study using intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:672–677. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.10.058
61. Pohle K., Achenbach S., Macneill B. et al. Characterization of non-calcified coronary atherosclerotic plaque by multi-detector row CT: comparison to IVUS. *Atherosclerosis* 2007;190:174–180. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.01.013
62. Achenbach S. Can CT detect the vulnerable coronary plaque? *Int J Cardiovasc Imaging* 2008;24:311–312. DOI: 10.1007/s10554-007-9281-1

Поступила 10.01.18 (Received 10.01.18)

Ковалькова Н. А., Рагино Ю. И., Худякова А. Д., Денисова Д. В., Воевода М. И.

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» СО РАН, Новосибирск, Россия

УРОВНИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ В ПОПУЛЯЦИИ ЖИТЕЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОГО РЕГИОНА СИБИРИ В ВОЗРАСТЕ 25–45 ЛЕТ

Ключевые слова: артериальная гипертензия, распространенность, популяция, эпидемиология.

Ссылка для цитирования: Ковалькова Н. А., Рагино Ю. И., Худякова А. Д., Денисова Д. В., Воевода М. И.

Уровни артериального давления и распространенность артериальной гипертензии в популяции жителей Центрального региона Сибири в возрасте 25–45 лет. Кардиология. 2019;59(2):32–37.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка уровней артериального давления (АД), распространенности артериальной гипертензии (АГ) в популяции 25–45-летних жителей Новосибирска. **Материалы и методы.** В течение 2013–2016 гг. проведено одномоментное популяционное обследование населения одного из типичных районов Новосибирска. В исследование были включены 479 мужчин и 612 женщин в возрасте 25–45 лет. Категории АД выделяли согласно Российским рекомендациям (2004), АГ регистрировали при уровне АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. Для анализа выделены 2 возрастные группы: 25–34 лет и 35–45 лет. **Результаты.** Средние значения систолического и диастолического АД оказались достоверно ниже у женщин, чем у мужчин, в соответствующих возрастных группах. Как у мужчин, так и женщин, анализируемые в старшей возрастной группе показатели были достоверно выше, чем в младшей. Средние значения пульсового давления у мужчин были достоверно больше, чем у женщин в соответствующих возрастных группах. Не выявлено различий анализируемого показателя между возрастными группами мужчин и женщин. Оптимальное АД чаще регистрировалось у женщин, чем у мужчин, в обеих возрастных группах. Доля лиц с нормальным АД среди мужчин была больше, чем среди женщин, в обеих возрастных группах. В возрастной группе 35–45 лет у мужчин отмечено уменьшение распространенности категорий АД $< 140/90$ мм рт. ст., увеличение доли лиц с АГ 1-й и 2-й степени, появление лиц с АГ 3-й степени; у женщин – увеличение доли лиц с нормальным, высоким нормальным АД, с АГ 1-й степени, появление лиц с АГ 2-й и 3-й степени по сравнению с младшей возрастной группой. Распространенность категорий АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. в группе 25–34 лет у мужчин составила 17,6%, у женщин – 3,1% ($p < 0,0001$), в группе 35–45 лет у мужчин – 34,7%, у женщин – 12,5% ($p < 0,0001$). **Заключение.** В популяции лиц 25–45 лет распространенность АГ у мужчин составила 28%, у женщин – 9%. Выявлены благоприятные тенденции показателей АД для мужчин и женщин за 30-летний период, гендерные различия при этом не изменились.

Kovalkova N. A., Ragino Yu. I., Hudyakova A. D., Denisova D. V., Voevoda M. I.

Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences Novosibirsk, Russia

BLOOD PRESSURE LEVELS AND PREVALENCE OF ARTERIAL HYPERTENSION IN THE POPULATION OF RESIDENTS OF THE CENTRAL REGION OF SIBERIA AGED 25–45 YEARS

Keywords: arterial hypertension; prevalence; population; epidemiology.

For citation: Kovalkova N. A., Ragino Yu. I., Hudyakova A. D., Denisova D. V., Voevoda M. I. Blood Pressure Levels and Prevalence of Arterial Hypertension in the Population of Residents of the Central Region of Siberia Aged 25–45 Years. *Kardiologiia*. 2019;59(2):32–37.

SUMMARY

Purpose: to study blood pressure levels and the prevalence of hypertension in persons aged 25–45 years in Novosibirsk. **Materials and methods.** A cross-sectional population study in one of typical areas of Novosibirsk was performed in 2013–2016. The study included 479 men and 612 women aged 25–45 years. Arterial hypertension was defined as blood pressure (BP) $\geq 140/90$ mmHg according to Russian recommendations (2004). For analysis two age groups were distinguished: 25–34 years and 35–45 years. **Results.** Mean values of systolic and diastolic BP were significantly lower in women than in men in age groups. In men and women, the analyzed indicators were significantly higher in the older than in the younger age group. Mean values of pulse pressure in men were significantly higher than in women in both age groups, there were no differences in the analyzed index between age groups in either men or women. Optimal BP was more often recorded among women than among men in both age groups. The proportion of persons with normal BP among men was greater than among women in both age groups. In the age group 35–45 years compared with the younger

group, in men there was a decrease in incidence of category with BP<140/90 mmHg, an increase of the proportion of persons with hypertension grades 1 and 2, the appearance of persons with grade 3 hypertension; in women – an increase of the proportion of individuals with normal, high-normal BP, and with grade 1 hypertension, appearance of individuals with grades 2 and 3 hypertension. Frequency of BP categories $\geq 140/90$ mmHg in age group 25–34 years among men was 17.6%, among women 3.1% ($p<0.0001$); in age group 35–45 years among men – 34.7%, among women – 12.5% ($p<0.0001$). *Conclusions.* Prevalence of hypertension in men was 28%, in women – 9%. Favorable tendencies of BP indicators in both sexes were revealed over a 30-year period, while gender differences did not change.

Болезни системы кровообращения и их осложнения занимают лидирующее место среди причин смертности и инвалидизации взрослого населения Российской Федерации; на их долю приходится 56% всех смертей. По данным ВОЗ, наша страна лидирует по показателю сердечно-сосудистой смертности среди экономически развитых зарубежных стран [1].

Артериальная гипертензия (АГ) относится к наиболее частым заболеваниям сердечно-сосудистой системы. Распространенность АГ в нашей стране продолжает оставаться одной из самых высоких в Европе (среди взрослого населения почти 40%). Повышенное артериальное давление (АД) остается основным фактором высокого риска преждевременной смерти, развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в экономически развитых странах, в том числе в России [1].

Целью настоящего исследования было получение объективных сведений о распространенности АГ у лиц 25–45 лет – жителей Новосибирска, где, по данным международных эпидемиологических исследований, отмечается крайне высокая частота развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2].

Материалы и методы

На базе НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН в течение 2013–2016 гг. в рамках бюджетной темы №0324-2018-0001 (№АААА-А17-117112850280-2) «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению» проведено одномоментное популяционное обследование населения 25–45 лет одного из типичных районов Новосибирска. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН.

Для построения выборки была использована база территориального Фонда обязательного медицинского страхования лиц 25–45 лет по Октябрьскому району города Новосибирска (популяционная выборка 70 474 человека). Октябрьский район является типичным для Новосибирска по производственной, социальной, популяционно-демографической, транспортной структурам и уровню мигра-

ции населения; общая численность населения составляет около 226 тыс. Из популяционной выборки сформирована подвыборка, полученная методом случайных чисел, составившая 2 000 человек. Известно, что молодые возрастные группы относятся к наиболее ригидным в плане отклика (по некоторым данным, не более 15–20%), поэтому были применены методы поэтапного эпидемиологического стимулирования: почтовые приглашения, телефонные звонки, информационные сообщения в средствах массовой информации. В итоге в скрининг-центре НИИТПМ (филиал ИЦиГ СО РАН) был обследован 1091 человек – 479 (44%) мужчин и 612 (56%) женщин, отклик составил 55%. Для анализа выделены две возрастные группы: 25–34 года и 35–45 лет. В возрастной группе 25–34 года было 188 мужчин (средний возраст $30,01 \pm 2,23$ года) и 228 женщин (средний возраст $29,86 \pm 2,33$ года); в возрастной группе 35–45 лет – 291 мужчина (средний возраст $40,38 \pm 3,46$ года) и 384 женщины (средний возраст $40,59 \pm 3,52$ года). От всех лиц получено информированное согласие на обследование и обработку персональных данных.

АД измеряли трижды с интервалом 2 мин на правой руке в положении сидя после 5-минутного отдыха с помощью автоматического тонометра Omron M5-I с регистрацией среднего значения 3 измерений. АГ регистрировали при систолическом АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолическом АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. Для анализа выделяли следующие категории АД (РМОАГ, 2013 г.): оптимальное – при САД < 120 и ДАД < 80 мм рт. ст.; нормальное АД – САД 120–129 мм рт. ст. и/или ДАД 80–84 мм рт. ст.; высокое нормальное АД – САД 130–139 мм рт. ст. и/или ДАД 85–89 мм рт. ст.; АГ 1-й степени – САД 140–159 мм рт. ст. и/или ДАД 90–99 мм рт. ст.; АГ 2-й степени – САД 160–179 мм рт. ст. и/или ДАД 100–109 мм рт. ст.; АГ 3-й степени – САД ≥ 180 и ДАД ≥ 110 мм рт. ст. Кроме того, выделены следующие группы: изолированная систолическая АГ (ИСАГ) – при САД ≥ 140 мм рт. ст. и ДАД < 90 мм рт. ст.; изолированная диастолическая АГ (ИДАГ) – при САД < 140 мм рт. ст. и ДАД ≥ 90 мм рт. ст. Пульсовое давление (ПД) рассчитывали как разницу САД и ДАД.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с использованием пакета программ SPSS (версия 11.0). Результаты представляли как среднее (М), стандартное отклонение (SD), 95% доверительный интервал

(95% ДИ) для непрерывных переменных или как доля (%). Использовали стандартные критерии оценки статистических гипотез: критерий Стьюдента (t) для сравнения средних и критерий Пирсона (χ^2) для сравнения долей. За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $p < 0,05$.

Результаты

Нами были изучены средние значения САД, ДАД в популяции 25–45-летних жителей Новосибирска (табл. 1).

Выявлено, что средние уровни САД и ДАД у женщин оказались достоверно ниже, чем у мужчин, в соответствующих возрастных группах ($p < 0,0001$). Как у мужчин, так и у женщин, анализируемые показатели в старшей возрастной группе были достоверно выше, чем в младшей (см. табл. 1).

Затем были изучены средние уровни ПД в популяции 25–45-летних жителей Новосибирска в 2013–2016 гг. (табл. 2).

Как следует из табл. 2, средние уровни ПД у мужчин оказались достоверно больше, чем у женщин ($p < 0,0001$) в соответствующих возрастных группах. Не выявлено различий анализируемого показателя между возрастными группами мужчин ($p = 0,085$) и женщин ($p = 0,279$).

Выполнен анализ распределения различных категорий АД по полу, возрасту в популяции лиц 25–45 лет (табл. 3).

Оптимальное АД чаще регистрировалось у женщин, чем у мужчин, в обеих возрастных группах ($p < 0,0001$),

при этом доля лиц с оптимальным АД в старшей возрастной группе была меньше, чем в младшей, как у мужчин ($p = 0,001$), так и у женщин ($p = 0,0001$). Доля лиц с нормальным АД среди мужчин была больше, чем среди женщин, в обеих возрастных группах, при этом статистическая значимость различий была достигнута лишь в группе 25–34 лет ($p = 0,007$).

В возрастной группе 35–45 лет у мужчин отмечено уменьшение доли лиц с АД $< 140/90$ мм рт. ст., увеличение доли лиц с АГ 1-й степени ($p = 0,004$) и 2-й степени, появление лиц с АГ 3-й степени; у женщин – увеличение доли лиц с нормальным, высоким нормальным АД, с АГ 1-й степени ($p = 0,006$), появление лиц с АГ 2-й и 3-й степени по сравнению с группой 25–34 лет. Распространенность категорий АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. в возрасте 25–34 года у мужчин составила 17,55%, у женщин – 3,07% ($p < 0,0001$), в возрасте 35–45 лет у мужчин – 34,71%, у женщин – 12,5% ($p < 0,0001$). ИСАГ выявлена у 15 (1,4%) человек (у 2,1% мужчин и у 0,8% женщин), ИДАГ – в 8,4% случаев (у 13,4% мужчин и у 4,6% женщин).

Обсуждение

Распространенность АГ, по данным исследований, находится в диапазоне 30–45% в общей популяции и увеличивается по мере старения [3, 4]. В связи с трудностями в получении сопоставимых результатов в разных странах и в разное время было выдвинуто предложение опираться на некий суррогатный показатель АГ [5] – инсульт, так как АГ является самой важной его причиной, и определена

Таблица 1. Средние уровни САД и ДАД у лиц 25–45 лет г. Новосибирска (2013–2016 гг.)

АД, мм рт. ст.	Пол	Возраст, годы	М (95% ДИ)	SD	p
САД	мужчины	25–34	124,6 (от 122,9 до 126,4)	12,4	0,003
		35–45	128,6 (от 126,8 до 130,4)	15,3	
	женщины	25–34	111,9 (от 110,4 до 113,3)	11,2	0,0001
		35–45	116,5 (от 115,0 до 118,1)	15,42	
ДАД	мужчины	25–34	80,1 (от 78,8 до 81,5)	9,3	0,0001
		35–45	85,3 (от 84,1 до 86,6)	11,2	
	женщины	25–34	72,8 (от 71,7 до 73,9)	8,38	0,0001
		35–45	76,7 (от 75,6 до 77,8)	10,93	

М – среднее значение; ДИ – доверительный интервал; SD – стандартное отклонение; p – для различий между возрастными группами; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

Таблица 2. Средние уровни ПД (мм рт. ст.) у лиц 25–45 лет г. Новосибирска (2013–2016 гг.)

Возраст, годы	Всего		Мужчины		Женщины		p
	М (95% ДИ)	SD	М (95% ДИ)	SD	М (95% ДИ)	SD	
25–34	41,6 (от 40,9 до 42,3)	7,38	44,5 (от 43,5 до 45,6)	7,09	39,1 (от 38,2 до 39,9)	6,7	<0,0001
35–45	41,3 (от 40,7 до 41,9)	8,46	43,3 (от 42,3 до 44,2)	8,42	39,8 (от 39,9 до 40,6)	8,2	<0,0001
25–45	41,4 (от 40,9 до 41,9)	8,07	43,8 (от 43,0 до 44,5)	7,94	39,56 (от 38,9 до 40,2)	7,68	<0,0001

М – среднее значение; 95% ДИ – 95% доверительный интервал; SD – стандартное отклонение; p – для гендерных различий.

Таблица 3. Распределение категорий АД у лиц 25–45 лет г. Новосибирска (2013–2016 гг.)

Пол	Возраст, годы	Категории АД													
		Оптимальное <120/80 мм рт. ст.		Нормальное 120–129/80–84 мм рт. ст.		Высокое нормальное 130–139/85–89 мм рт. ст.		АГ, степень						Всего с АГ, ≥140/90 мм рт. ст.	
		п	%	п	%	п	%	1-я, 140–159/90–99 мм рт. ст.		2-я, 160–179/100–109 мм рт. ст.		3-я, ≥180/110 мм рт. ст.		п	%
Мужчины	25–34 (n=188)	64	34,04	49	26,06*	42	22,34**	29	15,43***	4	2,13*	0	0	33	17,55***
	35–45 (n=291)	60	20,62	72	24,74	58	19,93*	78	26,80***	12	4,12	11	3,79*	101	34,71***
	25–45 (n=479)	124	25,89	121	25,26	100	20,88***	107	22,34***	16	3,34	11	2,29*	134	27,98***
Женщины	25–34 (n=228)	166	72,81***	35	15,35	20	8,77	7	3,07	0	0	0	0	7	3,07
	35–45 (n=384)	216	56,25***	77	20,05	43	11,20	34	8,86	10	2,60	4	1,04	48	12,50
	25–45 (n=612)	382	62,42***	112	18,30	63	10,30	41	6,70	10	1,63	4	0,65	55	8,99
Оба пола	25–34 (n=416)	230	55,29	84	20,19	62	14,90	36	8,65	4	0,97	0	0	40	9,62
	35–45 (n=675)	276	40,89	149	22,07	101	14,96	112	16,60	22	3,26	15	2,22	149	22,07
	25–45 (n=1091)	506	46,38	233	21,36	163	14,94	148	13,57	26	2,38	15	1,37	189	17,32

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – для гендерных различий в возрастных группах при соответствующей категории АД.
АД – артериальное давление.

тесная связь между распространенностью АГ и смертностью от инсульта [6]. Частота развития инсульта и динамика смертности от него в Европе были проанализированы по статистическим данным ВОЗ: в западных странах отмечается тенденция к снижению этого показателя, в восточноевропейских – напротив, смертность от инсульта растет [7].

Выполненное нами исследование позволило оценить распространенность АГ, распределение категорий АД, временную и возрастную динамику распространенности категорий, средние уровни АД у мужчин и женщин в неорганизованной популяции 25–45 лет города Новосибирска. Известно, что по мере повышения АД риск развития ССО непрерывно увеличивается. В настоящем исследовании оптимальный уровень АД, который сопряжен с наименьшим риском развития ССО, был выявлен у 25,89% мужчин и 62,42% женщин. Доля лиц с АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. составила у мужчин 27,98% (в 25–34 года – 17,55%, в 35–45 лет – 34,71%), у женщин 8,99% (в 25–34 года – 3,07%, в 35–45 лет – 12,5%). Зарегистрированы характерные для АГ тенденции: увеличение распространенности АГ с возрастом, высокая распространенность АГ, в том числе ИСАГ, ИДАГ, более высокие, чем у женщин, средние уровни АД у мужчин.

Высокое нормальное давление в нашем исследовании чаще регистрировалось у мужчин (20,88%), чем у женщин (10,30%). Выделение этой категории АД важно

для построения программ первичной профилактики на популяционном и индивидуальном уровнях. По данным литературы, высокое нормальное АД, особенно сопряженное с наличием нескольких факторов риска (ФР) развития ССЗ, приводит к АГ и ССО [8].

Сопоставимые с нашими данными результаты были достигнуты в исследовании NHANES (2007–2008 гг.): распространенность АГ ($\geq 140/90$ мм рт. ст.) у женщин в возрасте 20–44 лет составила 9,3% без явной динамики за предшествующее десятилетие [9].

Данные Ю. Е. Ефремовой и соавт. (результаты исследования ЭССЕ-РФ) о распространенности высокого нормального АД и АГ у лиц в возрасте 25–34 лет оказались близки к достигнутым аналогичным показателям в нашем исследовании и составили у мужчин 23,97 и 19,09%, у женщин – 8,67 и 5,88% соответственно. По нашим данным, у мужчин в возрасте 35–45 лет распространенность высокого нормального АД оказалась меньше (19,93% против 23,25%), АГ – больше (34,71% против 28,12%), чем в упомянутом выше исследовании, у женщин в возрасте 35–45 лет – близкие значения аналогичных показателей [10]. При этом корректному сопоставлению результатов исследований препятствовали принципиальные методологические различия.

При одномоментном популяционном исследовании в городе Тюмени выявлена бóльшая, чем в нашем исследовании,

довании, распространенность АГ среди мужчин: в группе 25–34 лет – 20,3% против 17,6%, в группе 35–44 лет – 55,3% против 34,7% [11].

Благодаря крупным международным исследованиям ВОЗ MONICA (Multinational Monitoring of Trends and Determinants of cardiovascular disease), HAPIEE (Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе: когортное исследование), выполненным на территории Российской Федерации (Москва, Новосибирск) в конце XX – начале XXI века по международным стандартам, с использованием валидизированных методов обследования, удалось получить истинное представление о распространенности основных ФР развития терапевтических заболеваний и самих заболеваний, в том числе в динамике. Целью исследования ВОЗ MONICA являлись изучение трендов сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости ишемической болезнью сердца, мозговым инсультом и оценка связи этих трендов с изменением уровней известных ФР, образа жизни, медицинской помощи и социально-экономических характеристик, измеренных в одно и то же время в определенных популяциях различных стран. Данное исследование позволило оценить распространенность категорий АД в популяции Новосибирска (9 827 человек) по объединенным данным трех скринингов в период 1985–1995 гг. [2, 12].

Полученные нами данные были сопоставлены с аналогичными показателями соответствующих возрастных групп в периоды 1984–1985 гг., 1988–1989 гг., 1994–1995 гг. (табл. 4).

Из представленной табл. 4 видно, что у женщин регистрировалась благоприятная тенденция средних уровней АД (в 2013–2016 гг. – самые низкие показатели), для мужчин же – отсутствие явной отрицательной динамики, положительная динамика для ДАД, при этом различия между средними уровнями АД у мужчин и женщин соответствующих возрастов оказались максимальными в 2013–2016 гг.

В рамках проекта ВОЗ MONICA были изучены показатели распространенности различных уровней АД (ВНОК, 2004) в новосибирской популяции

в 1985–1995 гг. [2]. По сравнению с 1985–1995 гг. в 2013–2016 гг. зарегистрировано уменьшение доли лиц с АГ как среди мужчин, так и среди женщин (в группе 25–34 лет у мужчин – 30,6% против 17,55%, у женщин – 13,6% против 3,07%; в группе 35–45 лет у мужчин – 44,1% против 34,71%, у женщин – 31,9% против 12,5%). Тенденция к снижению распространенности АГ наблюдалась и при многолетнем исследовании подросткового населения Новосибирска [13]. Кроме того, по данным литературы, отмечено снижение распространенности повышенного АД в период с 1975 г. по 2015 г. в странах с высоким и в некоторых странах со средним уровнем дохода [14].

О существенном вкладе ПД в степень риска развития ССО уже в возрастной группе 35–44 лет и риска развития инфаркта миокарда после 45 лет свидетельствует Фрамингемское исследование [15]. Повышенное ПД имеет неблагоприятное прогностическое значение не только для лиц пожилого возраста, но и для более молодых лиц, так как, скорее всего, оно формируется на фоне ССЗ [16]. При изучении средних уровней ПД в нашем исследовании выявлены достоверные гендерные различия (у мужчин – 43,8 мм рт. ст., у женщин – 39,56 мм рт. ст.; $p < 0,0001$). Полученные нами результаты не противоречили данным литературы. Как известно, до 45–54 лет показатели среднего ПД у мужчин несколько выше, чем у женщин, однако в старших возрастных группах – выше у женщин. Клинически значимый прирост ПД у мужчин начинался с 45–54 лет, у женщин – с 35–44 лет. С 55 лет по частоте развития АГ женщины «опережали» мужчин [2].

Заключение

В популяции 25–45-летних жителей Новосибирска распространенность артериальной гипертензии у мужчин составила 28%, у женщин – 9%; частота выявления артериальной гипертензии 1-й степени у мужчин достигала 22,3%, артериальной гипертензии 2-й степени – 3,3%, артериальной гипертензии 3-й степени – 2,3%, у женщин – 6,7; 1,6 и 0,7% соответственно. Выявлены благоприятные

Таблица 4. Средние уровни САД и ДАД (мм рт. ст.) в популяции лиц 25–45 лет г. Новосибирска (данные скринингов 1984–2016 гг.)*

АД, мм рт. ст.	Пол	Возраст, годы	1984–1985 гг.	1988–1989 гг.	1994–1995 гг.	2013–2016 гг.
САД	мужчины	25–34	126,5 (от 125,0 до 128,0)	126,6 (от 125,4 до 127,2)	123,9 (от 122,7 до 125,1)	124,6 (от 122,9 до 126,4)
		35–44	128,3 (от 126,8 до 129,5)	131,0 (от 129,5 до 132,5)	126,7 (от 124,9 до 128,3)	128,6 (от 126,8 до 130,4)
	женщины	25–34	117,0 (от 115,7 до 118,3)	119,6 (от 118,4 до 120,8)	116,4 (от 115,2 до 117,6)	111,9 (от 110,4 до 113,3)
		35–44	124,7 (от 123,6 до 126,4)	125,7 (от 124,4 до 127,0)	123,1 (от 121,4 до 124,8)	116,5 (от 115,0 до 118,1)
ДАД	мужчины	25–34	84,2 (от 83,1 до 85,3)	83,8 (от 82,9 до 84,7)	82,3 (от 81,2 до 83,4)	80,1 (от 78,8 до 81,5)
		35–44	87,1 (от 86,0 до 88,2)	89,5 (от 88,3 до 90,7)	85,0 (от 83,8 до 86,0)	85,3 (от 84,1 до 86,6)
	женщины	25–34	78,2 (от 77,3 до 79,1)	80,4 (от 79,5 до 81,3)	76,7 (от 75,8 до 77,6)	72,8 (от 71,7 до 73,9)
		35–44	83,7 (от 82,6 до 84,8)	86,3 (от 85,3 до 87,3)	81,8 (от 80,7 до 82,9)	76,7 (от 75,6 до 77,8)

* – данные представлены в виде М (95% ДИ). М – среднее значение; ДИ – доверительный интервал.

тенденции уровня артериального давления как у мужчин, так и у женщин, за 30-летний период, гендерные различия при этом остались прежними. Полученные в настоящем исследовании данные заслуживают внимания при реализации лечебно-профилактических мероприятий ввиду своего значения для прогноза заболеваемости и смертно-

сти от сердечно-сосудистых заболеваний лиц трудоспособного возраста.

Ограничения исследования

В настоящем исследовании отклик респондентов составил 55%.

Information about the author:

Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences Novosibirsk, Russia

Kovalkova Nataliya A. – MD, PhD.

E-mail: terap2000@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Oksenojt G.K., Nikitina S.Yu. (Eds.). The Demographic Yearbook of Russia. 2015. Federal State Statistical Service. Moscow, 2015. Russian (Оксенойт Г.К., Никитина С.Ю. (Ред.). Демографический ежегодник России. 2015. Федеральная служба государственной статистики. М., 2015).
- Nikitin Yu.P. (Ed.). Monitoring of cardiovascular morbidity, mortality and risk factors in different regions of the world (WHO MONICA PROJECT). Academic Publishing House Geo Limited, 2016. Russian (Никитин Ю.П. (Ред.). Мониторинг сердечно-сосудистой заболеваемости, смертности и их факторов риска в разных регионах мира (проект ВОЗ MONICA). Академическое издание «Гео» 2016:699 с).
- Pereira M., Lunet N., Azevedo A., Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *J Hypertens* 2009;27:963–975. doi.org/10.1097/hjh.0b013e3283282f65.
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34(28):2159–2219. doi.org/10.1093/eurheartj/ehf151.
- Cooper R.S. Using public health indicators to measure the success of hypertension control. *Hypertension* 2007;49:773–774. doi.org/10.1161/01.hyp.0000259106.77783.f.
- Wolf-Maier K., Cooper R.S., Banegas J.R. et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States. *JAMA* 2003;289:2363–2369.
- Redon J., Olsen M.H., Cooper R.S. et al. Stroke mortality trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure. *Eur Heart J* 2011;32:1424–1431. doi.org/10.1093/eurheartj/ehf045.
- Vasan R.S., Larson M.G., Leip E.P. et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001;345:1291–97. doi.org/10.1056/nejmoa003417.
- Bateman B.T., Shaw K.M., Kuklina E.V. et al. Hypertension in women of reproductive age in the United States: NHANES 1999–2008. *PLoS One* 2012;7(4):e36171. DOI: 10.1371/journal.pone.0036171.
- Efremova Yu.E., Oshchepkova E.V., Zhernakova Yu.V. et al. Cardiovascular risk factors in people with high normal blood pressure in Russian population (based on data obtained in ESSE-RF epidemiological study). *Systemic Hypertension* 2017;14(1):6–11. DOI: 10.26442/2075-082X_14.1.6-11. Russian (Ефремова Ю.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. и др. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с высоким нормальным артериальным давлением в Российской Федерации (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Системные гипертензии* 2017;14(1):6–11).
- Akimova E.V., Akimov M.Yu., Gakova E.I. et al. Prevalence associations of various risk factors and arterial hypertension in male open urban population (by a one stage epidemiological study). *Russ J Cardiol* 2018;23(9):7–11. doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-7-11. Russian (Акимова Е.В., Акимов М.Ю., Гакова Е.И. и др. Ассоциации распространенности некоторых психосоциальных факторов риска и артериальной гипертензии у мужчин открытой городской популяции (по данным одномоментного эпидемиологического исследования). *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(9):7–11).
- Voevoda M.I., Kovalkova N.A., Ragino Yu.I. et al. Prevalence of metabolic syndrome in 25–45-year-old Novosibirsk dwellers. *Terapevticheskii arkhiv* 2016;88(10):51–57. doi.org/10.17116/terarkh2016881051-56. Russian (Воевода М.И., Ковалькова Н.А., Рагино Ю.И. и др. Распространенность метаболического синдрома в популяции 25–45 лет г. Новосибирска. *Терапевтический архив* 2016;88(10):51–57).
- Denisova D.V., Nikitin Yu.P., Shcherbakova L.V., Zavyalova L.G. Prevalence, trends and associations of arterial hypertension among adolescents (epidemiological study in Novosibirsk – 1989–2009). *Atherosclerosis* 2014;10(2):37–42. Russian (Денисова Д.В., Никитин Ю.П., Щербакова Л.В., Завьялова Л.Г. Распространенность, тренды и ассоциации артериальной гипертензии среди подростков (популяционные исследования в Новосибирске, 1989–2009). *Атеросклероз* 2014;10(2):37–42).
- Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Lancet* 2017;389:37–55 2016. doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31919-5.
- Franklin S., Khan S., Wong N.D. et al. Is pulse pressure useful in predicting risk of coronary heart-disease? The Framingham Study. *Circulation* 1999;100:354–360. doi.org/10.1161/01.cir.100.4.354.
- de Simone G., Kitzman D.W., Chinali M. et al. Left ventricular concentric geometry is associated with impaired relaxation in hypertension: the HyperGEN study. *Eur Heart J* 2005;26:1039–1045. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi019.

Поступила 14.01.18 (Received 14.01.18)

Тутер Д. С., Комаров Р. Н., Глазачев О. С., Сыркин А. Л.,
Северова Л. П., Иванова Е. В., Ломоносова А. А., Копылов Ф. Ю.

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

ДИСТАНТНОЕ ИШЕМИЧЕСКОЕ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ ПЕРЕД ШУНТИРОВАНИЕМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ И АНЕСТЕЗИИ, ВКЛЮЧАЮЩЕЙ ПРОПОФОЛ

Ключевые слова: шунтирование коронарных артерий, дистантное ишемическое
прекондиционирование, профилактика интраоперационных осложнений.

Ссылка для цитирования: Тутер Д. С., Комаров Р. Н., Глазачев О. С., Сыркин А. Л., Северова Л. П., Иванова Е. В., Ломоносова А. А., Копылов Ф. Ю. Дистантное ишемическое preconditioning с использованием нижней конечности перед шунтированием коронарных артерий в условиях искусственного кровообращения и анестезии, включающей пропофол. *Кардиология*. 2019;59(2):38–44.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучение возможности использования дистантного ишемического preconditioning (ДИП) в качестве метода кардиопротекции при шунтировании коронарных артерий в условиях искусственного кровообращения (ИК) и анестезии, включающей пропофол. *Материалы и методы.* В исследование включены 87 пациентов (из них 7 были исключены) с ишемической болезнью сердца, госпитализированные в клинику аортальной и сердечно-сосудистой хирургии Университетской клинической больницы № 1 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова. У всех имелись показания к операции – прямой реваскуляризации миокарда путем шунтирования коронарных артерий. За день до операции в зависимости от схемы подготовки проводили рандомизацию больных на 2 группы: основную (ДИП) и группу контроля. Оценивали частоту возникновения осложнений в ходе операции и послеоперационном периоде. Измеряли уровень тропонина I до операции, через 2 и 24 ч после операции, а также уровень лактата в венозной крови до и после операции. *Результаты.* Число интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений в основной и контрольной группах достоверно не различалось. Не выявлено различий между группами по уровням тропонина I и лактата после оперативного лечения. *Выводы.* ДИП не влияет на исход шунтирования коронарных артерий в условиях ИК и анестезии, включающей пропофол.

Tuter D. S., Komarov R. N., Glasachev O. S., Syrkin A. L.,
Severova L. P., Ivanova E. V., Lomonosova A. A., Kopylov F. Yu.

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

REMOTE ISCHEMIC PRECONDITIONING WITH THE USE OF LOWER LIMB BEFORE CORONARY ARTERY BYPASS SURGERY WITH CARDIOPULMONARY BYPASS AND ANESTHESIA WITH PROPOFOL

Keywords: coronary artery bypass; remote ischemic preconditioning; intraoperative complications prevention.

For citation: Tuter D. S., Komarov R. N., Glasachev O. S., Syrkin A. L., Severova L. P., Ivanova E. V., Lomonosova A. A., Kopylov F. Yu. Remote Ischemic Preconditioning With the Use of Lower Limb Before Coronary Artery Bypass Surgery With Cardiopulmonary Bypass and Anesthesia With Propofol. *Kardiologiya*. 2019;59(2):38–44.

SUMMARY

Objective: to study potential of remote ischemic preconditioning (RIP) as method of cardioprotection during coronary artery bypass surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) and anesthesia with propofol. *Materials and methods.* We included in this study 87 patients (7 were excluded) with ischemic heart disease, hospitalized in the clinic of aortic and cardiovascular surgery of the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University clinical hospital № 1. All patients had indications for direct myocardial revascularization by coronary artery bypass surgery. One day before operation patients were randomly assigned to 2 groups depending on preparation scheme: main group of RIP and the control group. The frequency of complications during surgery and in the postoperative period was assessed. Troponin I level was measured before, and in 2 and 24 hours after surgery. The level of lactate in the venous blood was measured before and after surgery. *Results.* Numbers of intraoperative and early postoperative

complications in the main and control groups were similar. There were no differences between groups in troponin I and lactate levels after surgery. *Conclusions.* Remote ischemic preconditioning has no effect on the outcome of coronary artery bypass surgery with cardiopulmonary bypass and anesthesia with propofol.

Ключевая роль сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), особенно ишемической болезни сердца (ИБС), в общей заболеваемости и смертности населения во всем мире не вызывает сомнений. Эффективная первичная и вторичная профилактика ССЗ, старение населения приводят к тому, что пациентов с многососудистым стенозирующим поражением коронарных артерий (КА) становится все больше. И наиболее эффективной методикой улучшения прогноза этих больных остается реваскуляризация миокарда путем шунтирования КА [1]. Несмотря на постоянное совершенствование хирургической и анестезиологической методик, интраоперационная летальность даже в ведущих кардиохирургических центрах сохраняется на уровне 2%, а количество угрожающих жизни осложнений (интраоперационный инфаркт миокарда – ИМ, желудочковые нарушения ритма) достигает 5% [2]. Одним из методов патогенетического воздействия на процессы повреждения миокарда в ходе операции является клиническое применение эффектов прекодиционирования [3].

В настоящее время активно исследуются различные варианты прекодиционирования. Особое место среди них благодаря своей простоте и дешевизне занимает дистантное ишемическое прекодиционирование (ДИП). И хотя результаты первых клинических исследований

этого метода представлялись достаточно оптимистичными, по мере увеличения объема данных эффективность ДИП вызывает все больше сомнений. Во многом это объясняется различными методиками проведения процедур прекодиционирования, а также влиянием используемых в ходе операции анестетиков.

Цель нашей работы – изучение возможности ДИП влиять на исход операции шунтирования КА в условиях искусственного кровообращения (ИК) и анестезии, включающей пропофол, при условии создания локальной ишемии в нижней конечности до введения анестетиков.

Материалы и методы

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России. Все участники перед началом исследования подписывали информированное согласие на участие. Первоначально были включены 87 пациентов, 7 из которых в дальнейшем отказались от участия в исследовании. Все больные имели подтвержденный диагноз ИБС. У всех имелись показания к операции – прямой реваскуляризации миокарда путем шунтирования КА согласно рекомендациям ESC/EACTS 2014 г.

За несколько дней до операции проводилась рандомизация больных с помощью таблицы случайных чисел

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов

Показатель	Группа ДИП (n=40)	Контрольная группа (n=40)	p
Пол, мужчины	33 (82,5)	31 (77,5)	0,45
Возраст, годы	64±8,1	64±7,6	0,69
ГБ	37 (92,5)	37 (92,5)	1,0
СД 2-го типа	10 (25)	10 (25)	1,0
Курение	31 (77,5)	25 (62,5)	0,09
Стенокардия напряжения, функциональный класс			
• II	13 (32,5)	12 (30)	0,78
• III	19 (47,5)	17 (42,5)	0,44
• IV	5 (12,5)	7 (17,5)	0,49
Безболевая ишемия миокарда	3 (7,5)	4 (10)	0,84
Постинфарктный кардиосклероз	20 (50)	25 (62,5)	0,27
Коронарное шунтирование/ЧКВ в анамнезе	8 (20)	6 (15)	0,61
Пароксизмальная форма ФП	5 (12,5)	6 (15)	0,81
ХОБЛ без дыхательной недостаточности	11 (27,5)	5 (12,5)	0,1
Число пораженных коронарных артерий:	2,50±0,91	2,52±0,82	
• 1	6 (15)	4 (10)	0,76
• 2	13 (32,5)	15 (37,5)	
• 3	16 (40)	17 (42,5)	
• 4	5 (12,5)	4 (10)	

Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или M±m. ДИП – дистантное ишемическое прекодиционирование; ГБ – гипертоническая болезнь; СД – сахарный диабет; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ФП – фибрилляция предсердий; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

на две группы: основную (ДИП) и группу контроля. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, степени поражения коронарного русла и количеству сопутствующих заболеваний. Общая характеристика пациентов приведена в табл. 1.

Пациентам основной группы в схему предоперационной подготовки помимо стандартных процедур было включено ДИП. За 1 ч до начала вводимой анестезии осуществляли пережатие правой нижней конечности на уровне верхней трети бедра с помощью манжеты от тонометра. В манжету на 10 мин нагнетали воздух до достижения давления в 200 мм рт. ст., затем воздух выпускали из манжеты, через 10 мин пережатие повторяли. Всего каждая процедура включала 3 таких цикла (по 10 мин ишемии и реперфузии).

Пациентам контрольной группы проводили стандартную предоперационную подготовку.

В предоперационном периоде проводили оптимальную терапию, включающую антиагреганты, статины, β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, при необходимости пролонгированные нитраты и антиаритмические препараты. В послеоперационном периоде все больные также получали оптимальное медикаментозное лечение, включающее двухкомпонентную антиагрегантную терапию (ацетилсалициловая кислота и клопидогрел), статины, различные антигипертензивные препараты в зависимости от индивидуальных показателей гемодинамики. Не выявлено достоверных различий по принимаемым препаратам в обеих группах как до, так и после операции.

На момент включения в исследование между группами пациентов не было различий при оценке показателей частоты сердечных сокращений в покое, уровней систолического и диастолического артериального давления (АД).

У всех пациентов непосредственно перед оперативным вмешательством, через 2 и 24 ч после окончания операции осуществляли контроль уровня высокочувствительного тропонина I (тест-набор ARCHITECT STAT, фотометр iMark). Кроме того, перед операцией и через 1 сут после ее окончания измеряли уровень лактата в венозной крови. В ходе операции и послеоперационном периоде (во время пребывания больного в стационаре) осуществляли контроль состояния пациентов. Фиксировали эпизоды нарушений ритма сердца, артериальной гипотонии, требующей назначения инотропных препаратов, изменения на электрокардиограмме (ЭКГ), показатели пульса и уровня АД. Проводили оценку продолжительности нахождения больных в стационаре (как в реанимации, так и в кардиохирургическом отделении).

Перед операцией всем пациентам был рассчитан операционный риск согласно европейской классификации

риска операций на сердце (EuroSCORE II), среднее значение которого достоверно не различалось и составило $1,24 \pm 1,07$ в группе ДИП и $1,17 \pm 0,76$ в группе контроля ($p = 0,65$).

Операции проводили в условиях ИК и фармакохолодовой кардиopleгии (использовали растворы консол, кустодиол). Коронарное шунтирование (КШ) выполняли стандартным доступом срединной стернотомией в условиях ИК и антеградной кардиopleгии через корень аорты с постоянной кровяной антеградной перфузией. В качестве анестезии использовали одинаковую схему, включающую пропофол, фентанил, пипекурония бромид и диазепам. Продолжительность ИК в группах была одинаковой ($61 \pm 15,9$ мин в группе ДИП и $59 \pm 15,1$ мин в контрольной группе, $p = 0,96$). Длительность пережатия аорты также не различалась: $45 \pm 8,4$ мин в группе ДИП и $43 \pm 7,8$ мин в контрольной группе ($p = 0,94$).

В качестве комбинированной первичной конечной точки исследования оценивали смерть пациента от любых причин, инсульт, ИМ и угрожающие жизни нарушения ритма сердца (фибрилляция желудочков – ФЖ, желудочковая тахикардия). Кроме того, оценивали вторичные конечные точки, включающие число всех иных интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений, степень повышения уровня тропонина I и лактата в крови больных после операции.

Статистический анализ данных исследования проводили с помощью пакета программ SPSS Statistics 23,0. Данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение, абсолютное число (и процент). Ввиду некомпактности распределения величин тропонина I и лактата (согласно предварительно выполненному тесту Колмогорова – Смирнова) их результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (25-й и 75-й процентиля). Основные характеристики групп сравнивали с использованием критерия Краскела–Уоллиса для независимых выборок. С целью определения динамики уровня тропонина I и лактата применяли двухфакторный ранговый дисперсионный анализ Фридмана для связанных выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В группе ДИП во время проведения процедур был отмечен ряд побочных явлений. Из включенных в группу во время проведения первой процедуры 7 пациентов отказались от дальнейшего участия в исследовании. Во время раздувания манжеты на бедре все участники исследования отмечали дискомфорт от механического давления, с чем и было связано большинство отказов от дальнейшего участия. Кроме того, у всех пациентов в ходе процедуры появлялись чувство онемения и пока-

Таблица 2. Структура осложнений у пациентов в группах ДИП и контроля

Осложнение	Группа ДИП (n=40)	Контрольная группа (n=40)	p
Периоперационный ИМ	0	1 (2,5)	0,32
Смерть	0	1 (2,5)	0,32
Фибрилляция желудочков	0	2 (5)	0,17
Артериальная гипотония, требующая инотропной терапии	8 (20)	9 (22,5)	0,92
Фибрилляция предсердий	13 (32,5)	12 (30)	0,39
Энцефалопатия	2 (5)	3 (7,5)	0,82
Перикардит	4 (10)	1 (2,5)	0,54
Гидроторакс (пункция)	2 (5)	3 (7,5)	0,82
Депрессия сегмента ST на ЭКГ	3 (7,5)	2 (5)	0,82
Атриовентрикулярная блокада II степени	0	2 (5)	0,17
Блокада ножек пучка Гиса	6 (15)	5 (12,5)	0,81
Всего	38	39	0,94

ДИП – дистантное ишемическое прекодиционирование; ИМ – инфаркт миокарда; ЭКГ – электрокардиограмма.

львания в пережимаемой конечности, бледность кожных покровов. Почти у всех это сопровождалось болевым симптомом различной интенсивности (2 больных из-за выраженных болей отказались от дальнейшего участия, однако у большинства они носили невыраженный характер и не потребовали прерывания процедуры).

Не выявлено статистически значимых различий по первичной и вторичной конечным точкам между группами ДИП и контроля. Частота развития интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений (в период нахождения пациентов в отделении) приведена в табл. 2.

Частота развития осложнений оказалась сопоставимой с опубликованными данными международных исследований [2]. В общей сложности зарегистрирован 1 летальный исход на фоне развившегося интраоперационного ИМ (с последующей ФЖ и переходом в асистолию). Всего отмечено 2 эпизода угрожающих жизни аритмий (ФЖ), один из которых закончился смертью пациента, второй успешно купирован разрядом дефибриллятора. Обращает внимание, что все описанные случаи имелись в группе контроля, однако в связи с малым количеством осложнений статистически значимые межгрупповые различия отсутствовали.

По числу случаев артериальной гипотонии, потребовавшей использования инотропных препаратов, пароксизмов фибрилляции предсердий, количеству эпизодов энцефалопатии в послеоперационном периоде статистически значимых различий также не выявлено.

Зафиксированы различные варианты изменений на ЭКГ в ходе операции, в большинстве случаев представлявшие собой преходящие нарушения проводимости. Выявлены 2 эпизода атриовентрикулярной блокады II степени (как 1-го, так и 2-го типов), потребовавшие установки временного электрокардиостимулятора с дальнейшим восстановлением функции атриовентрикулярного узла. Зафиксированы 5 эпизодов кратковремен-

ной депрессии сегмента ST с последующим возвращением к изолинии и без дальнейшей динамики. Суммарно в группах ДИП и контроля количество осложнений было одинаковым (ИМ, последующая ФЖ и смерть расценены как одно осложнение).

Перед операцией у всех пациентов средний уровень тропонина I был близок к нулю. Через 2 ч после операции уровень тропонина в группах также достоверно не разли-

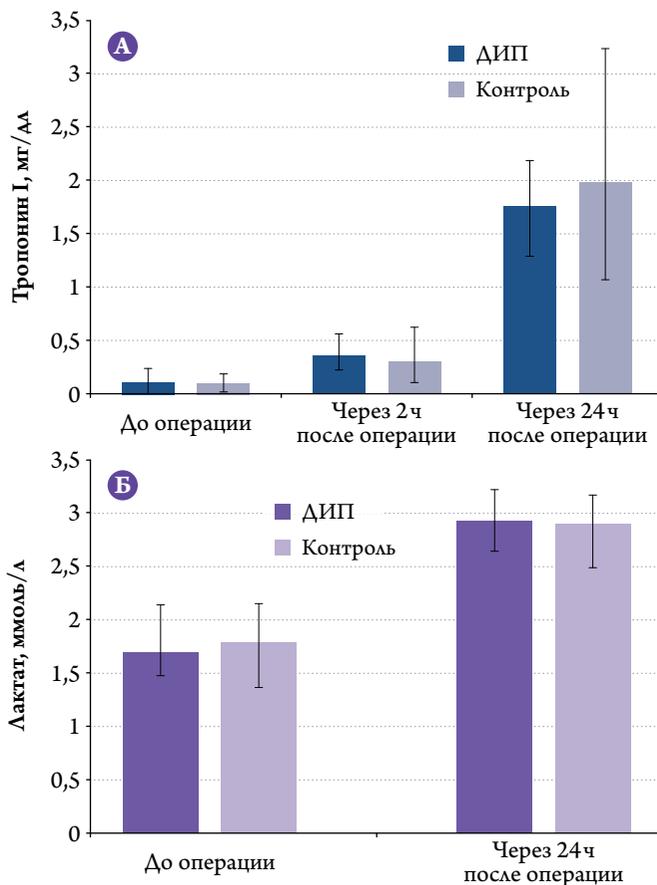


Рис. 1. Медиана уровня тропонина I (А) и лактата (Б) до операции, через 2 и 24 ч после операции в группах ДИП и контроля.

ДИП – дистантное ишемическое прекодиционирование.

чался, хотя отмечена тенденция к повышению его общего уровня по сравнению с предоперационным (см. рисунок 1, А). Через 24 ч после операции уровень тропонина статистически значимо превышал дооперационный, однако в группах ДИП и контроля различий не выявлено: 1,762 (1,288; 2,186) и 1,980 (1,068; 3,239) нг/мл соответственно ($p=0,68$). Кроме того, статистически значимо не различались уровни лактата после операции (см. рисунок 1, Б). В группе ДИП показатель составил 2,12 (1,91; 2,33) ммоль/л, в контрольной группе – 2,10 (1,80; 2,29) ммоль/л ($p=86$).

Не выявлено влияния ДИП как на продолжительность общего периода госпитализации, так и времени пребывания пациентов в отделении реанимации. В обеих группах средняя продолжительность пребывания больных в стационаре после операции составила 6 дней, в реанимации – 1 сут.

Обсуждение

Использование естественных механизмов защиты миокарда от разного рода неблагоприятных воздействий, в том числе от ишемии/реперфузии, является одним из ведущих направлений исследований в области кардиологии. Феномен прекондиционирования – основной претендент на эту роль.

История изучения ДИП насчитывает уже несколько десятилетий. Начало положили эксперименты на собаках, в ходе которых была продемонстрирована возможность с помощью нескольких коротких пережатий одной из КА уменьшить размер ИМ на фоне длительной окклюзии как этой же, так и другой КА [4, 5]. В результате возникла идея о возможности достижения кардиопротекции с помощью неинвазивного воздействия на отдаленные участки организма, в первую очередь скелетные мышцы конечностей [6, 7]. Достаточно подробно, хотя и не до конца, изучен механизм защитного эффекта ишемического прекондиционирования. Короткие эпизоды ишемии приводят к выбросу в системный кровоток таких биологически активных веществ, как аденозин, брадикинин и эндорфины [8, 9], увеличивается концентрация оксида азота [10], интерлейкина-1а [11], а также специфической микро-РНК 144 [12]. В результате запускаются процессы антиоксидантной защиты, повышается противовоспалительный потенциал. Через воздействие на митохондриальные поры уменьшается перегрузка кардиомиоцитов кальцием, что является одной из главных причин их гибели при острой ишемии [13, 14]. Кроме того, существуют данные о наличии дополнительного, сенсорно-нейронного защитного механизма [12].

В 2006 г. проведено первое исследование, показавшее кардиопротективный эффект ДИП у человека в ходе операции по протезированию клапанов [15]. В дальнейшем

изучению ДИП были посвящены сотни научных работ, как небольших, с включением нескольких десятков пациентов, так и крупных многоцентровых плацебо-контролируемых исследований. И хотя первые результаты представлялись достаточно оптимистичными, по мере увеличения объема данных эффективность ДИП начала вызывать все больше сомнений. Так, два крупнейших исследования (RIPHeart и ERICCA), результаты которых были опубликованы в 2015 г., не выявили преимуществ от использования ДИП перед изолированным КШ или в сочетании с протезированием клапанов. Ряд крупных мета-анализов также показал, что данный метод не оказывает существенного влияния на клинические исходы операций на сердце, однако в определенных подгруппах отмечена тенденция к уменьшению концентрации маркеров повреждения миокарда (тропонина и фракции МВ креатинфосфокиназы) и снижению числа случаев острой почечной недостаточности [16–18]. Несколько авторов показали благоприятное влияние ДИП на исход кардиохирургических операций за счет уменьшения числа осложнений [19, 20]. Во многом это связывается с разными схемами анестезии и различными вариантами проведения самой процедуры прекондиционирования. Есть данные, что наиболее часто используемый в ходе кардиохирургических операций анестетик пропофол (применявшийся и у наших больных) нивелирует пользу от ДИП [21]. Этот эффект может быть связан с блокированием сенсорно-нейронного защитного механизма. По данным W.K. Jones и соавт. [22], рассечение спинного мозга и блокада сенсорных волокон с помощью лидокаина снижают эффективность ДИП. Подобным образом может действовать и пропофол, нарушая проведение сигнала по нейронам. Другие авторы предполагают, что сам пропофол оказывает кардиопротективное действие, на этом фоне эффекты ДИП оказываются незначительными [23].

Существуют различные схемы проведения процедуры ДИП, различающиеся как по продолжительности периодов ишемии и реперфузии, так и по используемым для создания локальной ишемии органам. На основании результатов лабораторных исследований на животных оптимальной продолжительностью ишемии признано 5–10 мин, с повторением от 3 до 5 раз и чередованием с периодами реперфузии [24]. Согласно этим данным, нами был выбран протокол с 10-минутным интервалом ишемии для получения максимального «ответа» в ишемизированной конечности.

Отдельного обсуждения заслуживает вопрос о выборе части тела, подвергающейся ишемическому воздействию. Разные авторы в своих работах использовали как отдельно одну верхнюю или нижнюю конечность, так и одновременное наложение нескольких манжет

на разные конечности [25–28]. Результаты таких воздействий оказались противоречивыми. В одних исследованиях было выявлено преимущество при наложении манжеты на бедро [26], в других – более выраженный кардиопротективный эффект дало пережатие плеча [29]. В большинстве последних крупных работ использовалась верхняя конечность, причем процедура проводилась после введения анестетиков, что могло снизить эффективность сенсорно-нейронного защитного механизма. С учетом их отрицательных результатов в нашей работе решено было задействовать нижнюю конечность, обладающую значительно большим объемом мышечной массы, и провести процедуру ДИП до вводного наркоза. Кроме возможности усиления кардиопротективного эффекта, это позволяло не увеличивать общую продолжительность наркоза.

Однако результаты нашего исследования показали, что проведение ДИП с использованием нижней конечности также не дает значимого кардиопротективного эффекта, как и на верхней. Не увеличивает эффективность данного метода и его проведение до анестезии. Безусловным ограничением исследования является

небольшое число включенных больных, хотя в предыдущих работах по ДИП отдельные авторы сообщали о достоверных различиях между группами при сопоставимом объеме выборки. Представляется нецелесообразным использование любых вариантов ДИП в широкой практике в качестве метода кардиопротекции при шунтировании КА. Однако дальнейший поиск как отдельных групп пациентов (учитывая объем планирующейся операции, тяжесть сопутствующей соматической патологии), для которых ДИП может быть полезно, так и оптимальной схемы проведения этих процедур, продолжает оставаться актуальным.

Заключение

Дистантное ишемическое прекондиционирование с пережатием нижней конечности до введения анестетиков не влияло на исход шунтирования коронарных артерий в условиях искусственного кровообращения и анестезии, включающей пропофол. Достоверных различий между группами дистантного ишемического прекондиционирования и контроля ни по одному из исследуемых параметров не выявлено.

Information about the authors:

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

Department of Preventive and Emergency Cardiology of the Medical Faculty

Tutor Denis S. – post-graduate student.

E-mail: Denistut88@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Brooks M. M., Alderman E. L., Bates E. et al. The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(15):1600–1606.
- Møller C.H., Penninga L., Wetterslev J. et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting for ischaemic heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (3):CD007224.
- Meerson F.Z. Adaptive medicine: mechanisms and protective effects of adaptation. М.: Медицина 1993; 89–91. Russian (Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. М.: Медицина 1993; 89–91).
- Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74:1124–1136.
- Przyklenk K., Bauer B., Ovize M. et al. Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation* 1993;87:893–899.
- Birnbaum Y, Hale S.L., Kloner R.A. Ischemic preconditioning at a distance: reduction of myocardial infarct size by partial reduction of blood supply combined with rapid stimulation of the gastrocnemius muscle in the rabbit. *Circulation* 1997;96:1641–1646.
- Kharbanda R.K., Mortensen U.M., White P.A. et al. Transient limb ischemia induces remote ischemic preconditioning in vivo. *Circulation* 2002;106:2881–2883.
- Liu G.S., Thornton J., Van Winkle D.M. et al. Protection against infarction afforded by preconditioning is mediated by A1 adenosine receptors in rabbit heart. *Circulation* 1991;84(1):350–356.
- Philipp S., Yang X.M., Cui L. et al. Postconditioning protects rabbit hearts through a protein kinase C-adenosine A2b receptor cascade. *Cardiovasc Res* 2006;70:308–314.
- Yang X.M., Krieg T., Cui L. et al. NECA and bradykinin at reperfusion reduce infarction in rabbit hearts by signaling through PI3K, ERK, and NO. *J Mol Cell Cardiol* 2004;36:411–421.
- Gedik N., Kottenberg E., Thielmann M. et al. Potential humoral mediators of remote ischemic preconditioning in patients undergoing surgical coronary revascularization. *Sci Rep* 2017;7(1):12660. DOI: 10.1038/s41598-017-12833-2.
- Heusch G., Bøtker H.E., Przyklenk K. et al. Remote ischemic conditioning. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(2):177–195. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.10.031.
- Argaud L., Gateau-Roesch O., Raisy O. et al. Postconditioning inhibits mitochondrial permeability transition. *Circulation* 2005;111(2):194–197.
- Heusch G. Molecular basis of cardioprotection signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning. *Circulation Research* 2015;116:674–699.
- Cheung M.M., Kharbanda R.K., Konstantinov I.E. et al. Randomized controlled trial of the effects of remote ischemic preconditioning on children undergoing cardiac surgery: first clinical application in humans. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(11):2277–82.
- Pierce B., Bole L., Patel V. et al. Clinical outcomes of remote ischemic preconditioning prior to cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2017;6(2). pii: e004666. DOI: 10.1161/JAHA.116.004666.

17. Deferrari G., Bonanni A., Bruschi M. et al. Remote ischaemic preconditioning for renal and cardiac protection in adult patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2017; DOI: 10.1093/ndt/gfx210.
18. Xie J., Zhang X., Xu J. et al. Effect of remote ischemic preconditioning on outcomes in adult cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Anesth Analg* 2017; DOI: 10.1213/ANE.0000000000002674.
19. Randhawa P.K., Jaggi A.S. Unraveling the role of adenosine in remote ischemic preconditioning-induced cardioprotection. *Life Sci* 2016;15(155):140–146.
20. Thielmann M., Kottenberg E., Kleinbongard P. et al. Cardioprotective and prognostic effects of remote ischaemic preconditioning in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a single-centre randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2013;17:382 (9892):597–604. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61450-6.
21. Kottenberg E., Thielmann M., Bergmann L. et al. Protection by remote ischemic preconditioning during coronary artery bypass graft surgery with isoflurane but not propofol – a clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012;56:30–38.
22. Jones W.K., Fan G.C., Liao S. et al. Peripheral nociception associated with surgical incision elicits remote nonischemic cardioprotection via neurogenic activation of protein kinase C signaling. *Circulation* 2009;120:1–9.
23. Shirakawa M., Imura H., Nitta T. Propofol protects the immature rabbit heart against ischemia and reperfusion injury: impact on functional recovery and histopathological changes. *Biomed Res Int* 2014;2014:601250.
24. Kloner R.A., Jennings R.B. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: part 1. *Circulation* 2001;104(24):2981–9.
25. Lucchinetti E., Bestmann L., Feng J. et al. Remote ischemic preconditioning applied during isoflurane inhalation provides no benefit to the myocardium of patients undergoing on-pump coronary artery bypass graft surgery: lack of synergy or evidence of antagonism in cardioprotection? *Anesthesiology* 2012;116(2):296–310. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318242349a.
26. D'Ascenzo F., Moretti C., Omedè P. et al. Cardiac remote ischaemic preconditioning reduces periprocedural myocardial infarction for patients undergoing percutaneous coronary interventions: a meta-analysis of randomised clinical trials. *EuroIntervention* 2014;9(12):1463-1471. DOI: 10.4244/EIJV9I12A244.
27. Wu Q., Gui P., Wu J. et al. Effect of limb ischemic preconditioning on myocardial injury in patients undergoing mitral valve replacement surgery. A randomized controlled trial. *Circ J* 2011;75:1885–1889.
28. Karami A., Khosravi M.B., Shafa M. et al. Cardioprotective Effect of Extended Remote Ischemic Preconditioning in Patients Coronary Artery Bypass Grafting Undergoing: A Randomized Clinical Trial. *Iran J Med Sci* 2016;41(4):265–274.
29. Sharma V., Cunniffe B., Verma A.P. et al. Characterization of acute ischemia-related physiological responses associated with remoteischemic preconditioning: a randomized controlled, crossover human study. *Physiol Rep* 2014;2(11)pii: e12200. DOI: 10.14814/phy2.12200.

Поступила 19.01.18 (Received 19.01.18)

Ротарь О. П.¹, Алиева А. С.¹, Бояринова М. А.¹, Толкунова К. М.¹, Конради А. О.^{1,2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики», Санкт-Петербург, Россия

КОНЦЕПЦИЯ СОСУДИСТОГО ВОЗРАСТА: КАКОЙ ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ ОЦЕНКИ ВЫБРАТЬ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ?

Ключевые слова: раннее сосудистое старение, артериальная гипертензия, стратификация риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Ссылка для цитирования: Ротарь О. П., Алиева А. С., Бояринова М. А., Толкунова К. М., Конради А. О.

Концепция сосудистого возраста: какой инструмент для оценки выбрать в клинической практике? Кардиология. 2019;59(2):45–53.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Сравнение различных подходов по оценке сосудистого возраста у пациентов из популяционной выборки жителей Санкт-Петербурга с артериальным давлением (АД) выше 130/80 мм рт. ст. без сердечно-сосудистых осложнений в анамнезе. **Материалы и методы.** Обследование популяционной выборки из 1600 жителей Санкт-Петербурга выполнено в рамках эпидемиологического наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ в 2012–2013 гг., из которой были отобраны 477 участников женского и мужского пола в возрасте 40–65 лет без сердечно-сосудистых осложнений в анамнезе, сахарного диабета и хронической болезни почек, с АД выше 130/80 мм рт. ст. Были выполнены антропометрия, взятие крови натощак для определения уровня липидов, глюкозы, креатинина, анализ мочи для определения экскреции альбумина с мочой и измерение АД согласно стандартным методикам. Риск развития фатальных инсульта и инфаркта миокарда в течение последующих 10 лет оценен по шкале SCORE. С помощью объемной сфигмографии на приборе Васера («Fukuda Denshi», Япония) определен сердечно-лодыжечный сосудистый индекс с расчетом сосудистого возраста, а также лодыжечно-плечевой индекс. Расчетный сосудистый возраст был определен с помощью шкалы ASCORE. **Результаты.** Средний возраст участников составил 52,5±6,2 года, среди которых было 182 (38,2%) мужчины и 295 (61,8%) женщин. Расчетный и инструментальный методы определения сосудистого возраста и раннего сосудистого старения имели низкую согласованность ($\kappa = 0,099$). По мере нарастания степени сердечно-сосудистого риска раннее сосудистое старение определяется с помощью расчетного метода ASCORE значительно чаще, чем с помощью инструментального (Васера). В отсутствие достижения целевого уровня АД признаки раннего сосудистого старения встречаются значительно чаще при использовании расчетного способа определения сосудистого возраста, чем инструментального метода Васера. **Заключение.** Применение концепции сосудистого возраста и синдрома раннего сосудистого старения может быть эффективным инструментом для стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений врачом и повышения приверженности пациента, что особенно актуально для молодых пациентов и пациентов с отягощенной наследственностью. Можно предположить, что оценка виртуальной нагрузки факторами риска на сосуды с помощью расчетного метода ASCORE более чувствительна к выявлению преждевременного старения сосудов, при этом она требует меньше финансовых и организационных усилий.

Rotar O. P.¹, Alieva A. S.¹, Boiarinova M. A.¹, Tolkunova K. M.¹, Konradi A. O.^{1,2}

¹ Almazov National Medical Research Centre, St.-Petersburg, Russia

² Information Technology, Mechanics and Optics University, St. Petersburg, Russia

VASCULAR AGE CONCEPT: WHICH APPROACH IS PREFERABLE IN CLINICAL PRACTICE?

Keywords: early vascular aging; arterial hypertension; cardiovascular risk stratification.

For citation: Rotar O. P., Alieva A. S., Boiarinova M. A., Tolkunova K. M., Konradi A. O.

Vascular Age Concept: Which Approach Is Preferable in Clinical Practice? Kardiologia. 2019;59(2):45–53.

SUMMARY

Aim: to compare various approaches to estimation of vascular age in patients from sample of citizens of Saint-Petersburg (SPB) with arterial pressure (AP) above 130/80 mm Hg without history of cardiovascular events. **Materials and methods.** Examination of a population sample of SPB citizens ($n=1600$) was carried out within framework of the observational epidemiological study ESSE-RF (ЭССЕ-РФ) in 2012–2013. We selected from this sample 477 women and man aged 40–65 years without history of cardiovascular events, diabetes, or chronic kidney disease, and AP >130/80 mm Hg. Examination included anthropometry, sampling of fasting blood for measurement of lipids, glucose, creatinine levels, urine sampling for determination of albumin excretion, and AP measurement in ac-

cordance with standard methods. The SCORE scale was used of evaluation of 10-year risk of fatal stroke and fatal myocardial infarction. Volume sphygmography (VaSera device) was applied for determination of cardio-ankle vascular index (CAVI) with calculation of vascular age, and ankle-brachial index. ASCORE scale was used for determination of calculated vascular age was determined with help of the ASCORE scale. *Results.* Mean age of participants (182 men [38.2%], 295 women [61.8%]) was 52.5 ± 6.2 years. Calculated and instrumental methods of determination of vascular age and early vascular aging had low concordance ($\kappa = 0.099$). With elevation of cardiovascular risk early vascular aging was more frequently detected by method of its calculation ASCORE than with instrumental method (VaSera). In the absence of achievement of target AP level signs of early vascular aging were significantly more often detected by the method of vascular age calculation than by the instrumental method VaSera. *Conclusion.* Application of the concept of vascular age and early vascular aging syndrome might be an effective tool for stratification of cardiovascular risk by a physician and improvement of adherence of a patient. This is especially actual for young patients with burdened heredity. One can assume that estimation of virtual risk factor load on blood vessels by the ASCORE method of calculation is more sensitive to detection of premature vascular aging, while requiring less financial and organizational efforts.

Артериальная гипертензия (АГ) остается одной из главных глобальных проблем здравоохранения – 8 из 10 человек в течение жизни, вероятнее всего, будут страдать АГ. Она является причиной примерно 13% смертей во всем мире, ее распространенность в мировой популяции варьирует от 40% в возрасте старше 25 лет и примерно до 80% – у лиц старше 75 лет [1].

Усилия современной системы здравоохранения в области АГ направлены на улучшение выявляемости и информированности пациентов, повышение приверженности их к лечению для достижения контроля АГ и снижения частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Помимо вопросов организации медицинской помощи, основными проблемами в осуществлении контроля артериального давления (АД) являются инертность медицинских работников и низкая приверженность пациентов к выполнению рекомендаций. Одна из причин отсутствия адекватных действий врача и пациента – недостатки современных шкал стратификации риска развития ССО, при использовании которых риск может быть недооценен (приводит к неэффективной тактике лечения, принятой врачом) или не понят (приводит к игнорированию пациентом рекомендаций).

Вследствие отсутствия одной совершенной шкалы стратификации риска развития ССО в европейских рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ССО от 2016 г. предлагается для использования 8 шкал (среди наиболее известных PROCAM, Германия; ASSIGN, Швеция; Framingham, США; Q-RICK, Великобритания; CUORE, Италия). Однако основное предпочтение, как и в российских рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике от 2017 г., отдается европейской шкале SCORE [2, 3]. Попытки использования нетрадиционных факторов риска (ФР) для улучшения стратификации риска развития ССО пока не завершились успехом – в публикации от июля 2018 г. констатируются недостаточные статистическая мощность исследований и клинический смысл применения лодыжечно-плечевого индекса, кальция коронарных артерий и высокочувствительного С-реактивного белка

для реклассификации риска развития ССО у обследуемых лиц в отсутствие симптомов [4].

Пристальный интерес к улучшению стратификации риска обусловлен не только отсутствием эффективных алгоритмов оценки у молодых лиц или пациентов в отсутствие симптомов, но и новой рекомендацией относительно начала антигипертензивной терапии у пациентов с начальным повышением АД в зависимости от уровня риска развития ССО, что было впервые предложено в новых американских рекомендациях по диагностике и лечению АГ в ноябре 2017 г. [5].

Одним из способов улучшения оценки риска является концепция определения сосудистого возраста – выражения риска развития ССО в годах. Под сосудистым возрастом (синонимы – сердечный возраст, возраст риска развития ССО, биологический возраст) понимают хронологический возраст «идеального» пациента с таким же уровнем риска развития ССО, как и у обследуемого, но в отсутствие у него модифицируемых ФР. Данный инструмент, с одной стороны, помогает врачу определить тактику лечения, а с другой, позволяет найти для пациента убедительные аргументы в пользу изменения образа жизни и начала (или продолжения) медикаментозного лечения. Предыдущие исследования продемонстрировали, что понятие «сосудистый возраст» легче воспринимается пациентами и оказывает большее влияние на выполнение рекомендаций, чем демонстрация расчетов по шкале SCORE [6]. Выделяют 2 основных подхода к расчету сосудистого возраста: по абсолютным значениям возраста и по уровню риска. Первый подход основан на сопоставлении результатов обследования пациента с референсными значениями здоровых лиц, соответствующих по возрасту, полу, расе; второй подход заключается в расчете сосудистого возраста на основании шкал риска, только в качестве параметров риска используют результаты, полученные с помощью визуализирующих методов [7]. В 2013 г. на основании результатов 5-летнего наблюдения за участниками исследования ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm) без анамнеза предшествующих ССЗ был

разработан новый расчетный алгоритм оценки сосудистого возраста у пациентов с АГ, получающих антигипертензивную терапию, который получил название ASCORE [8].

Более высокие цифры расчетного сосудистого возраста по сравнению с паспортным (хронологическим) возрастом позволяют предположить наличие синдрома раннего (преждевременного) старения сосудов (early vascular aging syndrome, синдром EVA), который активно исследовался в последние 10 лет и прошел из области научных исследований в клиническую практику как инструмент для улучшения контроля ФР и снижения сердечно-сосудистой заболеваемости [9].

Целью работы является сравнение различных подходов по оценке сосудистого возраста у пациентов из популяционной выборки жителей Санкт-Петербурга с АД выше 130/80 мм рт. ст. и без ССО в анамнезе.

Материалы и методы

Обследование популяционной выборки из 1600 жителей Санкт-Петербурга выполнено в рамках эпидемиологического наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ в 2012–2013 гг. (случайная выборка мужчин и женщин в возрасте 25–65 лет). Подробнее дизайн исследования ЭССЕ-РФ и характеристика выборки жителей Санкт-Петербурга описывались ранее [10]. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Все участники подписали информированное согласие и заполнили стандартный вопросник, разработанный на основе адаптированных и валидизированных международных методик, который включал 12 модулей. Всем участникам проведены антропометрия и взятие крови натощак с определением липидного состава, глюкозы, креатинина сыворотки крови («Abbott Architect 8000», США; «Roche-diagnostics», Германия). Критериями сахарного диабета (СД) являлись наличие СД со слов пациента, уровень глюкозы в сыворотке крови $\geq 7,0$ ммоль/л или сахароснижающая терапия. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле СКД-ЕРІ. К курящим были отнесены лица, курящие в настоящее время или отказавшиеся от курения менее года назад. Экскрецию альбумина с мочой исследовали в утренней разовой порции мочи на анализаторе Cobas Integra 400 plus (Швейцария) с использованием наборов фирмы «Roche Diagnostics» (Германия).

АД измеряли на правой руке обследуемого автоматическим тонометром Omron в положении сидя, после 5-минутного отдыха. Уровень АД измеряли дважды с интервалом 1–2 мин; при анализе учитывали среднее из двух измерений. Вопросник также включал информацию об осведомленности пациента о наличии у него АГ и приеме антигипертензивных препаратов. В зависи-

мости от уровня АД и наличия гипотензивной терапии были выделены следующие группы пациентов: АГ 1-й степени согласно новым американским рекомендациям (АНА, 2017) определена как систолическое артериальное давление (САД) 130–139 мм рт. ст. и/или диастолическое артериальное давление (ДАД) 80–89 мм рт. ст., АГ 2-й степени – АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. и/или гипотензивная терапия [5]. АГ 2-й степени (АНА, 2017) совпадает с критериями диагностики АГ согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2013 г. и российским рекомендациям 2015 г. Категория АГ 1-й степени согласно новым американским рекомендациям не совпадает с категорией высокого нормального АД из европейских и российских рекомендаций только по уровню ДАД – 80–89 и 85–89 мм рт. ст. соответственно [11, 12].

Для определения сосудистого возраста была отобрана группа из 477 участников женского и мужского пола с АГ 1-й и 2-й степени согласно новым рекомендациям (АНА, 2017) без критериев высокого риска развития ССО, у исключенных 1123 участников имелись следующие критерии исключения:

- возраст моложе 40 лет, так как оценка риска развития ССО по шкале SCORE и ASCORE рекомендована у лиц старше 40 лет – исключены 449 участников;
- наличие ССЗ в анамнезе (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт со слов участников) или критериев высокого и очень высокого риска по шкале SCORE: СД, хроническая болезнь почек с СКФ менее 60 мл/мин, АД более 180 мм рт. ст., общий холестерин более 8 ммоль/л – 287 участников;
- отсутствие хотя бы одного параметра для оценки риска развития ССО – 21 участник;
- отсутствие данных инструментального исследования Васера по техническим причинам или в связи с наличием противопоказаний – 239 участников.

Риск развития фатальных инсультов и инфарктов миокарда в течение последующих 10 лет оценен по шкале SCORE [13]. На основании результатов были сформированы группы низкого ($\leq 1\%$), промежуточного (1–5%), высокого (5–10%) и очень высокого ($>10\%$) риска.

Согласно алгоритму ASCORE был рассчитан 5-летний суммарный риск возникновения ССО (инсульт, инфаркт миокарда, смерть от ССЗ) у лиц с АГ. Для оценки риска по этой шкале использовали показатели возраста и пола пациента, АД и биохимических показателей крови (глюкоза, креатинин, общий холестерин, липопротеины высокой плотности), информацию о наличии СД, приеме антигипертензивной терапии, статусе курения. Базой для разработки оценочной шкалы ASCORE стали данные 5-летнего наблюдения за 15955 участниками исследования ASCOT-BPLA без анамнестических указаний на предшествующие ССО [14].

С помощью объемной сфигмографии на приборе VaSera VS-1500 определен сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (для обозначения используется аббревиатура на английском языке CAVI – cardioankle vascular index) с расчетом сосудистого возраста. Обследуемому накладывали справа и слева на плечи и лодыжки 4 сфигмоманжеты, на запястья – электроды электрокардиографа, во втором межреберье слева от грудины микрофон для регистрации фонокардиограммы. Исследование проводили в тихой комнате после 10-минутного отдыха. В результате исследования были получены значения САД, ДАД, пульсового АД на четырех конечностях, рассчитаны показатели CAVI и лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), сосудистого возраста справа и слева с расчетом среднего. Показатель CAVI рассчитывается по скорости пульсовой волны на участке от клапана аорты до артерий правой и левой голени и расценивается как аортально-лодыжечная скорость распространения пульсовой волны. Противопоказанием к проведению исследования на аппарате Васера являлись выраженные отеки, препятствующие наложению манжет и способные исказить результаты измерений; склонность к кровотечениям; опасность тромбозов или нарушения периферической циркуляции во время сжатия манжет.

Ввиду того что сфигмоманометр Васера градуирует сосудистый возраст с 4-летним интервалом, синдром раннего сосудистого старения определялся в случае, если сосудистый возраст (рассчитанный согласно показателю

жесткости CAVI) превышал хронологический возраст на 4 года и более. Описанный критерий для оценки распространенности раннего сосудистого старения применялся нами ранее [15], такие же критерии были применены для расчетного возраста ASCORE.

Для анализа полученных данных использовали следующие статистические методы: стандартные описательные статистики (среднее, стандартная ошибка среднего при нормальном распределении и медиана, 25-й и 75-й процентиля при асимметричном распределении). При сопоставлении двух групп проводили анализ с использованием критерия Стьюдента. Достоверными, статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для оценки статистической значимости межгрупповых различий по частоте выявления событий использовали точный критерий Фишера. Статистический анализ данных реализовывался с использованием программы IBMSPSS Statistics 17.0

Результаты

Средний возраст отобранных 477 участников составил $52,5 \pm 6,2$ года, среди которых было 182 (38,2%) мужчины и 295 (61,8%) женщин. При сопоставимом возрасте у женщин значительно чаще регистрировалось абдоминальное ожирение, а у мужчин – гипертриглицеридемия (табл. 1).

При сопоставимой распространенности АГ 1-й и 2-й степени женщины были более привержены, хотя общий уровень приверженности остается низким – не более 64%.

Таблица 1. Характеристика основной выборки в зависимости от пола

Показатель	Все (n=477)	Мужчины (n=182)	Женщины (n=295)	P
Возраст, годы	$52,5 \pm 6,2$	$51,9 \pm 6,5$	$52,8 \pm 6,0$	0,15
ИМТ, кг/м ²	$28,8 \pm 4,9$	$28,7 \pm 4,3$	$28,8 \pm 5,3$	0,73
ИМТ ≥ 30 кг/м ² , абс. (%)	171 (35,8)	62 (34,1)	109 (36,9)	0,29
Окружность талии ≥ 80 см у женщин и ≥ 94 см у мужчин, абс. (%)	335 (71)	112 (62,2)	223 (76,4)	0,001
САД, мм рт. ст.	$138,2 \pm 14,9$	$141,1 \pm 15,3$	$136,5 \pm 14,5$	0,001
ДАД, мм рт. ст.	$85,8 \pm 8,8$	$88,5 \pm 9,6$	$84,1 \pm 7,9$	$< 0,0001$
АГ 1-й степени, абс. (%)	158 (33,1)	59 (32,4)	99 (33,6)	0,43
АГ 2-й степени, абс. (%)	319 (66,9)	123 (67,6)	196 (66,4)	
Прием антигипертензивной терапии среди пациентов с АГ 2-й степени, абс. (%)	182 (57,1)	57 (46,3)	125 (63,8)	0,002
Общий холестерин, ммоль/л	$5,7 \pm 1,0$	$5,5 \pm 1,0$	$5,7 \pm 0,9$	0,046
Общий холестерин $> 4,9$ ммоль/л, абс. (%)	373 (78,2)	136 (74,7)	237 (80,3)	0,09
ЛНП, ммоль/л	$3,6 \pm 0,9$	$3,6 \pm 0,9$	$3,6 \pm 0,8$	0,90
ЛНП $> 3,0$ ммоль/л, абс. (%)	368 (77,3)	140 (76,9)	228 (77,6)	0,48
ЛВП, ммоль/л	$1,36 \pm 0,34$	$1,21 \pm 0,29$	$1,47 \pm 0,33$	NA
ЛВП у мужчин $< 1,0$ и у женщин $< 1,2$ ммоль/л, абс. (%)	109 (22,9)	41 (22,5)	68 (23,1)	0,49
Триглицериды, ммоль/л	$1,51 \pm 0,83$	$1,67 \pm 0,97$	$1,41 \pm 0,72$	0,001
Триглицериды $> 1,7$ ммоль/л, n (%)	159 (33,8)	71 (39,4)	88 (30,2)	0,03
Глюкоза, ммоль/л	$5,3 \pm 0,98$	$5,6 \pm 1,2$	$5,2 \pm 0,74$	$< 0,0001$
Курение, абс. (%)	123 (25,7)	64 (35,2)	59 (20)	0,0001

NA (Not Applicable) – нецелесообразность сравнения данных; АГ – артериальная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЛНП – липопротеиды низкой плотности, ЛВП – липопротеиды высокой плотности.

Таблица 2. Распределение участников по степени риска развития ССО SCORE и сравнение инструментально определенного и расчетного сосудистого возраста в зависимости от степени АГ

Показатель	Все (n=477)	АГ 1-й степени (n=158)	АГ 2-й степени (n=319)
Распределение участников согласно риску развития ССО по SCORE, абс. (%)			
с низким риском	163 (34,2)	77 (48,7)	86 (27)
со средним риском	251 (52,6)	71 (44,9)	180 (56,4)
с высоким риском	46 (9,6)	10 (6,3)	36 (11,3)
с очень высоким риском	17 (3,6)	0	17 (5,3)
Маркеры поражения органов-мишеней, абс. (%)			
ЛПИ менее 0,9	21 (4,4)	7 (4,4)	14 (4,4)
Экскреция альбумина с мочой более 30 мг/л	29 (6,2)	6 (3,9)	23 (7,3)
Сравнение сосудистого возраста, определенного различными способами			
Средний паспортный возраст, годы	52,5±6,2	50,8±6,1	53,3±6,1
Средний сосудистый возраст (Васера), годы	51,7±14,5	47,7±13,8	53,7±14,4
Средний сосудистый возраст (ASCORE), годы	55,5±9,6	52,1±8,3	57,1±9,7
Число пациентов с повышением среднего сосудистого возраста (Васера) ≥4 года, абс. (%)	128 (26,8)	29 (18,4)	99 (31)
Число пациентов с повышением среднего сосудистого возраста (ASCORE) ≥4 года, абс. (%)	174 (36,5)	32 (20,3)	142 (44,5)

ССО – сердечно-сосудистые осложнения; АГ – артериальная гипертензия; ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс.

Таблица 3. Сравнение инструментально определенного и расчетного сосудистого возраста в зависимости от степени риска развития ССО по SCORE

Показатель	Низкий риск (n=163)	Средний риск (n=251)	Высокий риск (n=46)	Очень высокий риск (n=17)
Маркеры поражения органов-мишеней, абс. (%)				
ЛПИ менее 0,9	10 (6,1)	10 (4)	0	1 (5,9)
Экскреция альбумина с мочой более 30 мг/л	13 (8,3)	13 (5,2)	2 (4,7)	1 (6,3)
Сравнение сосудистого возраста, определенного различными способами				
Средний паспортный возраст, годы	47,8±4,5	54,0±5,6	58,3±3,6	58,8±3,5
Средний сосудистый возраст (Васера), годы	44,1±13,6*	53,6±13,0	62,7±11,7*	67,4±9,2*
Средний сосудистый возраст (ASCORE), годы	48,0±6,7	57,2±7,5**, ***	66,4±6,1**	72,6±6,2**

ССО – сердечно-сосудистые осложнения; ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс. Различия статистически значимы: * – между паспортным возрастом и сосудистым возрастом (Васера); ** – между паспортным возрастом и сосудистым возрастом (ASCORE); *** – между сосудистым возрастом (Васера) и сосудистым возрастом (ASCORE).

У мужчин значительно чаще, чем у женщин, встречались признаки раннего сосудистого старения согласно как расчетному методу ASCORE – 95 (52,2%) против 79 (26,8%; $p=0,0001$), так и инструментальному методу Васеры – 61 (33,5%) против 67 (22,7%; $p=0,007$) при сопоставимом паспортном возрасте.

При сравнении согласованности методов определения сосудистого возраста из 477 участников только у 57 регистрировалось превышение возраста на 4 года и более по результатам обоих методов, у 232 участников не было превышения ни по одному из критериев (низкая согласованность критериев – $k=0,099$). Из 349 участников, у которых отсутствовали признаки ускоренного старения по данным Васера, у 117 (33,5%) были таковые признаки по результатам расчетного способа ASCORE, и наоборот – 71 из 303 (23,4%).

Результаты оценки распределения степени риска развития ССО по SCORE представлены в табл. 2. Несмотря

на предварительное исключение пациентов с заведомо высоким и очень высоким риском, при расчете суммарного риска SCORE 9,6% участников имели высокий риск и 3,6% участников – очень высокий риск.

При сравнении среднего сосудистого возраста у участников с АГ 1-й степени выявлено, что инструментально определенный сосудистый возраст (Васера) моложе паспортного, а расчетный сосудистый возраст – старше, даже в этой категории пациентов с начальным повышением АД. У участников с АГ 2-й степени средний сосудистый возраст, определенный инструментально, был сопоставим с паспортным, а средний сосудистый возраст, рассчитанный с помощью шкалы ASCORE, был значительно старше паспортного ($p<0,001$). Число пациентов, у которых расчетный сосудистый возраст был старше на 4 года и более паспортного возраста, было статистически значимо больше, чем с сосудистым возрастом, определенным инструментальным методом ($p=0,004$).

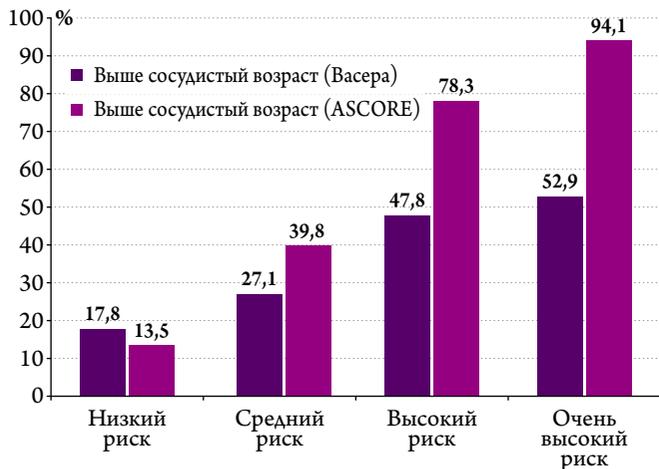


Рис. 1. Распространенность повышения сосудистого возраста по результатам инструментального и расчетного методов определения в зависимости от степени риска развития ССО.

ССО – сердечно-сосудистые осложнения.

По мере увеличения риска развития ССО средний сосудистый возраст ASCORE увеличивается более значительно по сравнению с инструментально определенным сосудистым возрастом Васера (табл. 3). Регистрировалась низкая согласованность между маркерами поражения органов-мишеней и результатами оценки раннего сосудистого старения. У небольшого числа пациентов было выявлено вовлечение почек или сосудов, которое бы позволило считать риск развития ССО более высоким (не более 8,3%), в то время как признаки раннего сосудистого старения нарастали по мере увеличения риска до 94%. Начиная с группы пациентов среднего риска, регистрируется значительное различие доли пациентов с более высоким сосудистым возрастом по результатам инструментального и расчетного метода – при использовании подхода ASCORE регистрируется чаще, вплоть до 94,1% у пациентов с очень высоким риском (рис. 1).

Из 319 участников с АГ 2-й степени только у 82 (25,7%) было достигнуто целевое АД менее 140/90 мм рт. ст. У остальных 237 пациентов без целевого уровня АД признаки ускоренного старения определялись чаще при использовании расчетного метода ASCORE по сравнению со способом Васера – 51,5% против 33,3% ($p=0,001$; рис. 2).

При ужесточении критериев целевого АД до 130/80 мм рт. ст., согласно новым американским критериям, только у 32 (10%) пациентов с АГ 2-й степени уровень АД является целевым. Частота выявления синдрома раннего сосудистого старения в зависимости от метода определения остается схожей – 47% против 32,1% ($p=0,0009$; рис. 3).

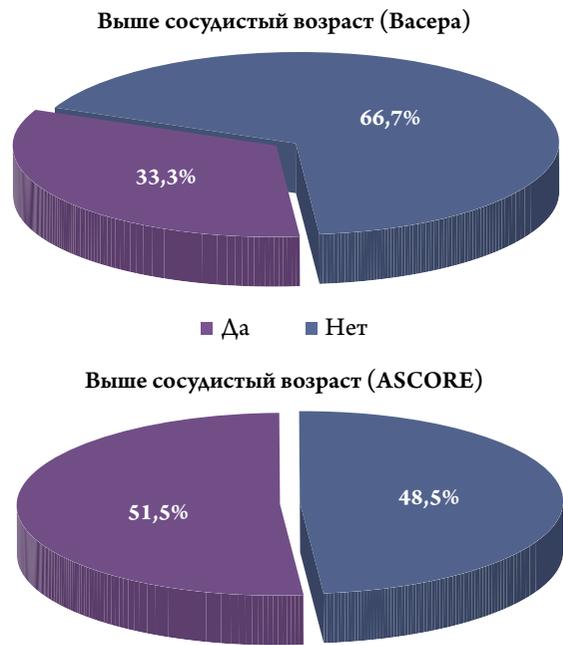


Рис. 2. Число пациентов с АГ 2-й степени с признаками синдрома раннего сосудистого старения в зависимости от метода определения в отсутствие достижения целевого уровня АД менее 140/90 мм рт. ст.

Здесь и на рис. 3: АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление.



Рис. 3. Число пациентов с АГ 2-й степени с признаками раннего сосудистого старения в зависимости от метода определения в отсутствие достижения целевого уровня АД менее 130/80 мм рт.ст. (n=287).

Обсуждение

Предварительная оценка возможности смертельных или несмертельных осложнений в течение жизни пациента с повышенным АД не только является инструментом для принятия решений врачом, но и должна быть полезна и понятна пациенту. Большинство шкал включают сложные и непонятные пациенту термины и прогнозы, цифры, которые ему хочется проигнорировать. Понимание степени риска необходимо как для самоконтроля поведенческих ФР (отказ от курения, изменение диетологических принципов, увеличение физической активности), так и для выполнения предписанных рекомендаций по медикаментозному лечению.

Пациентам трудно проецировать на свой счет вероятность возможных осложнений – у них может отсутствовать симптоматика или существовать предубеждения, что лечение не поможет. В последние годы появился более понятный термин «сосудистый возраст», который выражается в годах и оказывается более понятным и действенным в области выполнения рекомендаций. В результате абстрактная величина абсолютного риска трансформируется в более понятный параметр, что позволяет лучше донести до пациента необходимость перечисленных изменений и улучшает приверженность к лечению. Достоинством данного подхода является возможность наглядной демонстрации снижения сосудистого возраста по мере коррекции ФР [16].

По результатам нашего сравнительного исследования, расчетный (ASCORE) и инструментальный (Васера) методы определения сосудистого возраста и раннего сосудистого старения имели низкую согласованность между собой и маркерами поражения органов-мишеней. По мере увеличения степени риска развития ССО раннее сосудистое старение значительно чаще определялось с помощью расчетного метода ASCORE, чем с помощью инструментального Васера. Хотя «золотым стандартом» оценки преждевременного старения является определение каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны с помощью аппланационной тонометрии, однако вследствие дороговизны аппаратуры и технических трудностей при наличии конституциональных особенностей пациента данный метод доступен в очень небольшом количестве учреждений Российской Федерации. Предложенный японскими исследователями метод определения аортально-лодыжечной скорости распространения пульсовой волны с расчетом САVI посредством объемной сфигмоплетизмографии является более простым в выполнении, но также малодоступен в российской клинической практике вследствие дороговизны. Таким образом, расчетный способ ASCORE с помощью бумажных форм или мобильного приложения позволяет быстро, просто и при минимальных финансовых затратах опреде-

лить сосудистый возраст при первом и повторных визитах для отслеживания динамики риска развития ССО.

При оценке пациентов с начальным повышением АД средний расчетный возраст сосудов по ASCORE уже был выше хронологического, в то время как инструментальный способ Васера – даже ниже. Возможно, у этой категории пациентов информация о повышенном расчетном сосудистом возрасте может способствовать сознательному началу применения немедикаментозных методов лечения, что позволит снизить риск и избежать инициации антигипертензивной терапии. У этой категории пациентов с АГ 1-й степени по новым американским рекомендациям поражение органов-мишеней встречалось не более чем в 5% случаев, а раннее сосудистое старение – в 4 раза чаще по результатам ASCORE (20,3%).

Зачастую понимание риска способствует не только началу медикаментозной терапии, но и следованию рекомендациям в отношении увеличения дозировки или количества препаратов. Самыми актуальными проблемами в области лечения АГ являются не только низкая приверженность в отношении приема препаратов, но и отсутствие достижения целевого уровня АД. В нашем исследовании у пациентов с АГ средний расчетный сосудистый возраст ASCORE был значительно старше паспортного и инструментально определенного сосудистого возраста. Раннее сосудистое старение у пациентов с АГ по результатам расчетного способа ASCORE встречается намного чаще, чем при оценке с помощью инструментального способа Васера. Стоит отметить, что 57,1% участников с АГ принимали антигипертензивную терапию. При этом в отсутствие достижения целевого уровня АД признаки раннего сосудистого старения при использовании расчетного способа ASCORE встречались чаще, чем инструментального метода Васера. Новые американские рекомендации по АГ предлагают новый целевой уровень АД почти у большинства категорий пациентов – 130/80 мм рт. ст., в таком случае 47% пациентов имеют признаки преждевременного сосудистого старения в отсутствие контроля АД.

Данные результаты демонстрируют, что определение сосудистого возраста не должно быть научным и отвлеченным понятием, а может быть использовано практикующими врачами для улучшения как приверженности пациента лечению, так и его эффективности. С помощью расчетного метода ASCORE пациент может быть вовлечен в процесс лечения с помощью как немедикаментозных способов (отказ от курения, увеличение физической активности, средиземноморская диета), так и лекарственных мер (препараты для контроля повышенного АД, уровня холестерина и глюкозы в крови). Не существует специфических методов лечения синдрома раннего сосудистого старения, продолжают клинические

исследования в области использования ресвератрола, ингибиторов эластазы, ингибиторов металлопротеиназы, сиртуинов, гормональной терапии, ингибиторов теломераз и т. д. [17]. Однако основным направлением является медикаментозная терапия, направленная на снижение сосудистой жесткости и центрального давления в аорте, и лидерами в этом являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) [18]. Эти препараты блокируют превращение ангиотензина I в ангиотензин II и в то же время препятствуют деградации брадикинина, чьи вазопротективные свойства хорошо известны. Особо стоит отметить результаты исследования ADVANT'AGE, в котором изучалось влияние комбинированной терапии периндоприлом/амлодипином (престанс, оригинальный препарат, «Сервье», Франция) на риск развития ССО и сосудистый возраст, рассчитанный по шкале ASCORE. Было показано, что комбинированная терапия периндоприлом/амлодипином привела к значительному снижению риска развития ССО и сосудистого возраста, причем наличие ФР и более тяжелое течение АГ являлись предикторами более выраженного снижения сосудистого воз-

раста. Необходимо отметить значительное повышение приверженности пациентов к приему престанса на фоне коммуникации врача и пациента, при которой пациент наблюдал положительную динамику своего сосудистого возраста на фоне нормализации уровня АД [19].

Заключение

Таким образом, применение концепции сосудистого возраста и синдрома раннего сосудистого старения может быть эффективным инструментом для стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений и повышения приверженности пациента лечению, что особенно актуально для молодых пациентов и пациентов с отягощенной наследственностью. Можно предположить, что оценка виртуальной нагрузки факторами риска на сосуды с помощью расчетного метода ASCORE более чувствительна к выявлению преждевременного старения сосудов, при этом она требует меньше финансовых и организационных усилий.

Конфликт интересов отсутствует.

Information about the author:

Almazov National Medical Research Centre, St.-Petersburg, Russia

Rotar Oxana P. – MD, PhD.

E-mail: rotar@almazovcentre.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Raised blood pressure/WHO: Global Health Observatory (GHO) data. – [Электронный ресурс] URL: http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/blood_pressure_prevalence_text/en/
2. Piepoli M.F., ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal* 2016;37(29):2315–2381. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>
3. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russ J of Cardiology* 2018;23(6):7–122. *Russian (Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал 2018;23(6):7–122).* <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122>.
4. Lin J., Evans C., Johnson E. et al. Nontraditional Risk Factors in Cardiovascular Disease Risk Assessment Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018;320(3):281–297. DOI:10.1001/jama.2018.4242. Published online July 10, 2018.
5. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S. et al. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/ NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines *Hypertension* 2018;71(6):1269–1324. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000066
6. Soureti A., Hurling R., Murray P. et al. Evaluation of a cardiovascular disease risk assessment tool for the promotion of healthier lifestyles. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17(5):519–23. DOI: 10.1097/HJR.0b013e328337ccd3.
7. Groenewegen K.A., den Ruijter H.M., Pasterkamp G. et al. Vascular age to determine cardiovascular disease risk: A systematic review of its concepts, definitions, and clinical applications. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23(3):264–74. DOI:10.1177/2047487314566999
8. Prieto-Merino D., Dobson J., Gupta A.K. et al. ASCORE: an up-to-date cardiovascular risk score for hypertensive patients reflecting contemporary clinical practice developed using the (ASCOT-BPLA) trial data. *J Hum Hypertens* 2013;27(8):492–496 DOI: 10.1038/jhh.2013.3
9. Cunha P.G., Boutouyrie P., Nilsson P.M. et al. Early Vascular Ageing (EVA): Definitions and Clinical Applicability. *Curr Hypertens Rev* 2017;13(1):8–15. DOI: 10.2174/1573402113666170413094319
10. Orlov A.V., Rotar O.P., Boiarinova M.A. et al. Gender Differences of Behavioral Risk Factors in Saint-Petersburg Inhabitants. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk* 2015;70(5):585–591. *Russian (Орлов А.В., Ротарь О.П., Бояринова М.А. и др. Гендерные особенности распространенности поведенческих факторов риска у жителей Санкт-Петербурга. Вестник РАМН 2015;70(5):585–591).* DOI: 10.15690/vramn.v70.i5.1446
11. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31(7):1281–357. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.

12. Chazova I.E., Oshepkova E.V., Zhernakova Yu.V. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. Clinical guidelines. *Kardiologicheskij Vestnik* 2015;10(1):5–30. Russian (Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: клинические рекомендации. *Кардиологический вестник* 2015;10(1):5–30).
13. Conroy R.M., Pyörälä K., Fitzgerald A.P. et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European Heart Journal* 2003;24:987–1003. [https://doi.org/10.1016/S0195-668X\(03\)00114-3](https://doi.org/10.1016/S0195-668X(03)00114-3)
14. Karpov Y.A., Sorokin V.E. Risk assessment in hypertension and vascular age. New tools for the improvement of the treatment quality and the relationships between the doctor and the patient. *Atmosphere. News in Cardiology* 2015;2:18–24. Russian (Карпов Ю.А., Сорокин В.Е. Оценка риска осложнений при артериальной гипертензии и сосудистый возраст. Новые инструменты для повышения качества лечения и улучшения взаимопонимания врача и больного. *Атмосфера. Новости кардиологии* 2015;2:18–24.) – [Электронный ресурс]. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-riska-oslozhneniy-pri-arterialnoy-gipertonii-i-sosudistyuy-vozrast-novye-instrumenty-dlya-povysheniya-kachestva-lecheniya-i/>.
15. Soldatenkova N.A., Orlov A.V., Rotar O.P. et al. Early vascular aging: prevalence and predictors in Russian population. *Biotechnosfera* 2016;2(44):22–28. Russian (Солдатенкова Н.А., Орлов А.В., Ротарь О.П. и др. Раннее сосудистое старение: распространенность и предикторы в российской популяции. *Биотехносфера* 2016;2(44):22–28).
16. Troitskaya E.A., Velmakin S.V., Kobalava Z.D. Concept of vascular age: new tool in cardiovascular risk assessment. *Arterial'naya Gipertenziya* 2017;23(2):160–171. Russian (Троицкая Е.А., Вельмакин С.В., Кобалава Ж.Д. Концепция сосудистого возраста: новый инструмент оценки сердечно-сосудистого риска. *Артериальная гипертензия* 2017;23(2):160–171.) DOI: [org/10.18705/1607-419X-2017-23-2-160-171](https://doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-2-160-171)
17. Nilsson P. Vascular age: how can it be determined? What are its clinical applications? *Medicographia* 2015;37:454–460. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.medicographia.com/2016/08/vascular-age-how-can-it-be-determined-what-are-its-clinical-applications/>.
18. McEniery C.M. Antihypertensive drugs and central blood pressure *Current Hypertension Reports* 2009;11(4):253–259. DOI: [org/10.1007/s11906-009-0043-4](https://doi.org/10.1007/s11906-009-0043-4)
19. Karpov Y.A., Sorokin E.V. Effects of combination antihypertensive therapy on the cardiovascular risk and vascular age: the results of ADVANT'AGE – a multi-center open-label study. *Atmosphere. News in Cardiology* 2015;3:2–10. Russian (Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Влияние комбинированной гипотензивной терапии на риск сердечно-сосудистых осложнений и сосудистый возраст: результаты многоцентрового открытого исследования ADVANT'AGE. *Атмосфера. Новости кардиологии* 2015;3:2–10) – [Электронный ресурс]. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/v/vliyanie-kombinirovannoy-gipotenzivnoy-terapii-na-risk-serdechno-sosudistyuh-oslozhneniy-i-sosudistyuy-vozrast-rezulytaty>.

Поступила 17.09.18 (Received 17.09.18)

Иоселиани Д. Г.¹, Ковальчук И. А.¹, Рафаели Т. Р.¹, Рогатова А. Н.¹,
 Степанов А. В.¹, Захарова О. В.¹, Пекарская М. В.²

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

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», Москва, Россия

ОДНОМОМЕНТНЫЕ ЧРЕСКОЖНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЯХ В СОЧЕТАНИИ С ЭНДОВАСКУЛЯРНЫМ ЗАКРЫТИЕМ ДЕФЕКТА МЕЖПРЕДСЕРДНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ У ВЗРОСЛЫХ

Ключевые слова: дефект межпредсердной перегородки (ДМПП), эндоваскулярное вмешательство, окклюдер, ишемическая болезнь сердца, коронарное стентирование.

Ссылка для цитирования: Иоселиани Д. Г., Ковальчук И. А., Рафаели Т. Р., Рогатова А. Н., Степанов А. В., Захарова О. В., Пекарская М. В. Одномоментные чрескожные вмешательства на коронарных артериях в сочетании с эндоваскулярным закрытием дефекта межпредсердной перегородки у взрослых. *Кардиология*. 2019;59(2):54–58.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка клинической эффективности и целесообразности одномоментного сочетанного коронарного стентирования и закрытия дефекта межпредсердной перегородки (ДМПП). **Материалы и методы.** Из общего числа пациентов (n=91), подвергшихся эндоваскулярной коррекции ДМПП, у 6 (6,6%) проводились одномоментные сочетанные эндоваскулярные процедуры закрытия вторичного ДМПП и коронарного стентирования. Средний возраст этих пациентов составил 63±6,4 года. Средний размер ДМПП (по данным чреспищеводной эхокардиографии) составил 13,7±3,1 мм (от 10 до 17 мм). У 2 пациентов отмечалась дисплазия межпредсердной перегородки (МПП) с выраженным аневризматическим выпячиванием в полость правого предсердия. Оценка поражения коронарных артерий (КА) по шкале Syntax составила 14,5±4,9 балла. **Результаты.** Первым этапом выполнялось коронарное стентирование, затем закрытие ДМПП окклюдером. Технический успех одномоментных сочетанных эндоваскулярных процедур составил 100%. Имплантировано 6 ASD-окклюдеров 6 пациентам. Средний диаметр окклюдеров составил 21±7,3 мм. Непосредственно после имплантации ASD-окклюдера полное закрытие дефекта МПП достигнуто в 5 случаях, в одном случае отмечалась незначительный резидуальный сброс. Процедура стентирования КА, в том числе у одного больного после успешной реканализации хронической окклюзии, выполнена во всех случаях без осложнений. При контрольном обследовании (в среднем через 13,5±1,5 мес) у всех пациентов сохранялось полное закрытие дефектов. Во всех случаях отмечалось достоверное уменьшение объемов правых отделов сердца. Объем правого предсердия, по данным эхокардиографии, снизился с 48,6±5,6 до 32,6±3,3 см³, объем правого желудочка – с 45,2±5,1 до 33,4±3,8 см³, систолическое давление в легочной артерии снизилось с 49,7±8,6 до 32,6±6,9 мм рт. ст. По результатам контрольной коронарографии, сохранялся хороший эффект эндоваскулярных процедур. Толерантность к физической нагрузке возросла с 68,5±11,8 до 85,3±12,4 Вт. **Заключение.** Одномоментное сочетанное стентирование КА и эндоваскулярное закрытие ДМПП являются безопасной и эффективной процедурой. Применяемая стратегия не сопряжена с дополнительными рисками для пациента и сокращает продолжительность пребывания в стационаре.

Ioseliani D. G.¹, Kovalchuk I. A.¹, Rafaeli T. R.¹, Rogatova A. N.¹,
 Stepanov A. V.¹, Zakharova O. V.¹, Pekarskaya M. V.²

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

² Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

SIMULTANEOUS PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION AND ENDOVASCULAR CLOSURE OF ATRIAL SEPTAL DEFECT IN ADULTS

Keywords: atrial septal defect (ASD); endovascular intervention; occluder; ischemic heart disease; coronary stenting.

For citation: Ioseliani D. G., Kovalchuk I. A., Rafaeli T. R., Rogatova A. N., Stepanov A. V., Zakharova O. V., Pekarskaya M. V. Simultaneous Percutaneous Coronary Intervention and Endovascular Closure of Atrial Septal Defect in Adults. *Kardiologiia*. 2019;59(2):54–58.

SUMMARY

Aim: to assess clinical efficacy and expediency (appropriateness) of simultaneous single stage combined coronary stenting and closure of atrial septal defect. **Materials and methods.** Of total number of patients who underwent endovascular correction of atrial septal defect (ASD) (n=91), in 6 (6.6%) the procedure of endovascular repair of secondary ASD was combined with performed at same session

coronary stenting. Mean age of these patients was 63 ± 6.4 years. Mean diameter of ASD according to transesophageal echocardiography was 13.7 ± 3.1 mm (from 10 to 17 mm). Two patients had dysplasia of atrial septum with pronounced aneurysmal protrusion in the right atrial cavity. Estimate of coronary arteries (CA) involvement SYNTAX score was 14.5 ± 4.9 . *Results.* At initial stage we performed coronary stenting, then ASD closure with occluder. Technical success of combined endovascular procedures was 100%. Six ASD occluders were implanted in 6 patients. Mean occluder diameter was $21 \pm 7,3$ mm. Immediately after occluder implantation complete defect closure was achieved in 5 cases, in one case small residual shunt was observed. CA stenting procedure, in one patient after successful recanalization of chronic CA occlusion, in all cases was fulfilled without complications. At control examination after 13.5 ± 1.5 months complete closure of defects was preserved. In all cases significant reduction of right heart chambers occurred. According to echocardiography right atrial volume decreased from 48.6 ± 5.6 to 32.6 ± 3.3 cm³, right ventricular volume – from 45.2 ± 5.1 to 33.4 ± 3.8 cm³, systolic pulmonary pressure fell from 49.7 ± 8.6 to 32.6 ± 6.9 mm Hg. According to control coronary angiography good effect of endovascular procedures was preserved. Tolerance to exercise rose from 68.5 ± 11.8 до 85.3 ± 12.4 W. *Conclusion.* Same time CA stenting and endovascular ASD closure appears to be safe and effective procedure. The strategy used was not associated with additive risk for a patient and shortened duration of hospital stay.

Вторичный дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) – один из наиболее распространенных врожденных пороков сердца, который часто диагностируется во взрослом возрасте. Молодые пациенты с ДМПП либо имеют бессимптомное течение заболевания, либо его симптомы слабо выражены. Однако длительная перегрузка объемом правых отделов сердца и малого круга кровообращения у отдельных пациентов приводит к формированию стойкой легочной гипертензии, развитию предсердных аритмий и прогрессированию сердечной недостаточности. К тому же у всех больных с ДМПП имеющееся патологическое сообщение между предсердиями может явиться причиной криптогенного инсульта [1]. Наличие сопутствующих заболеваний во многом является осложняющим фактором при лечении больных с ДМПП старшего возраста. По данным литературы, более чем у $\frac{1}{3}$ пациентов имеются артериальная гипертензия, сахарный диабет, нередки и явления ишемии головного мозга [2–5]. Сочетание коронарного атеросклероза с ДМПП у взрослых пациентов встречается в 5–10% случаев [6, 7]. В случае развития у этих пациентов острого инфаркта миокарда (ОИМ) наличие патологических потоков внутри камер сердца может способствовать значительному усугублению тяжести состояния вследствие увеличения перегрузки объемом, дилатации правых отделов сердца и развитию выраженной сердечной недостаточности.

В литературе имеются единичные публикации, посвященные лечению больных с сочетанной патологией коронарных артерий (КА) и ДМПП. Ранее сообщалось о комбинированном прямом хирургическом лечении при обоих заболеваниях [8]. Несмотря на достаточный опыт эндоваскулярного лечения данной категории больных, наиболее эффективная тактика до конца не определена.

Материалы и методы

С 2009 по 2016 г. выполнена 91 эндоваскулярная процедура закрытия ДМПП. Из них в 6 (6,6%) случаях было выполнено одномоментное коронарное стентирование

и закрытие ДМПП. Средний возраст этой группы пациентов составил $63 \pm 6,4$ года. Во всех случаях, по данным холтеровского мониторирования и/или нагрузочного тестирования, была подтверждена преходящая ишемия миокарда. У 1 пациента в анамнезе был инфаркт миокарда (ИМ), у 2 отмечалась пароксизмальная фибрилляция предсердий, 1 пациент перенес ранее острое нарушение мозгового кровообращения, у 1 ранее было выполнено стентирование передней нисходящей артерии (ПНА). По данным коронарографии (КГ), однососудистое поражение выявлено у 2 пациентов, двухсосудистое – у 3, трехсосудистое – у 1. Тяжесть поражения коронарного русла по шкале Syntax составила в среднем $14,5 \pm 4,9$ балла. Средний размер ДМПП (по данным чреспищеводной эхокардиографии – ЭхоКГ) составил $13,7 \pm 3,1$ мм (от 10 до 17 мм). У 2 пациентов выявлена дисплазия межпредсердной перегородки (МПП) с выраженным аневризматическим выпячиванием в полость правого предсердия (ПП). Во всех случаях отмечались признаки перегрузки объемом правых отделов сердца. Расчетное систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) достигало в среднем $49,7 \pm 8,6$ мм рт. ст. (от 42 до 65 мм рт. ст.). Среднее число имплантированных стентов на пациента составило $2,0 \pm 1,0$, среднее время флюороскопии – $16,4 \pm 9,5$ мин, средний расход контрастного вещества – $205 \pm 65,9$ мл. У всех пациентов исходный уровень креатинина не превышал норму. Основные клинико-анамнестические данные обследованных больных представлены в табл. 1.

От всех пациентов было получено информированное согласие. Все пациенты прошли полное клиническое обследование, электрокардиографию, рентгенографию грудной клетки, трансторакальную ЭхоКГ до выписки и через 1, 3, 6 и 12 мес после закрытия ДМПП, а также пробу с физической нагрузкой через 6 мес после стентирования и/или контрольное ангиографическое исследование через $13,5 \pm 1,5$ мес. Ввиду малого числа пациентов статистический анализ полученных результатов не проводился.

Техника чрескожного коронарного стентирования

Для этого было рассчитано время активированного свертывания более 300 с. Во всех случаях артерией доступа была бедренная артерия, использовали интродьюсер 6-7F. Эндovasкулярные процедуры выполняли по общепринятой методике с помощью катетеризации целевого сосуда специальным направляющим катетером 6-7F; затем в дистальное русло артерии устанавливали коронарный проводник диаметром 0,014 дюйма. Прохождение пораженных участков было достигнуто коронарными проводниками BMW, Sion и Shinobi. По проводнику к месту поражения проводили баллон (если требовалась преддилатация), затем имплантировали стент. Результат имплантации протеза оценивали как визуально, так и при помощи расчета диаметра сосуда до и после процедуры.

Методика транскатетерного закрытия ДМПП

Перед началом катетеризации выполняли трансторакальную ЭхоКГ. Затем проводили стандартную катетеризацию правых отделов сердца через правую бедренную вену. Ангиографическая визуализация дефектов достигалась путем инъекции контрастного вещества в левое предсердие или левую верхнюю легочную вену, в левой косой проекции с краниальной ангиуляцией. Введение раствора гепарина (100 ед/кг) и антибактериальную профилактику начинали непосредственно перед эндovasкулярным вмешательством. Измерительные баллоны использовали для определения диаметра дефекта. Имплантацию выполняли под флюороскопическим и эхокардиографическим контролем. Положение окклюдера относительно нижней полой вены, легочных вен или атриовентрикулярных клапанов проверяли при ЭхоКГ.

Результаты

Из 91 пациента с ДМПП у 6 (6,6%) выявлена ишемическая болезнь сердца (ИБС). Из них у 5 проведены одномоментные чрескожные вмешательства на КА в сочетании с эндovasкулярным закрытием ДМПП. В одном случае у пациентки с острым коронарным синдромом (ОКС) первым этапом выполнено стентирование симптомсвязанной артерии (субтотальный стеноз среднего сегмента правой коронарной артерии – ПКА), вторым этапом – закрытие ДМПП окклюдером (на 5-е сутки после стентирования). У пациента с ОКС, которому ранее выполнялось стентирование проксимального сегмента ПНА голометаллическим стентом (3,5×23 мм), при контрольной КГ выявлен диффузный рестеноз на 70%, проведены стентирование ПНА-стентом с лекарственным покрытием по методике «стент в стент» и закрытие ДМПП окклюдером. Все остальные пациенты были первичными с хронической формой ИБС. Во всех случаях сначала выполняли коронарное стентирование, затем закрытие дефекта

окклюдером. Технический успех составил 100%: 6 пациентам имплантировано 12 стентов: 3 голометаллических и 9 с лекарственным покрытием. Прямое стентирование выполняли в 7 случаях, в 5-баллонную ангиопластику для преддилатации, в 1 случае потребовалась постдилатация в стенте. Процедуры стентирования КА, в том числе в 1 случае после успешной механической реканализации хронической окклюзии, выполнены без осложнений.

Под местной анестезией 6 пациентам имплантировано 6 ASD-окклюдеров Figulla Flex. Диаметр устройств составил в среднем $21 \pm 7,3$ мм (от 15 до 33 мм). Полное закрытие дефекта непосредственно после установки окклюдера отмечалось в 5 случаях. У пациента с дефектом МПП размером 6×10 мм и дисплазией МПП с выраженным до 40 мм аневризматическим выпячиванием в полость ПП наблюдался резидуальный сброс до 3 мм. Следует отметить тактические особенности данной процедуры: пациенту со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка – ЛЖ (41%), дилатацией полости ЛЖ (конечный диастолический размер 6,0 см, конечный систолический размер 4,8 см), явлениями хронической сердечной недостаточности во избежание возможного развития острой левожелудочковой недостаточности вследствие остро возникшей перегрузки объемом ЛЖ после закрытия ДМПП, перед имплантацией окклюдера проводили пробную 10-минутную окклюзию дефекта измерительным баллоном. Убедившись, что ЛЖ не отреагировал отрицательно на изменившуюся внутрисердечную гемодинамику, мы имплантировали окклюдер. Ни в одном случае не наблюдали острых интраоперационных осложнений. Основные характеристики поражения КА и размеров ДМПП с результатами эндovasкулярного лечения отражены в табл. 2.

Все пациенты были обследованы в отдаленном периоде (в среднем через $13,5 \pm 1,5$ мес). Контрольное обследование включало ЭхоКГ, холтеровское мониторирование электрокардиограммы, пробу с физической нагрузкой. В 3 случаях выполнялась контрольная КГ. Выживаемость составила

Таблица 1. Основные клиничко-анамнестические данные изученной группы больных (n=6)

Показатели	Значение
Пол (ж)	3
Возраст, годы	63±6,4
Инфаркт миокарда (в анамнезе)	1
Острое нарушение мозгового кровообращения (в анамнезе)	1
Артериальная гипертензия	4
Сахарный диабет	1
Дислипидемия	3
Хроническая обструктивная болезнь легких	3
Трепетание предсердий/фибриляция предсердий	2
Одышка при физической нагрузке	5
Перебои в работе сердца	4

Таблица 2. Основные характеристики поражения КА и размеров ДМПП

№ больного	Возраст, годы	Размер ДМПП, мм	Окклюдер	Поражение КА	%	Вид стента, размер, мм	Длительность операции, мин	Длительность скопии, мин	Контрастное вещество, мл
1	73	6×10 (аневризма)	33	ПНА (пр/3) ВТК (устье)	100 75	DES 3×20 DES 3,5×28	96	33	300
2	57	12,5×14 (аневризма)	17	ПНА (пр/3) «in stent»	80	DES 3,5×24 (stent in stent)	48	15,3	200
3	60	9×11	15	ПНА (сп/3) ОВ (сп/3) ПКА (дист/3)	70 75 75	DES2,75×16 DES 3,0×20 DES 2,25×16	65	11,3	300
4	68	16×17	21	ПНА (пр/3) ПНА (сп/3) ОА (пр/3)	95 80 85	DES 2,75×28 DES 2,5×12 DES 2,75×18	71	20,3	250
5	63	16	24	ПНА (сп/3) ПКА (сп/3)	75 90	BMS 2,5×24 BMS 2,75×29	62	13	200
6	57	17	22	ПКА (сп/3)	99	BMS 3×20	68	18	200

КА – коронарные артерии; ДМПП – дефект межпредсердной перегородки; ПНА – передняя нисходящая; ПКА – правая ОА – огибающая коронарные артерии; ВТК – ветвь тупого края; DES (drugelutingstent) – стент с лекарственным покрытием; BMS (Bare-metalstent) – голометаллический стент.

100%. У всех без исключения пациентов наблюдалось клиническое улучшение, отсутствовали приступы стенокардии и клинические признаки сердечной недостаточности. У всех пациентов, в том числе у пациента с резидуальным сбросом непосредственно после имплантации окклюдера, в отдаленные сроки отмечалась полная окклюзия ДМПП. Во всех случаях отмечалось достоверное уменьшение объемов правых отделов сердца. Объем ПП (по данным трансторакальной ЭхоКГ) сократился с $48,6 \pm 5,6$ до $32,6 \pm 3,8$ см³, объем ПЖ – с $45,2 \pm 5,1$ до $33,4 \pm 3,8$ см³. Значительно уменьшилось среднее СДЛА (с $49,7 \pm 8,6$ до $32,6 \pm 6,9$ мм рт. ст.). По данным контрольной КГ (3 пациента) выявлен хороший результат ранее выполненных эндоваскулярных процедур; в остальных 3 случаях проведены пробы с физической нагрузкой, данных, подтверждающих ишемию миокарда, не получено. Толерантность к физической нагрузке увеличилась с $68,5 \pm 11,8$ до $85,3 \pm 12,4$ Вт. Динамика объемных показателей правых отделов сердца и результатов

нагрузочной пробы после эндоваскулярного протезирования отражена в табл. 3.

Обсуждение

При выборе тактики лечения взрослых с ДМПП следует учитывать возможность наличия ИБС. Очевидно, что со временем даже без перенесенного ИМ при наличии выраженного стеноза КА уменьшается податливость миокарда, вследствие чего увеличивается конечное диастолическое давление в ЛЖ, приводя к увеличению сброса крови слева направо и дальнейшей перегрузке объемом правых отделов сердца. Поэтому устранение патологического сообщения между камерами сердца мы считаем целесообразным в качестве профилактики возможной причины прогрессирования сердечной недостаточности. Е. Onorato и соавт. [9] ранее сообщали о целесообразности поэтапного лечения этих патологий (коронарное стентирование, затем закрытие ДМПП). М. Chessa и соавт.

Таблица 3. Динамика объемных показателей правых отделов сердца и результатов нагрузочной пробы до (исходно) и после (контроль) эндоваскулярного закрытия ДМПП

Динамика показателей ЭхоКГ	Исходно	Контроль
Площадь ПП, см ²	23,2	18,1
Объем ПП, см ³	$48,6 \pm 5,6$	$32,6 \pm 3,3$
Объем ПЖ, см ³	$45,2 \pm 5,1$	$33,4 \pm 3,8$
СДЛА, мм рт. ст.	$49,7 \pm 8,6$	$32,6 \pm 6,9$
Размер ПЖ в 4-камерной позиции, мм	$40 \pm 6,7$	$36 \pm 6,0$
ФВ ЛЖ, %	63 ± 12	$64 \pm 8,6$
Нагрузочный тест		
• Положительный	6	0
• Отрицательный	0	4
• Сомнительный	0	2
Средняя мощность, Вт	$68,5 \pm 11,8$	$85,3 \pm 12,4$

ЭхоКГ – эхокардиография; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ПП – правое предсердие; ПЖ – правый желудочек; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

[10], изучив результаты лечения 7 пациентов, показали, что при тщательном отборе пациентов нет противопоказаний к выполнению данных процедур одномоментно. В Российской Федерации впервые одномоментная эндоваскулярная реваскуляризация миокарда по поводу стенозирующего поражения КА и закрытия вторичного ДМПП была выполнена нами на базе НПЦИК в 2011 г. [11].

В представленную нами группу вошли преимущественно пациенты с многососудистым поражением коронарного русла (в том числе с хронической окклюзией и критическим их поражением). Во всех случаях эндоваскулярные процедуры были успешными. Полученные нами результаты свидетельствуют о возможности одномоментного проведения таких сочетанных процедур без клинически значимых осложнений [9, 12]. Безусловно, для пациентов это является положительным моментом, так как позволяет избежать повторного эмоционального стресса, связанного с процедурой, повторной госпитализации, а также способствует сокращению в целом срока пребывания в стационаре [13].

Information about the author:

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

Kovalchuk Ilya A. – PhD.

E-mail: Kovalchuk_ilya@mail.ru

Заключение

Одномоментное сочетанное стентирование коронарных артерий и эндоваскулярное закрытие дефекта межпредсердной перегородки при квалифицированном исполнении являются безопасным методом лечения и могут являться методом выбора у больных данной категории. Применяемая стратегия и последовательность вмешательства гемодинамически обоснованы, клинически оправданы, не сопряжены с дополнительными рисками для пациента и сокращают длительность пребывания в стационаре. Сочетанная тактика лечения не приводит к существенному увеличению расхода контрастного вещества или увеличению лучевой нагрузки на пациента. При сниженной фракции выброса левого желудочка после острого инфаркта миокарда перед установкой окклюдера целесообразно пробное (до 10 мин) закрытие дефекта баллоном с целью исключения возможной левожелудочковой недостаточности вследствие резкой перегрузки объемом после ликвидации левоправого сброса.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. McCandless R.T., Aringtoou C.B., Nielsen D.C. et al. Patent Foramen Ovale in Children with Migraine Headaches. *J of Pediatrics* 2011.01.062. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.01.062
2. Giardini A., Donti A., Sciarra F. et al. Long-term incidence of atrial fibrillation and flutter after transcatheter atrial septal defect closure in adults. *Int J Cardiol* 2009;134:47–51. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.02.003
3. Schubert S., Peters B., Abdul-Khalik H. et al. Left ventricular conditioning in the elderly patient to prevent congestive heart failure after transcatheter closure of atrial septal defect. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005;64:333–337. DOI:10.1002/ccd.20292
4. Spies C., Hijazi Z.M. Transcatheter closure of secundum atrial septal defects in the elderly. *Korean Circ J* 2009;39:47–51.
5. Taniguchi M., Akagi T., Ohtsuki S. et al. Transcatheter closure of atrial septal defect in elderly patients with permanent atrial fibrillation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;73:682–686.
6. Billing D., Hallman G., Bloodwell R., Cooley D. Surgical treatment of atrial septal defect in patients with angina pectoris. *Ann Thorac Surg* 1968; 5:566–8.
7. Rafaeli T.R., Pankov A.N., Rodionov A.N. et al. Long-term results of direct revascularization of coronary arteries depending on the diameter and severity of atherosclerotic changes. *Cardiology and cardiovascular surgery* 2017;5:26–29. Russian (Рафаели Т.Р., Панков А.Н., Родионов А.Н. и др. Отдаленные результаты прямой реваскуляризации коронарных артерий в зависимости от диаметра и выраженности атеросклеротических изменений. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия* 2017;5:26–29.)
8. Okamoto H., Yasura K., Moriya H. et al. A case of successful surgery of atrial septal defects combined with coronary artery bypass grafting. *Kokyu To Juncan* 1989;37:93–96.
9. Onorato E., Pera I., Lanzone A. et al. Transcatheter treatment of coronary artery disease and atrial septal defect with sequential implantation of coronary stent and Amplatzer septal occluder: preliminary results. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;54:454–458.
10. Chessa M., Medda M., Moharram A. et al. Simultaneous percutaneous atrial septal defect closure and percutaneous coronary intervention. *Anatol J Cardiol* 2007;7(1):51–53.
11. Ioseliani D. G., Koledinsky A. G., Danilov E. Yu. et al. Simultaneous endovascular procedure of coronary angioplasty (direct stenting of marginal branch of LCA, recanalization with stenting of “chronic” occlusion of the LAD) and ASD-II closure. *International Journal of Interventional Cardioangiology* 2011;26:10–16. Russian (Иоселиани Д.Г., Колединский А.Г., Данилов Е.Ю., и др. Одномоментная рентгенэндоваскулярная процедура коронарной ангиопластики (прямого стентирования маргинальной ветви ЛКА, реканализации со стентированием «хронической» окклюзии передней межжелудочковой артерии ЛКА) и закрытия вторичного дефекта межпредсердной перегородки. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии* 2011;26:10–16.)
12. Yalonetsky S., Schwarts Y., Roguin A., Lorber A. Combined percutaneous coronary intervention and atrial septal defect closure in adult patient. *Acute Card Care* 2007;9(4):254–256.
13. Calver A., Dawkins K., Salmon A. Combined percutaneous management of an atrial septal defect and coronary artery disease. *J Intervent Cardiol* 2000;13:35–37. doi.org/10.1016/j.ihjccr.2017.10.006

Поступила 20.04.18 (Received 20.04.18)

Канорский С. Г.¹, Мамедов М. Н.², Оганов Р. Г.²

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

КОНГРЕСС ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ (МЮНХЕН, 2018): РЕЗУЛЬТАТЫ ВАЖНЕЙШИХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Ключевые слова: кардиология, клинические исследования, сессии Hot Line.

Ссылка для цитирования: Канорский С. Г., Мамедов М. Н., Оганов Р. Г. Конгресс Европейского общества кардиологов (Мюнхен, 2018): результаты важнейших клинических исследований. *Кардиология*. 2019;59(2):59–67.

РЕЗЮМЕ

Представлен отчет обо всех пяти научных сессиях Hot Line конгресса Европейского общества кардиологов 2018 г., посвященных результатам новых клинических исследований в кардиологии.

Kanorskii S. G.¹, Mamedov M. N.², Oganov R. G.²

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

² National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

CONGRESS OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY (MUNICH, 2018): RESULTS OF MOST IMPORTANT CLINICAL TRIALS

Keywords: cardiology; clinical trials; Hot Line sessions.

For citation: Kanorskii S. G., Mamedov M. N., Oganov R. G. Congress of the European Society of Cardiology (Munich, 2018): Results of Most Important Clinical Trials. *Kardiologiia*. 2019;59(2):59–67.

SUMMARY

The article contains an account of all five scientific Hot Line sessions of 2018 Congress of the European Society of Cardiology, devoted to results of new clinical trials in cardiology.

Конгресс Европейского общества кардиологов 2018 г. проходил с 25 по 29 августа в Мюнхене (Германия) с участием более 32 000 делегатов из 156 стран мира, включал 587 научных сессий. Для пяти сессий Hot Line было отобрано 17 важнейших исследований, результаты которых представлялись впервые.

Сессия Hot Line I (26 августа 2018 г.)

Антикоагулянтная терапия снижает риск венозной тромбоэмболии при остро возникших сердечной, дыхательной недостаточности, инсульте, инфекционных или воспалительных заболеваниях. Между тем роль продленной фармакологической тромбопрофилактики у таких пациентов остается предметом дискуссии.

В рандомизированном двойном слепом исследовании MARINER [1] участвовали 12 019 пациентов в возрасте ≥ 40 лет, находившихся в стационаре 3–10 дней по поводу сердечной недостаточности (СН) с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) $\leq 45\%$, острой дыхательной недостаточности или обострения хронической обструк-

тивной болезни легких, острогического ишемического инсульта, острогического инфекционного или воспалительного, в том числе ревматологического заболевания. Все включенные в работу пациенты имели повышенный риск развития венозной тромбоэмболии при оценке по системе IMPROVE (≥ 4 балла или 2–3 балла в сочетании с уровнем D-димера в плазме крови более чем в 2 раза выше верхней границы нормы в соответствии с критериями локальной лаборатории). В период пребывания в стационаре применяли низкомолекулярный или нефракционированный гепарин, а при выписке проводили рандомизацию в соотношении 1:1 для последующего приема ривароксабана или плацебо в течение 45 дней. Ривароксабан назначали в дозе 10 мг (при клиренсе креатинина ≥ 50 мл/мин) или 7,5 мг (при клиренсе креатинина ≥ 30 , но < 50 мл/мин) 1 раз в день. Первичная комбинированная конечная точка эффективности включала любую венозную тромбоэмболию с симптомами (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, смерть от венозной тромбоэмболии). Первичной конечной точкой безопасности являлось

большое кровотечение, сопровождавшееся снижением уровня гемоглобина ≥ 2 г/дл, переливанием ≥ 2 упаковок эритроцитарной массы или цельной крови; кровотечение в критическую зону (внутричерепное, внутриспинальное, внутриглазное, перикардальное, внутрисуставное, внутримышечное или забрюшинное) или смертельное кровотечение.

События первичной конечной точки эффективности регистрировались у 50 (0,83%) из 6007 пациентов в группе ривароксабана и у 66 (1,10%) из 6012 – в группе плацебо (относительный риск – ОР 0,76 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,52 до 1,09; $p=0,14$). Симптомные нефатальный тромбоз глубоких вен и нефатальная тромбоэмболия легочной артерии наблюдались у 0,18% пациентов в группе ривароксабана и у 0,42% – в группе плацебо (ОР 0,44 при 95% ДИ от 0,22 до 0,89; $p=0,023$). Раздельная оценка результатов в соответствии с исходной функцией почек показала, что у получавших ривароксабан в дозе 10 мг/сут частота достижения первичной конечной точки эффективности составляла 0,65%, а в группе плацебо – 0,98% ($p=0,075$), тогда как у принимавших ривароксабан по 7,5 мг/сут или плацебо – по 1,64% в каждой подгруппе ($p=0,994$), что указывает на неэффективность такой низкой дозы антикоагулянта. Большие кровотечения отмечались у 0,28% пациентов, получавших ривароксабан, и у 0,15% – плацебо (ОР 1,88 при 95% ДИ от 0,84 до 4,23; $p=0,124$), небольшие клинически значимые кровотечения также чаще развивались при лечении ривароксабаном (1,42% против 0,85%; ОР 1,66 при 95% ДИ от 1,17 до 2,35; $p=0,004$).

Применение ривароксабана у пациентов с тяжелыми заболеваниями в течение 45 дней после выписки из стационара не сопровождается значительным снижением риска симптомной и смертельной венозной тромбоэмболии по сравнению с плацебо.

Лоркасерин – селективный агонист рецепторов 5-HT_{2C} серотонина – регулирует аппетит, доказана его эффективность в снижении массы тела при избыточной массе тела и ожирении. С учетом проблем с безопасностью средств для снижения массы тела дексфенфлурамина и фенфлурамина, стимулировавших рецепторы 5-HT_{2B} серотонина (повышение риска развития легочной гипертензии и патологии клапанов сердца), сибутрамина (повышение риска развития инсульта и инфаркта миокарда – ИМ), приведших к запрету их применения, представлялась актуальной оценка безопасности лоркасерина для сердечно-сосудистой системы.

В исследование **CAMELIA-TIMI 61** [2] включали пациентов с избыточной массой тела/ожирением и атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) или несколькими факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) для применения

после рандомизации лоркасерина по 10 мг 2 раза в день или плацебо. Через 1 год у 1986 (38,7%) из 5135 пациентов в группе лоркасерина и у 883 (17,4%) из 5083 в группе плацебо наблюдалось снижение массы тела $\geq 5\%$ (отношение шансов 3,01 при 95% ДИ от 2,74 до 3,30; $p<0,001$), а $\geq 10\%$ – в 14,6 и 4,8% случаев (отношение шансов 3,40 при 95% ДИ от 2,92 до 3,95; $p<0,001$). Однако к концу исследования среднее различие массы тела обследованных в группе лоркасерина и плацебо составляло лишь 1,9 кг.

При медиане наблюдения 3,3 года первичная конечная точка безопасности – суммарное число больших ССО (смерть от ССЗ, ИМ, инсульт) регистрировалась с частотой 6,1 или 2% в год в группе лоркасерина и 6,2 или 2,1% в год в группе плацебо (ОР 0,99 при 95% ДИ от 0,85 до 1,14; $p<0,001$ для не меньшей безопасности). Однако под влиянием лоркасерина суммарная частота распространенных ССО (смерть от ССЗ, ИМ, инсульт, СН, нестабильная стенокардия, коронарная реваскуляризация) существенно не снижалась, составляя 11,8 или 4,1% в год и 12,1 или 4,2% в год соответственно (ОР 0,97 при 95% ДИ от 0,87 до 1,07; $p=0,55$). Не отмечалось различий и по отдельным компонентам этой комбинированной конечной точки эффективности. Лоркасерин вызывал ранее известные побочные эффекты – головокружение, утомляемость, головную боль, тошноту, но также увеличение числа пациентов с клинически значимой гипогликемией (13 в группе лоркасерина против 4 в группе плацебо; $p=0,04$) и, кроме того, снижение риска впервые возникшего сахарного диабета (СД) – 8,5% против 10,3% случаев (ОР 0,81 при 95% ДИ от 0,66 до 0,99). Риск развития легочной гипертензии (1,6% против 1%; $p=0,26$) и вальвулопатии (1,8% против 1,3%; $p=0,24$) статистически значимо не различался в группах лоркасерина и плацебо.

Лоркасерин – первый препарат для снижения массы тела с доказанной безопасностью для сердечно-сосудистой системы. В группе пациентов высокого риска с избыточной массой тела или ожирением лоркасерин способствует устойчивому снижению массы тела без увеличения частоты развития основных ССО по сравнению с плацебо.

Целесообразность применения ацетилсалициловой кислоты (АСК) для первичной профилактики ССО остается неясной. Авторы рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового исследования **ARRIVE** [3] оценивали эффективность и безопасность АСК по сравнению с плацебо у пациентов с умеренным риском первого ССО (20–30% за 10 лет). В работу включали мужчин в возрасте ≥ 55 лет с ≥ 2 и женщин в возрасте ≥ 60 лет с ≥ 3 факторами риска, исключая пациентов с высоким риском желудочно-кишечного

или других кровотечений, а также с СД. После рандомизации пациенты получали АСК в кишечнорастворимой оболочке по 100 мг/сут (n=6270) или плацебо (n=6276) 1 раз в день.

Согласно анализу в зависимости от назначенного лечения при медиане наблюдения 60 мес первичная конечная точка эффективности – время до первого неблагоприятного исхода (смерть от ССЗ, ИМ, нестабильная стенокардия, инсульт или транзиторная ишемическая атака – ТИА) – регистрировалась у 269 (4,29%) пациентов в группе АСК против 281 (4,4%) – в группе плацебо (ОР 0,96 при 95% ДИ от 0,81 до 1,13; p=0,6038). Существенного влияния терапии на риск развития инсульта не наблюдалось, в то же время риск развития любого и нефатального ИМ у получавших АСК в соответствии с протоколом существенно снижался (ОР 0,53 при 95% ДИ от 0,36 до 0,79; p=0,0014 и ОР 0,55 при 95% ДИ от 0,36 до 0,84; p=0,0056 соответственно) по сравнению с таковым в группе плацебо. В подгруппе обследованных в возрасте 50–59 лет уменьшение ОР развития ИМ при лечении АСК составляло 82,1%, свидетельствуя о возможности индивидуального подхода к профилактике. Желудочно-кишечное кровотечение (конечная точка безопасности) развивалось у 0,97% пациентов в группе АСК против 0,46% в группе плацебо (ОР 2,11 при 95% ДИ от 1,36 до 3,28; p=0,0007), но большинство из них были нетяжелыми. Частота клинически значимых побочных эффектов и всех нежелательных явлений оказалась низкой и сходной в обеих группах.

Общая частота неблагоприятных исходов в ARRIVE была ниже ожидаемой, что, по-видимому, связано с эффективным фоновым контролем факторов риска, который смещал риск в наблюдавшейся когорте населения от умеренного к низкому, препятствуя позитивному действию АСК в качестве средства первичной профилактики. Так, результаты применения АСК в настоящей работе соответствовали ранее полученным в исследованиях первичной профилактики у людей с низким уровнем риска, которым назначение данной терапии нецелесообразно. В действующих рекомендациях Европейского общества кардиологов по предупреждению ССЗ в клинической практике антитромбоцитарная терапия не рекомендуется лицам без ССЗ из-за повышенного риска значительного кровотечения (класс рекомендаций III, уровень доказательства B). Результаты применения АСК для первичной профилактики у пожилых людей в этом проекте снова оказались разочаровывающими [4–6].

Сессия Hot Line II (26 августа 2018 г.)

Известно, что при СД повышается риск развития ССО, а АСК снижает риск атеротромботических осложнений, увеличивая при этом риск кровотечений. В рандо-

мированном исследовании ASCEND [7] определялось соотношение преимуществ и опасностей применения АСК в дозе 100 мг/сут по сравнению с плацебо для первичной профилактики ССО у 15 480 пациентов с СД (в 94% случаев 2-го типа).

При среднем периоде наблюдения 7,4 года первичная комбинированная конечная точка эффективности (первые ИМ, инсульт/ТИА или смерть от сосудистой причины, исключая любое подтвержденное внутричерепное кровоизлияние) реже регистрировалась в группе АСК по сравнению с группой плацебо – 8,5% против 9,6% случаев (ОР 0,88 при 95% ДИ от 0,79 до 0,97; p=0,01). Напротив, события первичной конечной точки безопасности (первое большое кровотечение – внутричерепное кровоизлияние, угрожающее зрению внутриглазное кровотечение, желудочно-кишечное или другое серьезное кровотечение) чаще развивались при приеме АСК (4,1%) по сравнению с плацебо (3,2%) (ОР 1,29 при 95% ДИ от 1,09 до 1,52; p=0,003), причем большая часть кровотечений являлась желудочно-кишечными. Не наблюдалось существенных различий между группами АСК и плацебо по заболеваемости раком желудочно-кишечного тракта (2% против 2% – ОР 0,99 при 95% ДИ от 0,80 до 1,24) или всеми видами рака (11,6 и 11,5% соответственно – ОР 1,01 при 95% ДИ от 0,92 до 1,11). Многолетнее наблюдение за пациентами будет продолжено для подтверждения/исключения вероятного профилактического действия АСК.

Использование АСК предотвращало клинически значимые сосудистые осложнения у больных СД без явного ССЗ, но также вызывало большие кровотечения, которые в значительной степени нивелировали преимущества терапии, минимизировали чистую клиническую пользу. В действующих рекомендациях Европейского общества кардиологов по предупреждению ССЗ в клинической практике антитромбоцитарная терапия (например, АСК) не рекомендуется для больных с СД, у которых нет ССЗ (класс рекомендаций III, уровень доказательства A).

Второй частью исследования ASCEND [8] являлось установление роли омега-3 жирных кислот в первичной профилактике ССО у пациентов с СД. Ранее увеличение потребления омега-3 жирных кислот сопровождалось снижением риска развития ССЗ в наблюдательных, но не в рандомизированных исследованиях.

Участники (n=15480) исследования после рандомизации получали 1 раз в день капсулы с 1 г омега-3 жирных кислот (группа омега-3 жирных кислот) или оливкового масла (группа плацебо). При среднем периоде наблюдения 7,4 года и показателе приверженности лечению 76% первичная комбинированная конечная точка – первое клинически значимое сосудистое осложнение (нефатальный ИМ и негеморрагический инсульт, ТИА или смерть

от сосудистого заболевания) – регистрировалась у 8,9% пациентов в группе омега-3 жирных кислот и у 9,2% – в группе плацебо (ОР 0,97 при 95% ДИ от 0,87 до 1,08; $p=0,55$). Суммарное число клинически значимых сосудистых осложнений и реваскуляризации любых артерий составляло 11,4 и 11,5% (ОР 1,00 при 95% ДИ от 0,91 до 1,09), а частота смертельного исхода от любой причины – 9,7 и 10,2% (ОР 0,95 при 95% ДИ от 0,86 до 1,05) при приеме омега-3 жирных кислот или плацебо соответственно. Не наблюдалось существенных различий между сравниваемыми группами по частоте клинически значимых побочных эффектов.

Итак, в наиболее крупном и продолжительном плацебо-контролируемом исследовании добавление омега-3 жирных кислот оказалось безопасным, но не уменьшало риск клинически значимых сосудистых осложнений и смерти у пациентов с СД. Эти данные в соответствии с мнением авторов работы свидетельствуют о необходимости пересмотра существующих рекомендаций по употреблению омега-3 жирных кислот для профилактики ССЗ. При этом в настоящее время продолжаются исследования **VITAL** и **STRENGTH**, оценивающие эффективность высокой дозы (4 г/сут) омега-3 жирных кислот, а проект **REDUCE-IT** недавно завершен с позитивным результатом применения высокой дозы эйкозапентаеновой кислоты.

Согласно данным длительных наблюдений за пациентами, перенесшими коронарное шунтирование, артериальные шунты выполняют свою функцию значительно дольше венозных – около 20 и 5 лет соответственно.

В исследовании **ART** участвовали 3102 пациента, которых рандомизировали для выполнения стандартного коронарного шунтирования с использованием одной артерии и двух вен ($n=1554$) или двух внутренних грудных артерий и одной вены ($n=1548$). После операции больные получали адекватную терапию статинами (89%), АСК (81%), блокаторами ренин-ангиотензиновой системы (73%) и β -адреноблокаторами (74% случаев). За период наблюдения первичная конечная точка исследования (смерть в течение 10 лет) отмечалась в 329 случаях стандартного коронарного шунтирования и в 315 – у пациентов, которым исходно планировали применение двух артериальных шунтов (ОР 0,96 при 95% ДИ от 0,82 до 1,12). Не наблюдалось существенных различий между группами по суммарной частоте тяжелых ССО (смерть, ИМ, инсульт) в течение 10 лет. Результаты исследования были искажены тем, что более 1/3 пациентов подвергались операции, противоположной первоначально назначенной. Так, 14% пациентов, рандомизированных для вмешательства с применением двух внутренних грудных артерий, фактически получали всего один артериальный трансплантат, а 22% больных, у которых планировалось

использование одного артериального трансплантата, фактически получали два – чаще внутреннюю грудную и лучевую артерию. На исходы коронарного шунтирования с использованием двух внутренних грудных артерий существенно влиял и опыт хирургов – больший опыт ассоциировался со снижением смертности.

По мнению авторов работы, примерно в 80% случаев предпочтительно шунтирование с применением двух артерий. У больных с выраженным ожирением, СД данная методика ассоциируется с высоким риском развития инфекционных осложнений.

Сессия Hot Line III (27 августа 2018 г.)

Связанная с транстиретином кардиомиопатия является недостаточно диагностируемым, опасным для жизни заболеванием (медиана продолжительности жизни в отсутствие терапии 3,5 года), характеризующимся внутримиекардиальным накоплением амилоидных фибрилл, что приводит к рестриктивной кардиомиопатии и прогрессирующей СН. В исследовании **ATTR-ACT** [9] оценивались эффективность и безопасность при данной патологии нового нестероидного противовоспалительного препарата тафамидиса, который в настоящее время зарегистрирован для лечения транстиретиновой семейной амилоидной полинейропатии, способен тормозить амилоидогенез.

В работе участвовал 441 пациент с семейным амилоидозом, обусловленным наследованием мутантного гена (проявляется в возрасте около 50 лет), а также с диким типом транстиретиновой амилоидной кардиомиопатии (обычно манифестирует в пожилом возрасте) и типичными данными эхокардиографии, выявлением транстиретинового амилоида при биопсии ткани, уровне N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида в плазме ≥ 600 пг/мл, расстояния, пройденного в тесте с 6-минутной ходьбой, >100 м. После рандомизации в соотношении 2:1:2 больным назначались тафамидис по 80 мг 1 раз в день, тафамидис по 20 мг 1 раз в день или плацебо на срок 30 мес. За период наблюдения суммарная частота смертельного исхода от всех причин и госпитализаций, связанных с ССЗ (первичная конечная точка), оказалась значительно ниже у 264 пациентов, принимавших тафамидис, по сравнению со 177 больными, получавшими плацебо ($p<0,001$). Тафамидис существенно снижал как общую смертность (29,5% против 42,9% при применении плацебо – ОР 0,70 при 95% ДИ от 0,51 до 0,96; $p=0,0259$), так и частоту госпитализаций по поводу ССЗ (ОР 0,68 при 95% ДИ от 0,56 до 0,81; $p<0,0001$). Лечение тафамидисом замедляло уменьшение расстояния, пройденного в тесте с 6-минутной ходьбой ($p<0,001$), и показателя качества жизни согласно Канзасскому опроснику для больных кардиомиопатией

($p < 0,001$). Оба эти позитивные изменения развивались после 6 мес терапии. Эффективность лечения была выше у пациентов, начинавших принимать исследуемый препарат в обратимой стадии заболевания (при I или II функциональном классе хронической сердечной недостаточности (ХСН) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца). Частота и типы побочных эффектов в группах тафамидиса и плацебо существенно не различались. Преимущества тафамидиса не зависели от этиологии амилоидоза (наследственный или дикий тип) и дозы препарата (20 или 80 мг).

В настоящее время для ранней диагностики транстиретиновой амилоидной кардиомиопатии может использоваться магнитно-резонансная томография сердца с техникой пирофосфатом. Это создает возможности для улучшения функционального статуса и прогноза у пациентов с крайне тяжелым заболеванием, при котором ранее была возможна только мало результативная симптоматическая терапия.

Повышение активности тромбина, наблюдающееся при СН, ассоциируется с плохим прогнозом. Авторы исследования **COMMANDER HF** [10] предположили, что лечение ингибитором фактора Ха ривароксабаном способно снизить выработку тромбина и улучшить исходы у пациентов с эпизодом декомпенсации ХСН на фоне ишемической болезни сердца (ИБС).

Пациенты с ХСН II или III функционального класса и ФВ ЛЖ $\geq 40\%$, ИБС и повышенной концентрацией натрийуретических пептидов в плазме, без фибрилляции предсердий после рандомизации получали ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в день ($n=2\,507$) или плацебо ($n=2\,515$) в дополнение к стандартной терапии декомпенсации ХСН.

В течение среднего периода наблюдения 21,1 мес первичная конечная точка эффективности (смерть от любой причины, ИМ или инсульт) регистрировалась у 25% больных в группе ривароксабана и у 26,2% в группе плацебо (ОР 0,94 при 95% ДИ от 0,84 до 1,05; $p=0,27$), не отмечалось существенного различия смертности от всех причин (21,8% против 22,1% соответственно – ОР 0,98 при 95% ДИ от 0,87 до 1,10) и риска развития ИМ (ОР 0,83 при 95% ДИ от 0,63 до 1,08), но частота развития инсульта оказалась ниже при приеме ривароксабана (ОР 0,66 при 95% ДИ от 0,47 до 0,95). События первичной конечной точки безопасности – смертельное кровотечение или кровотечение в критическое пространство (внутричерепное, внутриспинальное, внутриглазное, перикардальное, внутрисуставное, забрюшинное, внутримышечное) с возможностью возникновения стойкой инвалидности наблюдались у 0,7% пациентов, которые принимали ривароксабан, и у 0,9% – плацебо (ОР 0,80 при 95% ДИ от 0,43 до 1,49; $p=0,484$), а большие кровотечения –

в 3,3 и 2% случаев (ОР 1,68 при 95% ДИ от 1,18 до 2,39; $p=0,003$) соответственно.

Ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в день не снижал риск смерти, ИМ или инсульта по сравнению с плацебо у пациентов с декомпенсацией ХСН со сниженной ФВ ЛЖ на фоне коронарной болезни сердца в отсутствие фибрилляции предсердий. По-видимому, антитромботические препараты не могут улучшить прогноз у больных с СН без фибрилляции предсердий, обычно умирающих от критического снижения насосной функции сердца и желудочковой аритмии.

При ХСН со сниженной ФВ ЛЖ тяжелая вторичная митральная регургитация способствует ухудшению прогноза. В исследовании **MITRA.fr** [11] оценивалась гипотеза о возможном улучшении клинических исходов в этой популяции пациентов после чрескожного клипирования митрального клапана.

Пациентов с серьезной вторичной митральной регургитацией (площадь отверстия регургитации $>20\text{ мм}^2$ или объем регургитации $>30\text{ мл}$ за одно сердечное сокращение), ФВ ЛЖ 15–40% и симптомами СН рандомизировали в соотношении 1:1 для чрескожного клипирования митрального клапана в дополнение к медикаментозной терапии (группа вмешательства, $n=152$) или только лекарственного лечения (контрольная группа, $n=152$ пациента).

Через 12 мес наблюдения частота первичной конечной точки (смерть от любой причины или незапланированная госпитализация из-за СН) составляла 54,6 и 51,3% (ОР 1,16 при 95% ДИ от 0,73 до 1,84; $p=0,53$), смерти от любой причины – 24,3 и 22,4% (ОР 1,11 при 95% ДИ от 0,69 до 1,77), незапланированной госпитализации в связи с СН – 48,7 и 47,4% (ОР 1,13 при 95% ДИ от 0,81 до 1,56) в группе вмешательства и в контрольной группе соответственно.

Нейтральные результаты работы, по мнению ее авторов, обусловлены тем, что причиной ухудшения прогноза у пациентов с тяжелой вторичной митральной регургитацией является основная кардиальная патология, тогда как митральная регургитация, по-видимому, – лишь маркер болезни, но не ее причина. Однако несколько позднее в аналогичном, но более крупном исследовании **COAPT** у пациентов с еще более выраженной вторичной митральной регургитацией удалось значительно снизить частоту госпитализации по поводу СН и смертность больных с помощью чрескожного клипирования митрального клапана.

В исследование **GLOBAL LEADERS** [12] включали пациентов, подвергавшихся чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) с имплантацией стента с лекарственным покрытием biolimus A9 при стабильной ИБС или острых коронарных синдромах (ОКС). После рандо-

мизации 1:1 больным назначались АСК по 75–100 мг/сут и тикагрелор по 90 мг 2 раза в день в течение 1 мес, затем монотерапия тикагрелором 23 мес (экспериментальная группа, n=7980) или стандартная двухкомпонентная антитромбоцитарная терапия (АСК 75–100 мг/сут в сочетании с клопидогрелом 75 мг/сут при стабильной ИБС или АСК 75–100 мг/сут в сочетании с тикагрелором 90 мг 2 раза в день при ОКС) в течение 12 мес с последующей монотерапией АСК еще 12 мес (контрольная группа, n=7988).

В течение 2 лет терапии комбинированная первичная конечная точка эффективности (смерть от всех причин или несмертельный ИМ с Q-зубцом) регистрировалась у 3,81% участников экспериментальной и у 4,37% – контрольной группы (ОР 0,87 при 95% ДИ от 0,75 до 1,01; p=0,073), смерть от всех причин у 2,81% и 3,17% (ОР 0,88 при 95% ДИ от 0,74 до 1,06; p=0,18), несмертельный ИМ с Q-зубцом у 1,04% и 1,29% пациентов (ОР 0,80 при 95% ДИ от 0,60 до 1,07; p=0,14) сравниваемых групп соответственно. Эффективность лечения оказалась сходной в предварительно определенных подгруппах пациентов со стабильной ИБС и с ОКС (p=0,93). Основная вторичная конечная точка безопасности (кровотечение 3-го или 5-го класса по критериям Bleeding Academic Research Consortium) наблюдалась в 2,04% против 2,12% случаев (ОР 0,97 при 95% ДИ от 0,78 до 1,20; p=0,77) в экспериментальной и контрольной группах соответственно. Следует отметить, что в течение первого года суммарная частота смерти от всех причин или несмертельного ИМ с Q-зубцом оказалась достоверно меньшей в экспериментальной группе (1,95% против 2,47% в контрольной группе; ОР 0,79; p=0,028). В дальнейшем прогрессировало снижение приверженности к терапии тикагрелором, не позволившее, по мнению авторов проекта, подтвердить гипотезу исследования о преимуществе экспериментального лечения.

Применение комбинации тикагрелора и АСК в течение 1 мес с последующей монотерапией тикагрелором в течение 23 мес не превосходит стандартное антитромботическое лечение после ЧКВ при ИБС. В конце 2018 г. ожидается представление результатов исследования TWILIGHT, оценивающего монотерапию тикагрелором после 3-месячного приема двух антитромбоцитарных средств.

Сессия Hot Line IV (28 августа 2018 г.)

Эпидемиологическое исследование PURE включало наблюдение в течение 9,1 года за 138 527 его участниками (возраст 35–70 лет) из 50 стран, исходно не имевшими ССЗ, и разделенными на группы в зависимости от качества их рациона. Учитывая выявленное ранее снижение смертности при потреблении фруктов, овощей,

орехов, бобовых, рыбы, молочных продуктов и переработанного мяса, авторы работы создали PURE Healthy dietary score. Каждая диета получила оценку, основанную на квинтилях потребления этих протективных компонентов рациона от 1 для самого низкого качества до 5 для самого высокого качества питания. Общий балл диеты определялся как сумма потребления 7 компонентов протективного питания с минимальным счетом 7 и максимальным счетом 35. Сопоставлялись риск развития ССЗ и смертность у лиц с высоким (18 баллов и более) и самым низким (11 баллов или менее) качеством диеты.

Наивысшее качество диеты по сравнению с самым низким ассоциировалось со значительно меньшим риском смерти (ОР 0,75 при 95% ДИ от 0,68 до 0,83; p<0,001 для тренда по категориям диеты) и тенденцией к снижению частоты развития основных ССО (ОР 0,91 при 95% ДИ от 0,81 до 1,02; p=0,0413 для тренда по категориям диеты). Авторы работы получили аналогичные результаты при ретроспективном анализе баз данных хорошо известных эпидемиологических проектов INTERHEART и INTERSTROKE, а также рандомизированных исследований ONTARGET и TRANSCEND у пациентов с диагностированными сосудистыми заболеваниями.

Известно, что более качественное питание характерно для стран с высоким уровнем развития экономики, в которых позитивное влияние на здоровье населения оказывают многочисленные факторы. Прогностическая эффективность вмешательства, заключающегося только в изменении диеты, до настоящего времени убедительно не доказана.

Для снижения уровня мочевой кислоты в плазме и лечения подагры традиционно применяется аллопуринол. Новый препарат фебуксостат, также являющийся ингибитором ксантиноксидазы, но действующий более селективно, обеспечивает достижение более низких концентраций мочевой кислоты. Вместе с тем недавние результаты исследования CARES [13] поставили под сомнение безопасность длительного использования фебуксостата у пациентов с ССЗ.

В проекте FREED участвовали пациенты в возрасте 65 лет и старше с исходным уровнем мочевой кислоты в плазме в диапазоне от >7 до ≤ 9 мг/дл и ≥1 факторами риска (артериальная гипертензия, СД 2-го типа, скорость клубочковой фильтрации 30–60 мл/мин/1,73 м²) или недавно развившимися ССЗ. Всем пациентам рекомендовалось изменение образа жизни, а после рандомизации назначались фебуксостат по 10 мг/сут с возможным увеличением дозы до 40 мг/сут (n=533) или аллопуринол по 100 мг/сут (n=537) при сохранявшейся гиперурикемии (27,2% случаев), что приводило к большему снижению среднего уровня мочевой кислоты в первой группе (4,50 мг/дл против 6,76 мг/дл;

$p < 0,001$). В процессе терапии, продолжавшейся 36 мес, события комбинированной первичной конечной точки (смерть от ССЗ или почечного заболевания; новое или рецидивирующее цереброваскулярное осложнение – ишемический, геморрагический инсульт или ТИА; новый или повторный нефатальный ИМ, нестабильная стенокардия; госпитализация по поводу СН; артериосклеротическое заболевание, требующее лечения, включая аневризму, расслоение аорты или облитерирующий артериосклероз; почечная недостаточность, определяемая как микроальбуминурия или умеренная протеинурия, прогрессирование альбуминурии или протеинурии, двукратное увеличение уровня креатинина в плазме, развитие терминальной стадии почечной недостаточности или смерть от заболевания почек; фибрилляция предсердий; смерть от любой другой причины) регистрировались в 23,3% случаев в группе фебуксостата и 28,7% случаев в контрольной группе (ОР 0,75 при 95% ДИ от 0,59 до 0,95; $p=0,017$), почечная недостаточность – в 16,2% против 20,5% случаев (ОР 0,745 при 95% ДИ от 0,562 до 0,987; $p=0,04$), смерть, цереброваскулярное осложнение или нефатальное коронарное осложнение – в 4,3% против 4,9% случаев (ОР 0,861 при 95% ДИ от 0,492 до 1,506; $p=0,60$) соответственно.

Авторы работы выявили J-образную зависимость между развитием клинических исходов и достигнутым уровнем мочевого кислоты в плазме крови, самый низкий риск событий первичной конечной точки отмечался при показателе от >5 до ≤ 6 мг/дл. Поэтому более выраженное снижение уровня мочевого кислоты фебуксостатом по сравнению с аллопуринолом не может рассматриваться в качестве преимущества, особенно при сохраняющихся опасениях в отношении повышения риска развития ССО, по данным гораздо более крупного исследования CARES.

Безопасность и эффективность ангиопластики коронарных артерий диаметром менее 3 мм с помощью баллонов, покрытых высоколипофильным препаратом паклитакселом, оценивались в исследовании **BASKET-SMALL 2** [14]. Пациентов с показаниями к ЧКВ рандомизировали для ангиопластики с помощью баллона с лекарственным покрытием ($n=382$) или имплантации стента с лекарственным покрытием второго поколения ($n=376$). Двухкомпонентная антитромбоцитарная терапия проводилась в соответствии с действующими рекомендациями. Через 12 мес после ЧКВ частота первичной конечной точки (сумма тяжелых кардиальных осложнений – смерть, нефатальный ИМ и реваскуляризация целевой артерии) составляла 7,5% в группе обработанного препаратом баллона и 7,3% – в группе стента с лекарственным покрытием (ОР 0,97 при 95% ДИ от 0,58 до 1,64; $p=0,9180$). Вероятный или определенный

тромбоз стента развивался в 0,8% случаев против 1,1% (ОР 0,73 при 95% ДИ от 0,16 до 3,26), большое кровотечение – в 1,1% против 2,4% случаев (ОР 0,45 при 95% ДИ от 0,14 до 1,46) в группах баллона, покрытого паклитакселом, и стента с лекарственным покрытием соответственно.

Результаты работы свидетельствовали, что применение баллона, покрытого паклитакселом, может являться альтернативой имплантации стента с лекарственным покрытием второго поколения при устранении стенозов в коронарных артериях малого диаметра, не уступая традиционной тактике ЧКВ в отношении предупреждения тяжелых кардиальных осложнений в течение 12 мес.

Стандарт оказания помощи больным с подозрением на ОКС без подъемов сегмента ST включает коронарографию в пределах 48–72 ч с последующим ЧКВ или коронарным шунтированием. Гипотезой исследования **VERDICT** являлось предположение, что очень ранние (до 12 ч от появления симптомов) инвазивная диагностика и реваскуляризация могут оказаться полезными для этой категории пациентов.

Больным с клиническим подозрением на ОКС, ишемическими изменениями на электрокардиограмме или повышенным уровнем биомаркеров некроза миокарда назначали двухкомпонентную антитромбоцитарную терапию, фондапаринукс и β -адреноблокаторы, после чего пациентов рандомизировали для проведения ранней ($n=1075$) либо стандартной ($n=1072$) инвазивной терапии. У 32% обследованных коронарная болезнь сердца не выявлялась. В течение в среднем 4,3 года наблюдения первичная конечная точка (смерть от всех причин, рецидив ИМ, СН или рефрактерная ишемия) отмечалась у 27,5% пациентов в группе раннего и у 29,5% – в группе стандартного инвазивного лечения (ОР 0,92 при 95% ДИ от 0,78 до 1,08; $p=0,29$). По данным предварительного запланированного анализа, в подгруппе пациентов с оценкой по GRACE >140 достигалось снижение суммы событий первичной конечной точки (ОР 0,81 при 95% ДИ от 0,67 до 1,00).

Очень ранние инвазивная диагностика и лечение всех больных с ОКС без подъемов сегмента ST не снижают риск смерти от любой причины, нефатального рецидива ИМ, госпитализации по поводу СН или рефрактерной ишемии миокарда, но представляются обоснованными в подгруппе пациентов с оценкой по GRACE >140 .

Сессия Hot Line V (28 августа 2018 г.)

Высококочувствительные исследования кардиоспецифичного тропонина позволяют использовать более низкие пороговые значения для диагностики ИМ, но неизвестно, улучшает ли это клинические исходы. В исследовании **High-STEACS** [15] включались пациенты,

последовательно госпитализированные с подозрением на ОКС в Шотландии. Больные были рандомизированы в группу начавших использовать высокочувствительный тропониновый тест рано ($n=5$) или на 6 мес позднее ($n=5$) вместе с диагностическим порогом 99-го перцентиля, специфичным для пола (34 нг/л для мужчин и 16 нг/л для женщин), полученным в популяции здоровых людей, в соответствии с новым 4-м универсальным определением ИМ. Результаты сравнивались у пациентов, реклассифицированных при проведении высокочувствительного анализа до и после его внедрения с использованием скорректированной обобщенной линейной смешанной модели.

Из 48 282 обследованных у 10 360 (21%) концентрация тропонина I оказалась выше 99-го перцентиля границы нормы, идентифицированных обычным или высокочувствительным анализом. Высокочувствительный анализ позволил реклассифицировать 17% больных в группу с повреждением миокарда, которое не было идентифицировано с помощью обычного анализа, но только у $\frac{1}{3}$ из них диагностировали ИМ. В течение 1 года наблюдения первичная конечная точка (ИМ или смерть от сердечно-сосудистых причин) регистрировалась у 15% реклассифицированных на этапе валидации новой методики и у 12% на этапе реализации этого теста (скорректированное отношение шансов для реализации против фазы проверки 1,10 при 95% ДИ от 0,75 до 1,61; $p=0,620$).

Больные, реклассифицированные с помощью высокочувствительного исследования кардиоспецифичного тропонина I после отрицательного результата обычного теста, имеют такую же вероятность ИМ или смерти от ССЗ в течение последующего года. Использование высокочувствительного анализа более эффективно выявляет повреждение миокарда, но значительно снижает специфичность диагностики ИМ.

Пациентам с инфекционным эндокардитом в левой половине сердца обычно в течение 6 нед вводят 2 антибиотика разных классов внутривенно. В исследовании **РОЕТ** [16] участвовали больные инфекционным эндокардитом стабильного течения с поражением митрального и/или аортального клапанов, вызванным стрептококком, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* или коагулазонегативными стафилококками, на протяжении минимум 10 дней получавшие антибиотики внутривенно. Признаками стабильного состояния являлись отсутствие лихорадки, нормализация уровня С-реактивного белка, отсутствие абсцесса или других причин для оперативного вмешательства по данным чреспищеводной эхокардиографии. После рандомизации осуществлялись дальнейшая внутривенная терапия в стационаре ($n=199$) с медианой продолжительности 19 дней (межквартильный диапазон 14–25) или пероральный прием антибио-

тиков ($n=201$), в 80% случаев в амбулаторных условиях, с медианой продолжительности 17 дней (интерквартильный диапазон от 14 до 25). Пациенты, получавшие пероральные антибиотики амбулаторно, являлись на медицинский осмотр каждые 3–4 дня для оценки их состояния. Амбулаторный мониторинг включал определение уровней препаратов в плазме, который сопоставлялся с минимальной ингибирующей их концентрацией. В период от рандомизации до 6 мес после завершения антибиотикотерапии первичная конечная точка (смерть от всех причин, незапланированная кардиохирургическая операция, эмболическое осложнение или рецидив бактериемии с основным патогеном) наблюдалась у 12,1% больных в группе внутривенной, и у 9% – в группе пероральной терапии ($p=0,40$), что удовлетворяло критериям оценки «не хуже».

У пациентов с инфекционным эндокардитом в левой половине сердца, которые находились в стабильном состоянии, переход на пероральное лечение антибиотиками не хуже продолжительного внутривенного введения антибиотиков, может значительно сократить пребывание в стационаре и снизить риск нового внутрибольничного инфицирования. Для воспроизведения результатов **РОЕТ** на практике потребуется строгое соблюдение применявшихся в исследовании критериев отбора пациентов и их мониторинга.

Синдром Марфана встречается у одного из 5 000–10 000 человек, для которых характерно постепенное расширение аорты с возможным ее разрывом и преждевременной смертью. Чтобы предотвратить эти события, выполняется операция по протезированию корня аорты, когда его диаметр достигает 4,5–5 см. Замедление дилатации аорты при синдроме Марфана является важной целью лечения, достигающейся с помощью β -адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II. В исследовании **AIMS** участвовали пациенты в возрасте от 6 до 40 лет, которые получали β -адреноблокаторы при условии хорошей их переносимости (более 50% случаев). Больных рандомизировали для приема ирбесартана 1 раз в день по 150–300 мг в зависимости от массы тела ($n=104$) или плацебо ($n=88$).

Диаметр аорты оценивали с использованием трансторакальной эхокардиографии исходно и через каждый год. В течение 5 лет наблюдения аорта продолжала расширяться в обеих группах, но скорость дилатации оказалась медленнее в группе ирбесартана по сравнению с группой плацебо (0,53 мм против 0,74 мм в год соответственно; $p=0,030$). Частота нежелательных явлений, необходимость хирургического протезирования корня аорты в сравниваемых группах существенно не различались. Ирбесартан хорошо переносился даже

в детском возрасте, что позволяет применять его, чтобы отсрочить необходимость планового хирургического вмешательства.

Следующий конгресс Европейского общества кардиологов планируется провести с 31 августа по 4 сентября 2019 г. в Париже (Франция).

Information about the author:

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Department of Therapy №2

Kanorskii Sergey G. – MD, professor.

E-mail: kanorskysg@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Spyropoulos A.C., Ageno W., Albers G.W. et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis after Hospitalization for Medical Illness. *N Engl J Med* 2018;379(12):1118–1127. DOI: 10.1056/NEJMoa1805090.
2. Bohula E.A., Wiviott S.D., McGuire D.K. et al. Cardiovascular Safety of Lorcaserin in Overweight or Obese Patients. *N Engl J Med* 2018;379(12):1107–1117. DOI: 10.1056/NEJMoa1808721.
3. Gaziano J.M., Brotons C., Coppolecchia R. et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392(10152):1036–1046. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31924-X.
4. McNeil J.J., Wolfe R., Woods R.L. et al. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Engl J Med* 2018 Sep 16. DOI: 10.1056/NEJMoa1805819. [Epub ahead of print]
5. McNeil J.J., Woods R.L., Nelson M.R. et al. Effect of Aspirin on Disability-free Survival in the Healthy Elderly. *N Engl J Med* 2018 Sep 16. DOI: 10.1056/NEJMoa1800722. [Epub ahead of print]
6. McNeil J.J., Nelson M.R., Woods R.L. et al. Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly. *N Engl J Med* 2018 Sep 16. DOI: 10.1056/NEJMoa1803955. [Epub ahead of print]
7. ASCEND Study Collaborative Group. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2018 Aug 26. DOI: 10.1056/NEJMoa1804988. [Epub ahead of print]
8. ASCEND Study Collaborative Group. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2018 Aug 26. DOI: 10.1056/NEJMoa1804989. [Epub ahead of print]
9. Maurer M.S., Schwartz J.H., Gundapaneni B. et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;379(11):1007–1016. DOI: 10.1056/NEJMoa1805689.
10. Zannad F., Anker S.D., Byra W.M. et al. Rivaroxaban in Patients with Heart Failure, Sinus Rhythm, and Coronary Disease. *N Engl J Med* 2018 Aug 27. DOI: 10.1056/NEJMoa1808848. [Epub ahead of print]
11. Obadia J.F., Messika-Zeitoun D., Leurent G. et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med* 2018 Aug 27. DOI: 10.1056/NEJMoa1805374. [Epub ahead of print]
12. Vranckx P., Valgimigli M., Jüni P. et al. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet* 2018 Sep 15;392(10151):940–949. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31858-0.
13. White W.B., Saag K.G., Becker M.A. et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med* 2018;378(13):1200–1210. DOI: 10.1056/NEJMoa1710895.
14. Jeger R.V., Farah A., Ohlow M.A. et al. Drug-coated balloons for small coronary artery disease (BASKET-SMALL 2): an open-label randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2018 Sep 8;392(10150):849–856. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31719-7.
15. Shah A.S.V., Anand A., Strachan F.E. et al. High-sensitivity troponin in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndrome: a stepped-wedge, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2018;392(10151):919–928. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31923-8.
16. Iversen K., Ihlemann N., Gill S.U. et al. Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis. *N Engl J Med* 2018 Aug 28. DOI: 10.1056/NEJMoa1808312. [Epub ahead of print]

Поступила 05.11.18 (Received 05.11.18)

Рустамова Я. К.

Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ ЖИЗНЕСПОСОБНОГО МИОКАРДА

Ключевые слова: МРТ сердца, гибернированный миокард, дисфункциональный миокард, жизнеспособность миокарда.

Ссылка для цитирования: Рустамова Я. К. Актуальные вопросы диагностики жизнеспособного миокарда. *Кардиология*. 2019;59(2):68–78.

РЕЗЮМЕ

В статье представлен современный анализ исследований и отражены ключевые проблемы, касающиеся целесообразности выполнения МРТ сердца для диагностики жизнеспособности миокарда у больных постинфарктным кардиосклерозом, а также эффективности метода для прогнозирования восстановления функции гибернированного миокарда после выполненной реваскуляризации.

Rustamova Ya. K.

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

ACTUAL PROBLEMS OF DIAGNOSTICS OF VIABLE MYOCARDIUM

Keywords: cardiac magnetic resonance imaging (MRI); hibernating myocardium; dysfunctional myocardium; myocardial viability.

For citation: Rustamova Ya. K. Actual Problems of Diagnostics of Viable Myocardium. *Kardiologiya*. 2019;59(2):68–78.

SUMMARY

The article presents modern analysis of the studies and reflects the key problems concerning the feasibility of performing cardiac MRI for assessment of myocardial viability in patients with history of myocardial infarction (with postinfarction cardiosclerosis), as well as the effectiveness of the method for predicting restoration of the function of hibernating myocardium after myocardial revascularization.

Последние десятилетия ознаменовались значительным улучшением результатов лечения больных с острым коронарным синдромом (ОКС) за счет оснащения клиник современной ангиографической аппаратурой, создания первичных сосудистых центров, способствовавших широкому внедрению чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) в сочетании с использованием новых мощных антитромботических препаратов, что позволило существенно снизить смертность у данной категории пациентов [1–5].

Так, если в 2013 г. в Российской Федерации число умерших от ОКС составило 66 тыс., то в 2015 г. этот показатель снизился до 63 тыс. на фоне роста количества эндоваскулярных вмешательств, выполненных по поводу ОКС, число которых по сравнению с 2014 г. увеличилось на 44,9% [6, 7].

В Азербайджанской Республике, как и в Российской Федерации, смертность от инфаркта миокарда (ИМ) остается на уровне 17–27%. При этом от повторного ИМ она увеличилась в период с 2000 г. по 2011 г. на 33,7%, что в 2–3 раза выше аналогичных показателей в странах Северной Америки и Европы [8, 9]. Кроме того, сохраняется высокая летальность, которая составляет 15–16%,

а в 1-е сутки после поступления в стационар достигает 40,4% [10–13].

Высокую смертность от ИМ можно объяснить тем, что «Программа по развитию сети первичных сосудистых отделений и региональных сосудистых центров» реализуется в некоторых регионах с большим отставанием, что напрямую влияет на показатели охвата населения эндоваскулярной помощью. Кроме того, часто нарушаются этапность и сроки оказания медицинской помощи больным с ОКС, особенно в отношении маршрутизации и своевременной доставки пациентов в профильные центры, отсутствует возможность передачи телемедицинских данных, что ухудшает качество оказываемой помощи пациентам [14]. В итоге не все больные получают своевременное и адекватное лечение по поводу ОКС, а эндоваскулярные методы при этом часто оказываются недоступными.

По данным регистра GRACE, в течение 12 мес после перенесенного ОКС (как с подъемом, так и без подъема сегмента ST) умирают около 15% пациентов [15, 16]. Кроме того, больные, перенесшие ИМ, входят в группу высокого риска развития таких сердечно-сосудистых осложнений, как прогрессирование сердечной недостаточности (СН)

и повторный ИМ [17–19]. В связи с этим несвоевременно выполненная операция по восстановлению коронарного кровотока в перинфарктной зоне приводит в отдаленном периоде к отрицательному ремоделированию сердца, нарушению систолической и диастолической функции миокарда, СН, тяжелой гипоперфузии тканей, что существенно затрудняет лечение таких больных и приводит к его бесперспективности [19–24]. Напротив, у больных, которым выполнялось инвазивное лечение при ОКС и ИМ, выявлялся большой объем «спасенного» миокарда, что напрямую положительно влияло как на выживаемость в стационаре, так и на отдаленный прогноз [25–28].

Патофизиологические особенности постинфарктных изменений миокарда

Как известно, постинфарктные изменения, происходящие в сердце после перенесенного ИМ, не ограничиваются рубцовым преобразованием некротической зоны в области инфаркта. С помощью технологий молекулярной и клеточной биологии доказано, что постинфарктный рубец состоит из фенотипически трансформированных фибробластоподобных клеток, называемых миофибробласты. Эти клетки питаются посредством неососудов и находятся в зоне ИМ. Такие участки миокарда содержат кардиомиоциты, которые активно не сокращаются, но сохраняют основные компоненты клеточного метаболизма [4, 28, 29].

С появлением и развитием методов открытой и эндоваскулярной реваскуляризации миокарда был сделан огромный прорыв в лечении больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Однако после процедуры реваскуляризации миокарда не во всех случаях происходит восстановление сократительной функции левого желудочка (ЛЖ), что обусловлено необратимыми изменениями в кардиомиоцитах и формированием постинфарктного кардиосклероза [30]. Это связано с тем, что в клинической практике и в некоторых рандомизированных исследованиях при выборе хирургического метода лечения ишемической СН жизнеспособность миокарда часто не принимается во внимание [31].

Следовательно, наличие жизнеспособного миокарда в перинфарктной зоне и восстановление кровотока в ней могут рассматриваться в качестве ключевых компонентов успешного комплексного лечения больных, перенесших ИМ, и влиять на прогноз заболевания [32, 33].

Однако дисфункция миокарда у больных, перенесших ИМ, не всегда обусловлена его некрозом или рубцовым поражением и может выявляться в участках с жизнеспособным миокардом. Основной причиной этого процесса является длительно существующая ишемия миокарда, вследствие которой формируются участки миокарда без признаков механической активности, но с сохранен-

ными основными физиологическими функциями, которые чаще всего являются предикторами развития тяжелых осложнений ИБС [4, 29, 34, 35].

Термин «гибернация миокарда» отображает процесс продолжительного снижения сократительной функции миокарда в ответ на хроническое снижение коронарного кровотока. Типичный сценарий, по которому формируется «гибернированный» миокард, возникает при хорошо развитом коллатеральном кровоснабжении в случае окклюзии крупной коронарной артерии [36]. Однако в некоторых случаях коронарный кровоток может быть нормальным или почти нормальным в покое, а у больного возможно снижение коронарного резерва, которое проявляется повторяющимися эпизодами ишемии, индуцированной нагрузкой и развитием хронической сократительной дисфункции.

Высказывались предположения об изменении фенотипа кардиомиоцитов вследствие ишемии-реперфузии с утратой миофибрилл, аккумуляцией гликогена, недостатком Т-каналцев и саркоплазматического ретикулума, а также других повреждений, соответствующих клеточной дифференцировке [37]. Кроме того, имеются сообщения о роли нарушения регуляции процесса возбуждения-сокращения с участием адренорецепторного аппарата, АТФ и других факторов. Тем не менее, несмотря на механизм формирования гибернации, итогом патофизиологического процесса, протекающего на фоне невосстановленного коронарного кровотока, является необратимая дегенерация кардиомиоцитов, их гибель с исходом в рубец и последующим формированием аневризмы сердца и СН [38].

Предоперационный отбор больных постинфарктным кардиосклерозом: ключевая роль определения жизнеспособности миокарда

Большое значение процедуры определения жизнеспособности миокарда перед проведением операции реваскуляризации у пациентов с различными формами ИБС неоднократно подчеркивалось во многих научных трудах [39–42]. Так, в мета-анализе данных группы пациентов доказана четкая взаимосвязь между оценкой жизнеспособности миокарда и течением послеоперационного периода у пациентов с дисфункцией ЛЖ на фоне атеросклеротического поражения коронарных артерий [43]. Позднее было опубликовано одно из первых рандомизированных исследований PPAR-2 (PET and Recovery Following Revascularization Phase 2), демонстрирующее важную роль определения жизнеспособности миокарда с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и неинвазивных методов диагностики для оценки прогноза у пациентов с осложненными формами ИБС после операций реваскуляризации [44].

D. Pagano и соавт. провели исследование, в котором всем пациентам со стабильной стенокардией напряжения высокого функционального класса была проведена оценка жизнеспособности миокарда, что в дальнейшем явилось критерием включения в исследование. После этого пациенты были рандомизированы в группы ЧКВ и оптимальной медикаментозной терапии – ОМТ (ЧКВ+ОМТ) или только ОМТ. Было продемонстрировано, что 5-летняя выживаемость в группе ЧКВ+ОМТ составила 84% против 50% в группе ОМТ ($p=0,01$) [45].

Противоречивыми оказались результаты исследования STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure), посвященного изучению роли предоперационного определения жизнеспособности миокарда у больных с СН. В данном исследовании отмечено отсутствие прогностической ценности метода определения жизнеспособности миокарда в отношении послеоперационного прогноза, независимо от метода лечения [46]. В исследование были включены 1212 больных ИБС с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ $\leq 35\%$, направленных на лечение с помощью аортокоронарного шунтирования (АКШ) в сочетании с ОМТ или посредством только ОМТ. При этом не выявлено достоверных различий по общей смертности между группами АКШ+ОМТ или только ОМТ в течение 56 мес наблюдения. Отсутствие достоверных преимуществ хирургического лечения у больных с жизнеспособным миокардом привело к многочисленным дискуссиям относительно целесообразности определения жизнеспособности миокарда на этапе отбора пациентов для реваскуляризации миокарда.

Однако детальный анализ исследования STICH позволил выявить некоторые недостатки, которые, вероятнее всего, способствовали получению подобных противоречивых выводов относительно определения жизнеспособности миокарда. Несмотря на то что исследование STICH было рандомизированным, его подраздел, посвященный определению жизнеспособности миокарда, по сути являлся наблюдательным [47]. Кроме того, было отмечено, что у 81% пациентов объем жизнеспособного миокарда был намного больше, чем у пациентов из ранее представленных исследований.

Другой важной особенностью данного исследования явилось то, что для диагностики жизнеспособного миокарда не применялись новые диагностические методы, такие как ПЭТ с 18-фтордезоксиглюкозой и магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца, обладающие более высоким разрешением, а использовались лишь стресс-эхокардиография (ЭхоКГ) с добутамином и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ). Применение этих методов, возможно, позволило бы создать условия для более точной идентификации и количественного определения жизнеспособности мио-

карда, что, несомненно, оказало бы влияние на результаты реваскуляризации миокарда [42]. Кроме того, прослеживался дисбаланс по числу пациентов с жизнеспособным и нежизнеспособным миокардом, направленных на АКШ в комбинации с медикаментозной терапией. При этом очевидно, что небольшое число пациентов с малым объемом жизнеспособного миокарда в изучаемых группах может уменьшить мощность исследования и способствовать получению недостоверных результатов [42].

Последние ретроспективные исследования, опубликованные после STICH, в которых использовались более новые методы визуализации, продемонстрировали потенциальную пользу определения жизнеспособности миокарда перед проведением реваскуляризации [48, 49]. У больных с гибернирующим (жизнеспособным) миокардом была выявлена тенденция к повышению выживаемости при ранней реваскуляризации.

Таким образом, точное и своевременное определение жизнеспособности миокарда на дооперационном этапе может способствовать улучшению прогноза у больных, перенесших ИМ, за счет правильного выбора показаний к реваскуляризации миокарда, и, наоборот, исключить пациентов, у которых не следует ожидать улучшения от реваскуляризации вследствие отсутствия жизнеспособного миокарда.

Результаты описанных выше исследований у пациентов с осложненными формами ИБС ставят под сомнение достоверность исследования STICH при оценке прогноза у пациентов, которым выполнялась реваскуляризация миокарда. Более того, определение жизнеспособности миокарда, по всей видимости, имеет особо большое значение у пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода после реваскуляризации.

Диагностика жизнеспособности миокарда должна осуществляться с использованием современных визуализирующих методов с высоким пространственным разрешением, таких как ПЭТ или МРТ с контрастным усилением [50].

Несмотря на очевидную актуальность, данные методы, определяющие целесообразность и эффективность хирургического или эндоваскулярного вмешательства, в клинической практике применяются нечасто, а реваскуляризация миокарда выполняется по данным коронарографии, исключая наличие нежизнеспособного миокарда.

Согласно действующим рекомендациям Европейского общества кардиологов по реваскуляризации миокарда от 2014г., современные визуализирующие методы с высоким пространственным разрешением, в том числе МРТ сердца, рекомендуются лишь для визуализации ишемии миокарда у пациентов с умеренной претестовой вероятностью ИБС (15–85%). Отмечено, что МРТ сердца показывает высокую диагностическую точность

для оценки трансмурального объема рубцовой ткани и сократительного резерва, тогда как в отношении определения жизнеспособности миокарда и прогнозирования степени восстановления сократимости стенки сердца диагностическая точность метода МРТ сопоставима с другими методиками (ПЭТ, ОФЭКТ, стресс-ЭхоКГ с добутамином) [51]. Однако следует отметить, что существующая доказательная база основана преимущественно на обсервационных исследованиях и мета-анализах, тогда как рандомизированные исследования по изучению данного вопроса проводились только для метода ПЭТ.

Методы визуализации жизнеспособного миокарда

Совершенствование диагностики ИБС относится к числу наиболее актуальных проблем современной кардиологии, так как прогноз заболевания и тактика лечения во многом зависят от точности диагностических методов, особенно в отношении структурно-функциональных изменений миокарда.

В настоящее время в кардиологии существуют общепринятые стандарты оценки жизнеспособности дисфункционального миокарда, которые могут быть разделены на следующие группы: доказательство наличия метаболической активности миокарда (ПЭТ); косвенная оценка перфузии миокарда и сохранности функциональных ультраструктур кардиомиоцитов (радиоизотопные исследования с таллием-201 и препаратами технеция, МРТ с отсроченным контрастированием); выявление сократительного резерва миокарда (фармакологическая стресс-ЭхоКГ с добутамином, МРТ с добутаминовым тестом) [52].

Радионуклидные методы

Радионуклидные методы визуализации являются исторически наиболее давними в исследованиях состояния миокарда, они широко применялись еще в середине 70-х годов прошлого века, когда МРТ отсутствовала в клинической практике как таковая, а в конце 80-х достигли уже высокого, мало отличающегося от сегодняшнего, уровня развития и считались «золотым стандартом» в оценке жизнеспособности миокарда.

Метод предназначен для изучения кровоснабжения миокарда на уровне микроциркуляции и основан на оценке распределения в сердечной мышце внутривенно введенного радиофармпрепарата (РФП), который включается в неповрежденные кардиомиоциты пропорционально коронарному кровотоку. Распределение РФП в миокарде зависит как от самой перфузии, так и от целостности сарколеммы и сохранности клеточного метаболизма (жизнеспособности) [53]. Однако в отличие от ПЭТ, при помощи которой можно судить о непосредственном включении меченного РФП в клеточный метаболизм, метод

перфузионной сцинтиграфии позволяет лишь косвенно судить о жизнеспособности миокарда по активности кровотока [23, 40].

Несмотря на то что совершенствование технических средств позволило улучшить пространственное разрешение томографических гамма-камер и позитронных эмиссионных томографов, пространственное разрешение этих устройств в настоящее время считают неточным, тогда как при других томографических методах, таких как МРТ и ультразвуковые методы, оно доходит до нескольких миллиметров [54]. ПЭТ в настоящее время рассматривается как «золотой стандарт» для определения жизнеспособности миокарда. Уникальность данного метода заключается в том, что это единственная методика, позволяющая напрямую оценивать метаболические процессы *in vivo* [55]. В основе ПЭТ также лежит использование РФП. Однако в отличие от традиционных методов ядерной медицины, при ПЭТ в качестве РФП используются меченные изотопами молекулы: кислород-15, углерод-11, азот-13, т. е. вещества, которые являются естественными активными метаболитами организма. Изображения ПЭТ отражают распределение РФП в исследуемом органе и позволяют оценивать процессы клеточного метаболизма, кровотока и перфузию миокарда. При этом техника томографии дает возможность получать срезы в различных плоскостях.

Описанные преимущества ПЭТ в диагностике жизнеспособного миокарда достижимы только при сочетании двух исследований – метаболического (ПЭТ с 18-фтордезоксиглюкозой) и перфузионного (ПЭТ с рубидием-82, аммонием-13 и др.). Сочетанная оценка перфузии миокарда и потребления глюкозы в различных сегментах миокарда позволяет выявить участки как нежизнеспособного миокарда (рубцовая ткань) – снижение перфузии и потребления глюкозы, так и жизнеспособной ткани – нормальное или повышенное потребление глюкозы в зоне сниженной перфузии [55]. Для пациентов с нормальным или умеренным ухудшением функции ЛЖ прогностическая ценность ПЭТ сходна с таковой добутаминовой стресс-ЭхоКГ (прогностическая ценность положительного результата 69–83%, отрицательного результата – 81–90%) [45].

Среди методов диагностики жизнеспособного миокарда ПЭТ обладает самой большой прогностической ценностью у пациентов с выраженной СН и низкой ФВ ЛЖ. К преимуществам ПЭТ перед другими методами оценки метаболизма миокарда следует отнести возможность коррекции ослабления фотонного излучения мягкими тканями и количественную оценку оборота меченных соединений. Благодаря высокой энергии позитронов высококачественные изображения удается получать даже у пациентов с избыточной массой тела [56].

Однако существует ряд недостатков этой методики, препятствующих ее широкому клиническому использованию. Прежде всего, это высокая стоимость, а также то, что большинство изотопов для ПЭТ являются ультракороткоживущими и, следовательно, времени на их производство и доставку мало. В связи с этим такие изотопы вырабатывают на месте проведения исследования или вблизи него.

Обсуждая возможности радионуклидных методов оценки состояния миокарда, следует отметить, что они не позволяют достоверно выделять пациентов с неблагоприятным прогнозом. В первую очередь это вызвано тем, что так и не удалось создать эмиссионный томограф с пространственным разрешением, хотя бы сравнимым с тем, что достигается при ультразвуковых, рентгеновских исследованиях и МРТ. Однако при разрешении томографа 6 мм эти методики позволяют сконцентрироваться на клинически значимых нарушениях перфузии и метаболизма. Тем не менее ОФЭКТ и ПЭТ, в отличие от методов компьютерной томографии и МРТ, позволяют исследовать миокард только посегментно, а не послойно [4]. Кроме того, используемые РФП являются маркерами перфузии обмена глюкозы и жирных кислот, поглощения ионов, т.е. неспецифических процессов, типичных как для рубцовой, так и сократительной миокардиальной ткани.

Фармакологическая стресс-ЭхоКГ

Большую роль в диагностике изменений сократительной функции миокарда у больных ИБС играют результаты ЭхоКГ [57–59]. Этот метод относительно недорогой и простой в технике проведения по сравнению с другими способами визуализации сердца. Тем не менее исследование систолической функции миокарда с помощью традиционной транссторакальной ЭхоКГ в покое не позволяет достоверно отнести сегменты с нарушенной кинетикой к жизнеспособной или рубцовой ткани. Исключение составляет улучшение сократимости жизнеспособных сегментов миокарда в постэкстрасистолическом сокращении [60].

Важной отличительной особенностью обратимой дисфункции миокарда является наличие положительного инотропного резерва, который проявляется увеличением сократимости в ответ на инотропную стимуляцию. Этот ответ является двухфазным и может служить маркером жизнеспособного миокарда с потенциальным улучшением функции после реваскуляризации [61]. Данный признак позволяет использовать стресс-ЭхоКГ для верификации жизнеспособного миокарда. Напротив, нежизнеспособный миокард (рубец или некроз) не улучшает сократимость (отрицательный инотропный резерв). Следует помнить, что положительный инотропный

резерв может быть выявлен в случае нетрансмурально-го некроза, если эти участки миокарда содержат неповрежденные кардиомиоциты, способные увеличить свою сократимость при нагрузке [34, 39, 45].

С целью выявления жизнеспособного миокарда при стресс-ЭхоКГ используются пробы с фармакологическими препаратами. Наиболее часто для верификации жизнеспособного миокарда применяется введение синтетического β_1 -адреностимулятора добутамина, который в малых дозах (5–10 мкг/кг/мин) способен повышать сократимость жизнеспособного миокарда без существенного повышения частоты сердечных сокращений. Сопоставление данных стресс-ЭхоКГ с добутамином и перфузионной сцинтиграфии с результатами, полученными после успешной реваскуляризации, свидетельствует о примерно одинаковой чувствительности стресс-ЭхоКГ (от 74 до 94%) и сцинтиграфии (от 89 до 100%). Однако специфичность радионуклидных методов ниже (40–55%), чем стресс-ЭхоКГ (77–95%). В то же время стресс-ЭхоКГ обычно недооценивает степень жизнеспособности миокарда, которая выявляется радионуклидными методами при пробе с добутамином [23, 31, 34, 39, 40, 49, 56, 61–63].

С учетом различных критериев жизнеспособности, используемых при стресс-ЭхоКГ (выявление резерва сократимости) и радионуклидных методах (оценка состояния мембран кардиомиоцитов), их можно рассматривать как взаимодополняющие методы, а в некоторых случаях целесообразно их сочетанное применение.

Магнитно-резонансная томография

Методологической особенностью современной МРТ является сочетание полной безвредности метода с высоким пространственным разрешением получаемых изображений, что принципиально отличает МРТ от радионуклидных методов [54].

В настоящее время при выполнении МРТ используют как динамические протоколы, за счет прямой синхронизации с электрокардиограммой визуализирующих процессов сокращения и расслабления миокарда, так и протоколы детальной пространственной визуализации анатомических особенностей миокарда, вплоть до дифференцировки по различным его слоям и анатомическим составляющим [64].

Благодаря используемой импульсной последовательности SSFP (steady-state free precession) получают изображения высокой контрастности, что позволяет хорошо проследить эпикардиальные и эндокардиальные контуры камер сердца, а также визуально оценить такие мелкие структуры, как створки клапанов и папиллярные мышцы [57, 58, 65, 66]. Кроме того, имеется возможность количественно и качественно описать реги-

онарную сократимость левого и правого желудочков, что позволяет получить важную информацию о массе миокарда ЛЖ, а также величине объема неповрежденной сердечной мышцы, что является важным прогностическим критерием течения ИБС, особенно если речь идет о предстоящей реваскуляризации миокарда [58, 67]. Измерения проводятся на срезах по короткой оси ЛЖ с применением метода дисков Симпсона, на основании которого максимально точно учитываются анатомические особенности камер сердца в различные фазы цикла сокращения [66].

Благодаря этим особенностям методы исследования жизнеспособности миокарда при помощи МРТ могут быть функциональными, когда результаты МРТ сопоставляются с результатами ультразвуковых исследований, и морфологическими, которые позволяют напрямую визуализировать поврежденный миокард. Последние, в свою очередь, подразделяются на неконтрастные, основанные на анализе анатомических показателей геометрии и толщины стенки ЛЖ, и контрастные.

Функциональные методы основаны на сочетании визуализации всего сердечного цикла и фармакологических проб, выявляющих резервы сократимости даже в частично поврежденном миокарде. При этом основанные на этом методе способы оценки жизнеспособности миокарда в целом повторяют хорошо изученные и разработанные ультразвуковые методы. В частности, в качестве критерия жизнеспособности миокарда используется параметр восстановления сегментарной сократимости при введении добутамина. Как и в ультразвуковой диагностике, при функциональной МРТ используется 2 режима введения добутамина. Для оценки скрытого резерва сократимости и жизнеспособности миокарда применяется дозировка 10 мкг/кг/мин, а для выявления зон ишемии миокарда – 40 мкг/кг/мин.

При анализе функциональных динамических киноизображений, полученных методом МРТ с помощью импульсной последовательности SSFP, есть возможность оценить величину, выраженность систолического утолщения каждого из 17 сегментов ЛЖ [68], и на основании полученной информации охарактеризовать кинетику каждого из них аналогично методике ЭхоКГ [59]. Кроме того, внедрение в практику сверхбыстрых импульсных последовательностей градиентного эхо-сигнала (TGE) в МР-томографах позволяет визуализировать не только нарушения сократимости миокарда, но и микроциркуляции в сердечной мышце у пациентов с ИБС [57].

Методика отсроченного контрастирования с помощью парамагнетиков позволяет получить представление о наличии зон отека, фиброза и постинфарктных рубцов в миокарде, возникших вследствие ишемии, воспа-

ления и дистрофии. Данная методика хорошо подходит для визуальной оценки локализации, распространенности необратимо поврежденного и жизнеспособного миокарда при остром ИМ и постинфарктном кардиосклерозе, а также для отслеживания динамики формирования рубца [66, 69].

Вследствие хорошего пространственного и временного разрешения МРТ сердца в настоящее время признается «золотым стандартом» в оценке глобальной сократительной функции ЛЖ, а также в отношении выявления локальных нарушений сократимости миокарда [66].

Морфологический анализ миокарда для выявления его жизнеспособности осуществляется по следующим направлениям:

- измерение толщины миокарда ЛЖ в фазу диастолы;
- оценка перфузионных изменений в миокарде;
- определение участков задержки вымывания контрастного препарата с помощью МРТ в фазу отсроченного контрастирования [4].

Произвести оценку морфологии сердца (толщины миокарда, выраженности его гипертрофии), а также выявить дилатацию камер сердца до процедуры внутривенного контрастирования с помощью МРТ возможно путем применения специальной импульсной последовательности Turbo Spin Echo (TSE) [57, 58, 65, 66].

Для увеличения точности дифференциальной диагностики жизнеспособного миокарда и постинфарктного рубца целесообразно по возможности сочетать исследование сократимости, перфузии и отсроченного контрастирования миокарда при МРТ [70].

В настоящее время не существует строго определенного алгоритма проведения МР-исследования перфузии миокарда. Ряд авторов считают, что оценивать перфузию с нагрузкой нужно именно на первом этапе процедуры, а затем – в покое. Другие специалисты придерживаются мнения, что вообще нет существенной необходимости оценивать микроциркуляцию миокарда в покое и можно полностью от этого отказаться, так как наиболее важную информацию несет именно часть исследования с нагрузкой. Тем не менее наличие диагностической информации, полученной в покое, часто играет важную роль в дифференциальной диагностике артефактов изображения и истинных субэндокардиально расположенных дефектов перфузии, возникающих при использовании SSFP-последовательности.

Проведение исследования в 2 этапа считается более информативным, так как имеется возможность сравнить полученные результаты в покое и при нагрузке [31]. Если дефекты перфузии при нагрузке все-таки формируются, то проверяется их наличие в фазе покоя с целью дифференциального диагноза между рубцом и жизнеспособным (гибернирующим) миокардом [58].

Возможности МРТ в оценке восстановления функции миокарда у больных постинфарктным кардиосклерозом

Существует мнение, что прогрессирование глобальной дилатации ЛЖ происходит в тех ситуациях, когда рубец по своей распространенности составляет больше $\frac{1}{3}$ периметра его окружности [71]. Распространение постинфарктной рубцовой ткани авторы данного исследования оценивали с помощью МРТ с отсроченным контрастированием на изображениях по короткой и длинным осям ЛЖ (в 2-, 3- и 4-камерных проекциях с включением папиллярных мышц) у 902 больных. Значения четырех измерений складывались и делились на 4, что давало среднее значение процентного содержания рубца. При этом исследователям удалось классифицировать постинфарктные рубцы в 4 группы, в зависимости от объема вовлеченной окружности ЛЖ и сократительной способности миокарда: нормальные или субнормальные показатели сократительной функции сердца отмечались при величине рубца менее 10% миокарда ЛЖ; умеренное увеличение объемных показателей и умеренное снижение ФВ ЛЖ – при протяженности постинфарктного рубца от 10 до 35%; значительное увеличение объемных показателей и значительное снижение ФВ ЛЖ – при протяженности рубцовой ткани от 35 до 50% окружности ЛЖ; ФВ ЛЖ ниже 25%, признаки СН IV функционального класса при размерах постинфарктных рубцовых изменений более 50% от периметра окружности ЛЖ.

Авторы также отметили, что при величине постинфарктного рубца более 30% от периметра ЛЖ наступает необратимая дилатация его полости независимо от качества оказываемой медицинской помощи [71]. При этом истонченные области миокарда, которые характеризовались при МРТ сердца контрастированием менее 50%, продемонстрировали значительное обратное ремоделирование и улучшение сократительной функции после реваскуляризации. Данные результаты в дальнейшем показали важность отсроченного контрастирования для прогноза функционального восстановления даже при значительном истончении стенки [72].

Выявление потенциала возможного улучшения сократимости в зоне дисфункционального миокарда после реваскуляризации становится возможным благодаря стресс-МРТ [57, 58], которая с большей достоверностью позволяет определить вероятность функционального восстановления и резерва сократимости [58] по сравнению с подобной методикой при ЭхоКГ [59].

В мета-анализе J. Romero и соавт. (2012) указывается на высокую специфичность и прогностическую ценность положительного результата стресс-МРТ с добутамином для оценки сократительного резерва миокарда. Именно этот метод позволяет определить, насколько велики шан-

сы восстановления функции ЛЖ после реваскуляризации. При получении положительных результатов МРТ сердца с нагрузочной низкодозовой пробой добутамином у больных с субэндокардиальным постинфарктным кардиосклерозом отмечается прирост ФВ ЛЖ через 6 мес после реваскуляризации миокарда на 14,4% против 2,5% у пациентов с отрицательным нагрузочным тестом [73].

С помощью МРТ с отсроченным контрастированием было показано, что у больных ИБС, перенесших ИМ, восстановление локальной сократительной функции после реваскуляризации происходит в том случае, если в месте повреждения толщина ишемизированного миокарда составляет не более 45% от толщины миокарда в целом. При этом следует учитывать, что если индекс трансмуральности больше 55–60%, восстановление сократимости даже в условиях идеально выполненной реваскуляризации миокарда весьма маловероятно [74, 75].

Кроме того, имеются сведения о том, что если масса неповрежденного миокарда ЛЖ превышает 115 г, прогноз выживаемости достоверно лучше, тогда как при меньшей его массе, а также толщине жизнеспособного миокарда 7 мм вероятность смерти в течение первого года после операции значительно возрастает [70].

Интересными представляются сведения о том, что удачно выполненная реваскуляризация миокарда при дооперационной величине индекса трансмуральности менее 0,42–0,45 способствует достоверному снижению данного индекса в послеоперационном периоде, тогда как при больших дооперационных значениях индекса трансмуральности его снижения в послеоперационном периоде не отмечается [75].

Эффективность реваскуляризации миокарда у таких больных до сих пор не имеет однозначной оценки, что подтверждает необходимость новых исследований с применением самых современных диагностических методик, усиливающих пользу реваскуляризации, с обязательной предварительной оценкой жизнеспособности миокарда для определения ее влияния на результат реваскуляризации. В связи с этим выявление и оценка дисфункционального, но жизнеспособного миокарда являются основой диагностического процесса у больных с различными формами ИБС. Именно этот фактор позволяет обоснованно отбирать больных на реваскуляризацию и прогнозировать улучшение течения заболевания и качества жизни, уменьшение симптомов СН.

В настоящее время существует несколько методов, позволяющих выявить инотропный резерв, сохранность перфузии и микроциркуляторного русла, целостность клеточных мембран либо метаболических признаков жизнеспособности. Эти методы различаются не только по своей информативности, но и по безопасности, а также по стоимости и, следовательно, по доступности.

МРТ в качестве метода визуализации ишемии миокарда и определения его жизнеспособности стала применяться относительно недавно, поэтому доказательная база в сравнении с другими методами недостаточно велика [76]. В крупном клиническом исследовании SE-MARC, в котором сравнивали показатели стресс-перфузии 752 пациентов с клинической картиной стенокардии и наличием минимум одного фактора риска развития ИБС, показано, что чувствительность МРТ по сравнению с ОФЭКТ выше, при этом специфичность методов достоверно не различалась [77].

Другие исследователи провели ретроспективный анализ 78 пациентов с ангиографически доказанным трехсосудистым поражением коронарного русла. Всем пациентам были проведены стресс-перфузия МРТ и ОФЭКТ с разницей во времени не более 4 нед. В итоге было показано, что стресс-перфузия, по данным МРТ, имеет большее прогностическое значение, в отличие от ОФЭКТ, в верификации ишемии миокарда у пациентов с ИБС и трехсосудистым поражением коронарного русла. Чувствительность МРТ сердца составила 86,5%, тогда как чувствительность ОФЭКТ всего лишь 66,5% ($p < 0,0001$) [78].

Среди представленных в статье методов определения жизнеспособности миокарда МРТ сердца можно отнести к универсальным, когда одно исследование позволяет получить полную информацию об объеме и анатомическом расположении поврежденной ткани миокарда, степени биомеханических нарушений сердечной мышцы и состояния коронарного артериального русла.

Включение МРТ в алгоритм отбора пациентов для выполнения реваскуляризации миокарда с позиции прогноза восстановления функции миокарда становится актуальной задачей кардиологии в последние несколько лет. Однако окончательно определить место МРТ сердца в алгоритме принятия решения о реваскуляризации и выборе ее метода, а также о чувствительности и специфичности метода в определении жизнеспособности миокарда и его влиянии на прогноз в настоящее время не представляется возможным, в связи с тем, что в отношении данного метода отсутствует весомая доказательная база.

В связи с изложенным, существует потребность в проведении новых исследований в этой области, что позволит разработать оптимальные лечебно-диагностические алгоритмы у больных с дисфункциональным миокардом.

Information about the author:

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Department of Internal Medicine № 2

Rustamova Yasmin K. – MD, PhD.

E-mail: yasmin.rst@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Barbarash L.S., Kovalenko O.V., Heraskov V.Ju. New organizational approaches to the provision of medical care in acute coronary syndrome. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika* 2011;10(5):43–7. Russian (Барбараш Л.С., Коваленко О.В., Херасков В.Ю. Новые организационные подходы оказания медицинской помощи при остром коронарном синдроме. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011;10(5):43–47).
2. Dedov S.V., Mazaev V.P., Rjazanova S.V. et al. The study of the quality of life in the interventional and conservative treatment of patients with stable angina at distant observation times. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika* 2014;13(5):31–35. Russian (Дедов С.В., Мазаев В.П., Рязанова С.В. и др. Исследование качества жизни при интервенционном и консервативном лечении больных с стабильной стенокардией на отдаленных сроках наблюдения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2014;13(5):31–35).
3. Madzhitov N.H., Alimov D.A., Kenzhaev M.L. Effect of stenting of the coronary arteries on the stunned myocardium in acute coronary syndrome with ST segment elevation. *Mezhdunarodnyj zhurnal intervencionnoj kardioangiologii* 2010;20:19–22. Russian (Маджитов Н.Х., Алимов Д.А., Кенжаев М.Л. Влияние стентирования коронарных артерий на оглушенный миокард при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии* 2010;20:19–22).
4. Camici P.G., Kumak S.P., Rimoldi O.E. Stunning, Hibernating and Assessment of Myocardial Viability. *Circulation* 2008;117:103–114.
5. Rosamond W., Flegal K., Friday G. et al. Heart disease and stroke statistics – 2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007;115(15):e69–e171.
6. Morbidity of the adult population of Russia. *Statisticheskij sbornik*. М.: МЗ РФ, 2015, 186s. Russian (Заболеемость взрослого населения России. *Статистический сборник*. М.: МЗ РФ, 2015, 186с).
7. Bokerija L.A., Alekjan B.G. Endovascular diagnosis and treatment of heart and vascular diseases in the Russian Federation - 2014. М.: izd-vo NCSSH im. A.N. Bakuleva RAMN, 2015. – 206 s. Russian (Бокерия Л.А., Алекаян Б.Г. Рентгеноэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации – 2014 г. М.: изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2015. – 206с).
8. Rzayeva A.J., Agayeva K.F., Mamedbeyli A.K. Comparative valuation of the epidemiological characteristics and survival after myocardial infarction and stroke in railroad Azerbaijan. *J Health Scie* 2013;3(10):745–754.
9. Azizov V.A., Hatamzade Je.M. Modern characteristics of the overall mortality and mortality due to diseases of the circulatory system in the Republic of Azerbaijan. *Terapevticheskij arhiv* 2016;3:52–55. Russian (Азизов В.А., Хагамзаде Э.М. Современная характеристика общей смертности и смертности вследствие болезней системы кровообращения в Азербайджанской Республике. *Терапевтический архив* 2016;3:52–55).

10. Bojcov S.A., Samorodskaja I.V., Treťjakov V.V. Gradient mortality rate of the population aged 40-59 years in the subjects of the Russian Federation. *Vestnik rossijskoj akademii medicinskih nauk* 2014;69(7-8):106-111. Russian (Бойцов С.А., Самородская И.В., Третьяков В.В. Градиент смертности населения в возрасте 40-59 лет в субъектах Российской Федерации. *Вестник Российской Академии медицинских наук* 2014;69(7-8):106-111).
11. Oganov R.G., Koncevaĵa A.V., Kalinina A.M. Economic damage from cardiovascular diseases in the Russian Federation. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika* 2011;4:4-9. Russian (Оганов Р.Г., Концевая А.В., Калинина А.М. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011;4:4-9).
12. Chazova I.E., Oshhepkova E.V. Fighting cardiovascular diseases: problems and solutions at the present stage. *Vestnik Roszdravnadzora* 2015;4:7-18. Russian (Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями: проблемы и пути решения на современном этапе. *Вестник Росздравнадзора* 2015;4:7-18).
13. Oshhepkova E.V., Efremova Ju.E., Karpov Ju.A. Morbidity and mortality from myocardial infarction in the Russian Federation in 2000-2011. *Terapevtičeskij arhiv* 2013;4:4-10. Russian (Ощепкова Е.В., Ефремова Ю.Е., Карпов Ю.А. Заболеваемость и смертность от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2000-2011 гг. *Терапевтический архив* 2013;4:4-10).
14. Fisenko V.S., Rogino N.I., Korochkin A.V. Implementation of the main targets for reducing mortality from diseases of the circulatory system in the subjects of the Russian Federation (based on the results of control and surveillance activities of Roszdravnadzor). *Vestnik Roszdravnadzora* 2015;4:26-32. Russian (Фисенко В.С., Рогино Н.И., Корочкин А.В. Выполнение основных целевых показателей по снижению смертности от болезней системы кровообращения в субъектах Российской Федерации (по результатам контрольно-надзорных мероприятий Росздравнадзора). *Вестник Росздравнадзора* 2015;4:26-32).
15. Fox K.A., Anderson F.A., Goodman S.G. et al. Time course of events in acute coronary syndromes: implications for clinical practice from the GRACE registry. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5:580-589.
16. Jernberg T., Hasvold P., Henriksson M. et al. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J* 2015;36(19):1163-1170.
17. Kuznecov D.V., Hohlnunov S.M., Silagin A.P. et al. Ischemic heart disease complicated by heart failure: the possibility of surgical treatment. *Kardiologija* 2013;53(5):55-60. Russian (Кузнецов Д.В., Хохлунов С.М., Силагин А.П. и др. Ишемическая болезнь сердца, осложненная сердечной недостаточностью: возможность хирургического лечения. *Кардиология* 2013;53(5):55-60).
18. Gatzoulis K.A., Tsiachris D., Arsenos P. et al. Post myocardial infarction risk stratification for sudden cardiac death in patients with preserved ejection fraction: PRESERVE-EF study design. *Hellenic J Cardiol* 2014;55(5):361-368.
19. Belenkov Ju.N., Mareev V.Ju., Ageev F.T. Epidemiological researches of heart failure: condition of a question. *Serdechnaja nedostatočnost' 2002*;3(2):57-58. Russian (Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эпидемиологические исследования сердечной недостаточности: состояние вопроса. *Сердечная недостаточность* 2002;3(2):57-58).
20. Bershtejn L.P., Novikov V.I., Vishnevskij A.Ju. Forecasting of postinfarction remodeling of the left ventricle. *Kardiologija* 2011;51(3):17-23. Russian (Берштейн Л.П., Новиков В.И., Вишневецкий А.Ю. Прогнозирование постинфарктного ремоделирования левого желудочка. *Кардиология* 2011;51(3):17-23).
21. Mamatkulov N.A., Aljavi A.L., Kenzhaev M.L. et al. Remodeling of the left ventricle at patients with reversible ischemic dysfunction before and after a myocardium revascularization. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika* 2011;10(6):28-32. Russian (Маматкулов Н.А., Аляви А.А., Кенжаев М.Л. и др. Ремоделирование левого желудочка у больных с обратимой ишемической дисфункцией до и после реваскуляризации миокарда. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011;10(6):28-32).
22. Chumakova G.A., Peshkova N.S., Veselkovskaja N.G., Kozarenko A.A. Prevention of postinfarction remodeling of the left ventricle at late restoration of a coronary blood flow. *Kardiologija i serdechno-sosudistaja hirurgija* 2011;4(5):18-23. Russian (Чумакова Г.А., Пешкова Н.С., Веселковская Н.Г., Козаренко А.А. Профилактика постинфарктного ремоделирования левого желудочка при позднем восстановлении коронарного кровотока. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия* 2011;4(5):18-23).
23. Wax J.J., Schinkel A.L., Boersma E. et al. Early versus delayed revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy and substantial viability: impact on outcome. *Circulation* 2003;108(suppl):II-39-II-42.
24. Małek L.A., Silva J.C., Bellenger N.G. et al. Late percutaneous coronary intervention for an occluded infarct-related artery in patients with preserved infarct zone viability: a pooled analysis of cardiovascular magnetic resonance studies. *Cardiol J* 2013;20(5):552-559.
25. Makoeva M.H., Semitko S.P., Avtandilov A.G. Influence of endovascular intervention on intracardial haemo dynamics and remodeling of the left ventricle at a sharp myocardial infarction in comparison with thrombolytic therapy. *Rossijskij kardiologičeskij žurnal* 2012;5(97):25-29. Russian (Макоева М.Х., Семитко С.П., Автандилов А.Г. Влияние эндоваскулярного вмешательства на внутрисердечную гемодинамику и ремоделирование левого желудочка при остром инфаркте миокарда в сравнении с тромболитической терапией. *Российский кардиологический журнал* 2012;5(97):25-29).
26. Erlih A.D., Mackeplishvili S.T., Gracianskij N.A., Buziashvili Ju.I. First Moscow register of acute coronary syndrome: the characteristic of patients, treatment and outcomes during stay in a hospital. *Kardiologija* 2013;53(12):4-13. Russian (Эрлих А.Д., Мацкеплишвили С.Т., Грацианский Н.А., Бузиашвили Ю.И. Первый московский регистр острого коронарного синдрома: характеристика больных, лечение и исходы за время пребывания в стационаре. *Кардиология* 2013;53(12):4-13).
27. Fujii K., Masuyama T., Rinsho N. Concept, definition, and pathophysiology of the stunned and hibernating myocardium. *Japanese* 2011;69(7):138-141.
28. Holley C.T., Long E.K., Lindsey M.E. et al. Recovery of hibernating myocardium: what is the role of surgical revascularization? *J Card Surg* 2015;30(2):224-2.
29. Agmadova Z.M., Kallaeva A.N. Features of progressing of remodeling of a myocardium at patients with various forms of unstable angina. *Kardiologija* 2014;54(7):9-16. Russian (Агмадова З.М., Каллаева А.Н. Особенности прогрессирования ремоделирования миокарда у больных различными формами нестабильной стенокардии. *Кардиология* 2014;54(7):9-16).
30. Choi J.H., Chang S.A., Choi J.O. Frequency of Myocardial Infarction and Its Relationship to Angiographic Collateral Flow in Territories Supplied by Chronically Occluded Coronary Arteries. *Circulation* 2013;127:703-709.
31. Nagel E., Schuster A. Shortening without contraction: new insights into hibernating myocardium. *J Am Coll Cardiol Img* 2010;3:731-733.
32. Patrikeev A.V., Rudman V.Ja., Maksimkin D.A. et al. Viable myocardium as criterion of successful endovascular treatment of patients with a postinfarction cardiosclerosis. *Kardiologija i serdechno-sosudistaja hirurgija* 2015;8(1):12-16. Russian (Патрикеев А.В., Рудман В.Я., Максимкин Д.А. и др. Жизнеспособный миокард как критерий успешного эндоваскулярного лечения больных с постинфарктным кардиосклерозом. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия* 2015;8(1):12-16).
33. Pujadas S., Martin V., Rosselló X. et al. Improvement of myocardial function and perfusion after successful percutaneous revascularization in patients with chronic total coronary occlusion. *Int J Cardiol* 2013;169(2):147-52.

34. Alehin M.N., Bozh'ev A.M., Morozova Ju.A. et al. Stress echocardiography with dobutaminy in diagnostics of viability at patients with a myocardium revascularization. *Kardiologija* 2000;12:44–49. Russian (Алехин М.Н., Божьев А.М., Морозова Ю.А. и др. Стресс-эхокардиография с добутамином в диагностике жизнеспособности у больных с ревазуляризацией миокарда. *Кардиология* 2000;12:44–49).
35. Page B.J., Banas M.D., Suzuki G. et al. Revascularization of chronic hibernating myocardium stimulates myocyte proliferation and partially reverses chronic adaptations to ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(7):684–697.
36. Vanoverschelde J.L., Wijns W., Depre C. et al. Mechanisms of chronic regional posts ischemic dysfunction in humans. New insights from the study of non-infarcted collateral-dependent myocardium. *Circulation* 1993;87:1513–1523.
37. Dispersyn G.D., Borgers M., Flameng W. Apoptosis in chronic hibernating myocardium: sleeping to death? *Cardiovasc. Res* 2000;45:696–703.
38. Sutton M., Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Pathophysiology and therapy. Circulation* 2000;101:2981–2987.
39. Saidova M.A., Belenkov Ju.N., Akchurin R.S. The diagnostic value and predictive opportunities dobutamin stress echocardiography and a perfuzion scintigraphy of a myocardium in identification of a viable myocardium at patients with coronary heart disease with the expressed dysfunction of the left ventricle and selection of patients on a surgical revascularization. *Kardiologija* 1999;8:4–12. Russian (Саидова М.А., Беленков Ю.Н., Акчурин Р.С. Диагностическая ценность и прогностические возможности добутаминовой стресс-эхокардиографии и перфузионной скинтиграфии миокарда в выявлении жизнеспособного миокарда у больных ишемической болезнью сердца с выраженной дисфункцией левого желудочка и отборе пациентов на хирургическую ревазуляризацию. *Кардиология* 1999;8:4–12).
40. Vorozhцова I.N., Buhovec I.L., Bezljak V.V. et al. Comparison of results a stress echocardiography and scintigraphy of a myocardium with 99m-tekhnetriyl and test with sublingual intake of nitroglycerine in assessment of viability of a myocardium at patients with a postinfarction cardiosclerosis. *Patologija krovoobrashhenija i kardiokirurgija* 2001;3:15–20. Russian (Ворожцова И.Н., Буховец И.А., Безьяк В.В. и др. Сопоставление результатов стресс-эхокардиографии и скинтиграфии миокарда с 99m-технетрилом и пробе с сублингвальным приемом нитроглицерина в оценке жизнеспособности миокарда у больных с постинфарктным кардиосклерозом. *Патология кровообращения и кардиохирургия* 2001;3:15–20).
41. Shinkel A.F., Vax J.J., Poldermans D. et al. Hibernating myocardium: diagnosis and patient outcomes. *Curr Probl Cardiol* 2007;32:375–410.
42. Saurabh J., Scott D.F., Deborah H.K. Revascularization in heart failure in the post-STICH era. *Curr Heart Fail* 2013;10:365–372.
43. Allman K.C., Shaw L.J., Hachamovitch R., Udelson J.E. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a metaanalysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1151–1158.
44. Beanlands R.S. Nochol G., Huzsti E. et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2002–2012.
45. Pagano D., Townend J.N., Parums D.V. et al. Hibernating myocardium: morphological correlates of inotropic stimulation and glucose uptake. *Heart* 2000;84:456–461.
46. Bonow R.O., Maurer G., Lee K.R. et al. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1617–1625.
47. Velazquez E.J., Lee K.L., Jones R.H. et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364: 1607–1616.
48. Gerber B.L., Rousseau M.F., Ahn S.A. et al. Prognostic value of myocardial viability by delayed-enhanced magnetic resonance in patients with coronary artery disease and low ejection fraction: impact of revascularization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(9):825–835.
49. Ling L.H., Marvick T.H., Flores D.R. et al. Identification of therapeutic benefit from revascularization in patients with left ventricular systolic dysfunction: inducible ischemia versus hibernating myocardium. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:363–372.
50. Kwon D.H., Hachamocitch R., Popovic Z.B. et al. Survival in patients with severe ischemic cardiomyopathy undergoing revascularization versus medical therapy: association with end-systolic volume and viability. *Circulation* 2012;126:3–8.
51. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2014;35:2541–2619.
52. Nechaeva G.L., Fisun N.I., Druk I.V. et al. Comparative assessment of functional load tests in diagnosis of angina. *Serdce* 2006;7(2):91–97. Russian (Нечаева Г.И., Фисун Н.И., Друк И.В. и др. Сравнительная оценка функциональных нагрузочных проб в диагностике стенокардии. *Сердце* 2006;7(2):91–97).
53. Sajfullina G.B. Sadykov A.R., Ibatullin M.M. Role of ECG-synchronized one-photon issue computer tomography in scoping of surgical treatment of patients with the coronary heart disease with a postinfarction cardiosclerosis complicated by systolic dysfunction of the left ventricle. *Grudnaja i serdechno-sosudistaja hirurgija* 2014;1:32–40. Russian (Сайфуллина Г.Б., Садыков А.Р., Ибатуллин М.М. Роль ЭКГ-синхронизированной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в определении объема хирургического лечения больных ишемической болезнью сердца с постинфарктным кардиосклерозом, осложненной систолической дисфункцией левого желудочка. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия* 2014;1:32–40).
54. Usov V.Ju., Arhangel'skij V.A., Fedorenko E.V. Assessment of viability of the injured myocardium at cardiac patients: comparison of opportunities of a magnetic and resonant and issue tomography. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyh zabolevanij* 2014;3:124–133. Russian (Усов В.Ю., Архангельский В.А., Федоренко Е.В. Оценка жизнеспособности поврежденного миокарда у кардиохирургических больных: сравнение возможностей магнитно-резонансной и эмиссионной томографии. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний* 2014;3:124–133).
55. Bokerija L.A., Aslanidi I.P., Shurupova I.V. et al. Value of a positron and issue tomography of a myocardium with 18F-FDG for the forecast of restoration of function of the left ventricle after a revascularization. *Grudnaja i serdechno-sosudistaja hirurgija* 2009;5:26–32. Russian (Бокерия Л.А., Асланиди И.П., Шурупова И.В. и др. Значение позитронно-эмиссионной томографии миокарда с 18F-ФДГ для прогноза восстановления функции левого желудочка после ревазуляризации. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия* 2009;5:26–32).
56. Ryzhkova D.V., Kostina I.S. Magnetic resonans and positron tomography of heart in forecasting of reversibility of local function of the left ventricle at patients with chronic occlusions of coronary arteries. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal* 2014;2(106):72–78. Russian (Рыжкова Д.В., Костина И.С. Магнитно-резонансная и позитронно-эмиссионная томография сердца в прогнозировании обратимости локальной функции левого желудочка у больных с хроническими окклюзиями коронарных артерий. *Российский кардиологический журнал* 2014;2(106):72–78).
57. Telen M. *Radiology methods of diagnosis of heart diseases. M.: MEDpress-inform, 2011. – 407 s.* Russian (Телен М. Лучевые методы диагностики болезней сердца. М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 407 с).
58. Trufanov G.E., Rud' S.D., Zheleznyak S.E. *MRI in diagnosis of coronary heart disease: textbook. SPb.: JeLBI-SPb, 2012. – 63s.* Russian (Труфанов Г.Е., Рудь С.Д., Железняк С.Е. МРТ в диагностике ишемической болезни сердца: учеб. пособие. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2012. – 63с).

59. Buhovec I.L., Vorozhцова I.N., Lavrov A.G. Forecast of surgical and endovascular correction of coronary atherosclerosis. Tomsk, 2013. – 437s. Russian (Буховец И.Л., Ворожцова И.Н., Лавров А.Г. Прогноз хирургической и эндоваскулярной коррекции коронарного атеросклероза. Томск, 2013. – 437 с).
60. Tatarchenko I.P., Pozdnjakova N.V., Brill' G.E. et al. Myocardial revascularization in correction of electric instability of heart at patients with a postinfarction cardiosclerosis. *Kardiologija* 2011;51(10):21. Russian (Татарченко И.П., Позднякова Н.В., Бриль Г.Е. и др. Реваскуляризация миокарда в коррекции электрической нестабильности сердца у больных постинфарктным кардиосклерозом. *Кардиология* 2011;51(10):21).
61. Afridi I., Grayburn P.A., Panza J.A. et al. Myocardial viability during dobutamine echocardiography predicts survival in patients with coronary artery disease and severe left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:921–926.
62. Rjabova T.R., Sokolov A.A., Rjabov V.V. Opportunities a stress echocardiography at heart failure. *Serdechnaja nedostatochnost'* 2014;15(82):56–64. Russian (Рябова Т.Р., Соколов А.А., Рябов В.В. Возможности стресс-эхокардиографии при сердечной недостаточности. *Сердечная недостаточность* 2014;15(82):56–64).
63. Hickman M., Chelliah R., Burden L., Senior R. Resting myocardial blood flow, coronary flow reserve, and contractile reserve in hibernating myocardium: implications for using resting myocardial contrast echocardiography vs. dobutamine echocardiography for the detection of hibernating myocardium. *Eur J Echocardiogr* 2010;11(9):756–762.
64. Arai A.E. The cardiac magnetic resonance approach to assessing myocardial viability. *J Nucl Cardiol* 2011;18(6):1095–1102.
65. Kramer C.M., Schulz-Menger J., Bluemke D.A. et al. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols, society for cardiovascular magnetic resonance: board of trustees task force on standardized protocols. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;15(1):35.
66. Pennell D.J. Cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2010;121:692–705.
67. Kokov A.N., Masenko V.L., Semenov S.E., Barbarash O.L. CMR in assessment of postinfarction changes and her role in definition of tactics of a revascularization of a myocardium. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevanii* 2014;(3):97–102. Russian (Кокков А.Н., Масенко В.Л., Семенов С.Е., Барбараш О.Л. МРТ сердца в оценке постинфарктных изменений и ее роль в определении тактики реваскуляризации миокарда. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний* 2014;(3):97–102).
68. Calatano O., Moro G., Perotti M. et al. Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance is complementary to left ventricle ejection fraction in predicting prognosis of patients with stable coronary artery disease [Electronic resource]. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012;14:URL: <http://www.jcmronline.com/content/14/1/29>.
69. West A.M., Kramer C.M. Cardiovascular magnetic resonance imaging of myocardial infarction, viability and cardiomyopathies. *Curr Probl Cardiol* 2010;35:176–220.
70. Boguneckij A.A. Possibilities of CMR with contrast strengthening in forecasting of postoperative dynamics at patients with CHD. *Rossijskij jelektronnyj zhurnal luchevoj diagnostiki* 2012;2(прил.1):85–86. Russian (Богунецкий А.А. Возможности МРТ сердца с контрастным усилением в прогнозировании послеоперационной динамики у пациентов с ИБС. *Российский электронный журнал лучевой диагностики* 2012;2(прил.1):85–86).
71. Dor V. Post myocardial infarction left ventricular dysfunction – assessment and follow up of patients undergoing surgical ventricular restoration by the endoventricular patchplasty. *Indian Heart J* 2013;65(3):357–358.
72. Bourantas C.V., Nikitin N.P., Loh H.P. et al. Prevalence of scarred and dysfunctional myocardium in patients with heart failure of ischemic origin: A cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011;13:53.
73. Romero J., Xue X., Gonzales W. et al. CMR imaging assessing viability in patients with chronic ventricular dysfunction due to coronary artery disease: a meta-analysis of prospective trials. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5(5):494–508.
74. Bingham S.E., Hachamovitch R. Incremental prognostic significance of combined cardiac magnetic resonance imaging, adenosine stress perfusion, delayed enhancement, and left ventricular function over preimaging for the prediction of adverse events. *Circulation* 2011;123:1509–1518.
75. Shelkovnikova T.A. The visual and quantitative analysis of a picture of the contrasted low-flow MRT of a myocardium at coronary arteries bypass graft. *Medicinskaja vizualizacija* 2011;3:16–24. Russian (Шелковникова Т.А. Визуальный и количественный анализ картины контрастированной низкопольной МРТ миокарда при аортокоронарном шунтировании. *Медицинская визуализация* 2011;3:16–24).
76. Wijns W., Kolh P., Danchin N. et al. Guidelines on Myocardial Revascularization. *Eur Heart J* 2010;31:2501–55.
77. Greenwood J.P., Maredia N., Younger J.F. et al. Cardiovascular Magnetic Resonance and Single-Photon Emission Computed Tomography for Diagnosis of Coronary Heart Disease (Ce-Marc): A Prospective Trial. *Lancet* 2012;379:453–6.
78. Chung S.Y., Lee K.Y., Chun E.J. et al. Comparison of Stress Perfusion MRI and SPECT for Detection of Myocardial Ischemia in Patients With Angiographically Proven Three-Vessel Coronary Artery Disease. *Am J Roentgenol* 2010;195(2):356–62.

Поступила 12.01.18 (Received 12.01.18)

Айтбаев К. А.¹, Муркамилов И. Т.^{2,3}, Фомин В. В.⁴

¹ НИИ молекулярной биологии и медицины при Национальном центре кардиологии и терапии им. акад. М. Миррахимова, Бишкек, Кыргызстан

² Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан

³ Кыргызско-Российский Славянский университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина, Бишкек, Кыргызстан

⁴ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК: ВЛИЯНИЕ НА РИСК РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ДИСФУНКЦИЮ ПОЧЕК

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, сердечно-сосудистые заболевания, гипер- и дислипидемии, гиполипидемическая терапия, статины

Ссылка для цитирования: Айтбаев К. А., Муркамилов И. Т., Фомин В. В.

Гиполипидемическая терапия при хронической болезни почек: влияние на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и дисфункцию почек. Кардиология. 2019;59(2):79–87.

РЕЗЮМЕ

Неуклонный рост распространенности хронической болезни почек (ХБП) представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения, поскольку ХБП потенциально приводит к развитию терминальной стадии почечной недостаточности (ПН), требующей высокочувствительной заместительной терапии, и тесно связана с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), из-за которых умирает большинство пациентов. На прогрессирование дисфункции почек и развитие ССЗ значительное влияние оказывают гипер- и дислипидемии. В настоящем обзоре представлены результаты исследований по оценке влияния гиполипидемической терапии на снижение риска развития ССЗ и замедление дисфункции почек у больных ХБП на преддиализной и диализной стадиях ПН, а также у пациентов с почечным трансплантатом. Кроме того, представлены рекомендации по питанию и новые терапевтические подходы к использованию липидснижающей терапии у больных ХБП, а также перспективы применения новых гиполипидемических препаратов.

Aitbaev K. A.¹, Murkamilov I. T.^{2,3}, Fomin V. V.⁴

¹ Research Institute of Molecular Biology and Medicine at the National Center of Cardiology and Therapy Named After acad. M. Mirrakhimov, Bishkek, Kyrgyzstan

² Kyrgyz State Medical Academy named after I. K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyzstan

³ Kyrgyz Russian Slavic University named after the First President of Russia B. N. Yeltsin, Bishkek, Kyrgyzstan

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

HYPOLIPIDEMIC THERAPY AND CHRONIC KIDNEY DISEASE: EFFECTS ON CARDIOVASCULAR RISKS AND RENAL DYSFUNCTION

Keywords: chronic kidney disease; cardiovascular diseases; hyper- and dyslipidemia; hypolipidemic therapy; statins.

For citation: Aitbaev K. A., Murkamilov I. T., Fomin V. V. Hypolipidemic Therapy and Chronic Kidney Disease: Effects on Cardiovascular Risks and Renal Dysfunction. Kardiologiiia. 2019;59(2):79–87.

SUMMARY

Steady increase in the prevalence of chronic kidney disease (CKD) is a serious public health problem, since CKD potentially leads to the development of end-stage renal disease (ESRD) that requires high-cost replacement therapy and is closely associated with increased risk of developing cardiovascular diseases (CVD), which are the cause of death in most patients. Progression of renal dysfunction and development of CVD are significantly affected by hyper- and dyslipidemia. This review contains results of studies evaluating the effect of hypolipidemic therapy on reduction of cardiovascular risk and slowdown of renal dysfunction in patients with CKD at pre-dialysis and dialysis stages of renal failure, as well as in patients with kidney transplant. In addition, recommendations on nutrition and new therapeutic approaches to lipid-lowering therapy in patients with CKD, as well as prospects for the usage of new hypolipidemic drugs are also presented.

Хроническая болезнь почек (ХБП) представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения в связи с неуклонным ростом ее распространенности во всем мире [1–3]. Хотя прогрессирование дисфункции почек (ДП) потенциально приводит к развитию терминальной стадии почечной недостаточности (ТСПН), которая требует высокочувствительной заместительной терапии (в 2010 г. получали диализ около 2,6 млн человек), основная проблема заключается в том, что ХБП тесно связана с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), из-за которых умирают большинство пациентов [4–6]. Так, риск развития ССЗ у лиц с ХБП стремительно возрастает по мере прогрессирования ДП, а у лиц с ТСПН на диализе превышает соответствующий показатель в общей популяции в 40–50 раз [7].

Установлено, что на прогрессирование ДП и увеличение риска развития ССЗ помимо таких факторов, как резистентность к инсулину, высокое артериальное давление, кальцификация сосудистой стенки, хроническое воспаление, белково-энергетическое истощение, низкая физическая активность и др., значительное влияние могут оказывать гипер- и дислипидемии [8]. Однако, если в общей популяции высокие уровни общего холестерина (ХС) и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) были прямо связаны с заболеваниями коронарных артерий [9, 10], то в когорте больных ХБП такой связи не наблюдалось. Более того, первоначальные наблюдательные исследования у лиц с ХБП и особенно с ТСПН, получающих гемодиализ, продемонстрировали отсутствие связи увеличения риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) или смерти с более высокими уровнями ХС; скорее, они выявляли повышенный риск у лиц с более низкими уровнями ХС [11, 12], что противоречило холестериновой концепции патогенеза атеросклероза, выдвинутой впервые русским ученым Н. Аничковым еще в 1913 г. [13].

В связи с этим цель настоящей статьи – рассмотреть профиль липидов у лиц с ХБП, включая больных, находящихся на программном диализе, и пациентов с почечным трансплантатом, а также оценить влияние липидных нарушений на прогрессирование ДП и развитие ССО на основе анализа результатов исследований, выполненных в последние годы. Кроме того, будут представлены рекомендации по питанию и новые терапевтические подходы к использованию липидснижающей терапии у больных ХБП, а также перспективы применения потенциально новых гиполипидемических препаратов, которые могли бы повысить выживаемость и улучшить клинические исходы у пациентов с почечной недостаточностью (ПН).

Особенности липидного обмена при ХБП

Распространенность ХБП среди населения варьирует от 7 до 12,5% [14] и является независимым фактором риска (ФР) развития ССЗ, которые являются основной причиной заболеваемости и смертности пациентов с этой патологией [15]. ДП начинает влиять на развитие и прогрессирование ССЗ уже на ранних стадиях ХБП [16], что подтверждается результатами исследования PREVEND, в котором альбуминурия представляла собой независимый ФР смерти от ССЗ и смерти от всех причин [17]. Однако патофизиологические механизмы этой связи до конца не понятны и поэтому уместно отметить, что помимо липидных нарушений, артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета, с риском развития ССЗ связаны многие другие факторы (воспаление, уремические токсины, окислительный стресс, снижение уровня оксида азота и измененный дисбаланс кальция и фосфора) [18].

Для пациентов с ХБП обычно характерны высокие уровни триглицеридов и низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛВП), а также нормальный или слегка сниженный уровень ХС ЛНП [19, 20]. Поэтому ХС ЛНП не является надежным прогностическим фактором ССЗ у пациентов с прогрессирующей ХБП. Более того, при ТСПН не высокие, а низкие уровни ХС ассоциированы с повышенным риском смерти, что, вероятно, является следствием хронического воспаления и недоедания, которые приводят к кажущимся парадоксальным противоречиям по отношению к сложившейся ассоциации более высоких уровней липидов со смертностью среди населения в целом [21]. Липидные и аполипидные профили, характеризующие ПН на додиализной стадии, остаются, по существу, неизменными в период длительного диализа с некоторыми качественными и количественными изменениями.

В частности, при оценке нарушений в распределении субфракций ЛНП было выявлено преобладание мелких и плотных, более атерогенных, чем крупные, частиц ЛНП, что в значительной степени способствовало развитию атеросклеротического сосудистого заболевания. Эти структурные модификации были связаны также с низким содержанием триглицеридов в ЛНП вследствие действия липопротеиновой липазы (ЛПЛ) и печеночной липазы [22, 23].

Что касается высоких уровней триглицеридов, то они могут быть объяснены значительным увеличением содержания в плазме аполипидного С-III, который является мощным ингибитором ЛПЛ [24]. ЛПЛ, которая расположена в эндотелии капилляров, ответственна за гидролиз триглицеридов и фосфолипидов липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП) и хиломикрон, что приводит к их отложению в артериальных сосудах [25, 26]. Развитию атеросклероза и ССЗ у пациентов с ХБП способствуют также высокие уровни в плазме липопротеина Lp(a), содер-

жание которого зависит от скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и увеличивается уже на ранних стадиях ПН [27].

Более того, стимуляция НМГ-СоА-редуктазы и повышение ацетилкоферментацетилтрансферазы (АСАТ)-2 способствуют накоплению эстерифицированного ХС и продукции липопротеинов, содержащих апо-В, а именно ЛНП и ЛОНП [28].

ХБП ассоциируется с пониженной активностью лецитинхолестеринацилтрансферазы (ЛХАТ) – фермента, связанного с ЛВП и ответственного за превращение ХС в его эстерифицированную форму, что делает возможным удаление ХС через печень. Дисфункция ЛХАТ вызывает морфологические изменения в ЛВП, которые приобретают сферическую, а не дисковидную форму, с последующим изменением их катаболизма [29, 30]. Кроме того, развитие дислипидемии может быть вызвано снижением активности печеночной липазы и ЛПЛ в результате вторичного гиперпаратиреоза, обычного осложнения, наблюдаемого при ХБП [31], поскольку имеются сообщения, что после паратиреоидэктомии происходило значительное снижение уровня триглицеридов плазмы [32].

Статины и риск развития ССО у пациентов с ХБП

В то время как в исследованиях по профилактике ишемической болезни сердца четко продемонстрированы положительные эффекты статинов на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, противоречивые данные были получены при оценке их пользы в популяции больных ХБП [33]. Тем не менее недавние исследования показали положительные результаты также у пациентов с ХБП, независимо от исходных уровней ХС. В частности, в исследованиях HPS (Heart Protection Study) [34] и ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trials) [35] продемонстрировано снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с ХБП, получавших симвастатин. Схожие данные получены и по результатам проекта PPP (Pravastatin Pooling Project), где правастатин значительно снижал у пациентов с ХБП частоту развития ССО, включая инфаркт миокарда (ИМ), реваскуляризацию коронарных артерий и коронарную смерть [36]. Исследование Treating to New Targets (TNT), в котором сравнивалась терапевтическая эффективность двух доз аторвастатина (10 и 80 мг) в снижении относительного риска развития ССО у пациентов с ХБП, показало лучшие результаты для более высокой дозы препарата [37]. Подобные выводы были получены также в исследовании ALLIANCE (Aggressive Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Events), в котором аторвастатин снижал относительный риск развития ССО на 28% у пациентов с ХБП и на 11% – у пациентов без признаков ПН [38]. Положительные результаты были

получены и при применении розувастатина. Так, в исследовании JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention-an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) пациенты с ХБП, получавшие розувастатин, демонстрировали снижение частоты развития ИМ, ишемического инсульта и сердечно-сосудистой смертности на 45% по сравнению с плацебо [39].

Терапевтическая эффективность статинов в отношении снижения риска развития ССЗ была убедительно продемонстрирована и у пациентов, перенесших трансплантацию почек. В частности, исследование ALERT (Assessment of LEscol in Renal Transplant), в котором оценивалось влияние флувастатина на риск развития ССЗ, показало лучшие результаты в группе вмешательства по сравнению с группой плацебо, хотя и не влияло на выживаемость почечного трансплантата и смертность от всех причин [40, 41]. В целом эти данные показывают, что терапия статинами положительно влияет на пациентов с ХБП, но только на додиализной стадии заболевания. У больных ХБП, находящихся на программном диализе, таких положительных эффектов не наблюдалось. Так, исследование 4D (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie) не только не выявило различий по частоте первичных конечных точек (коронарная смерть, инсульт или нефатальный ИМ) между лечеными и нелечеными группами пациентов, но даже продемонстрировало двукратное увеличение случаев фатального инсульта в группе аторвастатина [42]. Аналогичные результаты были получены также в исследовании AURORA – рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с включением более 2000 диализных пациентов, получавших розувастатин [43].

Для этих отрицательных результатов могут быть предложены различные объяснения. Во-первых, многие ССО у пациентов на диализе могли быть обусловлены аритмией или неишемической кардиомиопатией и не иметь связи с атеросклерозом. Во-вторых, у этих пациентов атеросклероз, по-видимому, был выражен поздними стадиями развития, когда медикаментозная терапия не дает ощутимого терапевтического эффекта [44].

В противоположность этим двум клиническим исследованиям, которые не показали связи между изменениями уровня липидов в крови и частотой развития ССО, исследование SHARP неожиданно завершилось успехом. В данном проспективном исследовании (период наблюдения составил 4,9 года) с использованием статинов у более 3000 диализных пациентов, рандомизированных в группу приема симвастатина в дозе 20 мг/сут, в группу приема симвастатина в дозе 20 мг/сут в сочетании с эзетимибом и группу плацебо, наибольшее снижение уровня ХС ЛНП (на 55%) и частоты развития ССО (на 17%) отмечено в группе пациентов, получавших симвастатин в сочетании с эзетимибом [45].

Влияние липидов и статиновой терапии на дисфункцию почек

Если исследования *in vitro* и у животных однозначно свидетельствуют о важной роли липидных изменений в инициации и прогрессировании ХБП, то не все исследования у человека показали однородные результаты в отношении связи между аномальным метаболизмом липидов и прогрессированием заболевания почек.

Экспериментальные исследования

Исследованиями на животных установлено, что нарушения в липидном обмене ассоциированы с повреждением клубочков и канальцев, а гиполипидемическая терапия статинами положительно влияет на этот процесс [46]. Патологические механизмы этой ассоциации не полностью понятны, а основное гипотетическое объяснение связывает ее с ингибированием мевалоната, хорошо известного стимулятора клеточной репликации и гломерулярной пролиферации.

В. L. Kasiske и соавт. оценивали эффекты ловастатина у тучных крыс с очаговым гломерулосклерозом [47]. Они обнаружили снижение экскреции альбумина с мочой и уменьшение выраженности клубочкового склероза в группе ловастатина по сравнению с аналогичными показателями в группе плацебо. В другом исследовании потенциальные положительные эффекты статиновой терапии при гломерулярном заболевании оценивались на экспериментальной модели острого мезангиального пролиферативного гломерулонефрита, индуцированного антитимоцитарными антителами [48]. Установлено, что статины подавляют пролиферацию 70% клубочковых клеток и снижают экспрессию альфа-гладкомышечного актина – маркера активации мезангиальных клеток. Кроме того, симвастатин ингибировал также рекрутирование моноцитов/макрофагов в почечные клубочки [49].

Исследования у человека

Был проведен ряд клинических исследований для оценки роли липидов в прогрессировании ХБП, в которых получены как положительные, так и отрицательные результаты.

Так, М. Mänttari и соавт. сообщили о независимой ассоциации между высокими уровнями ХС ЛНП и снижением функции почек у 2702 пациентов с дислипидемией [50]. Они также установили, что повышенное отношение ЛНП/ЛВП (>4,4) способствует более быстрой потере функции почек. Однако относительно короткий период наблюдения (5 лет) и исключительное использование креатинина в качестве маркера функции почек являются основными недостатками этого исследования. Аналогичные выводы были сделаны Р. Muntner и соавт. при оценке более 2000 субъектов [51]. В част-

ности, высокий уровень триглицеридов и низкий уровень ХС ЛВП были независимыми ФР развития ДП. И наоборот, уровни ХС и ХС ЛНП не были прогностическими факторами для увеличения риска повреждения почек, хотя короткий период наблюдения (2,9 года) также ограничивает использование результатов данного исследования. В другом исследовании (период наблюдения 14 лет) E. S. Schaeffner и соавт. продемонстрировали значительную связь между аномальными параметрами ХС, такими как низкий уровень ХС ЛВП, и развитием ДП [52]. Благоприятное влияние терапии аторвастатином на протеинурию и прогрессирование заболевания почек у пациентов с ХБП продемонстрировано и в другом проспективном контролируемом открытом исследовании (период наблюдения 1 год) [53]. Через год экскреция белка мочи и скорость прогрессирования заболевания почек снизились у пациентов, получавших аторвастатин в сочетании с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) или антагонистами АТ₁-рецепторов ангиотензина.

Однако во многих других исследованиях результаты оказались отрицательными. Так, исследование SHARP, в котором продемонстрировано позитивное влияние симвастатина + эзетимиба на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с ХБП, не подтвердило эффективность этих статинов в замедлении прогрессирования ПН [54]. Не удалось установить прогностическую роль липидов и липопротеинов плазмы также в исследовании CRIC с участием более 2000 пациентов с ХБП [55]. Схожие заключения были сделаны и по результатам многочисленных мета-анализов. В частности, A. Sanguankee и соавт. пришли к выводу, что только высокоинтенсивная терапия статинами может улучшить низкие показатели СКФ, тогда как умеренная и низкоинтенсивная стратегии терапии не достигают поставленных целей. Кроме того, этот анализ показал, что статины не снижают протеинурию у пациентов с ХБП [56]. Отрицательные результаты продемонстрировал еще один недавний мета-анализ, включивший 57 исследований с участием в общей сложности 143 888 участников, в котором статины также не снижали риск развития ПН, а уменьшали лишь протеинурию [57].

На основе анализа приведенных исследований можно сделать вывод, что в то время как гиполипидемические препараты следует рекомендовать для предотвращения и снижения частоты развития атеросклеротических заболеваний у пациентов с ХБП, не существует убедительных доказательств для того, чтобы рассматривать их использование с целью замедления прогрессирования заболевания почек. Более того, большинство из этих исследований представляют собой ретроспективные анализы, которые не были специально предназначены для оценки нефропротективной эффективности терапии статинами.

Пищевые аспекты нарушений обмена липидов при ХБП

Руководства по лечению ХБП часто включают рекомендации по питанию для снижения потребления белка и регулирования расстройств электролитного обмена. Однако мало внимания уделяется потреблению липидов, вероятно, из-за противоречивых данных об их роли в прогрессировании ХБП. Тем не менее учитывая, что дислипидемия представляет собой независимый ФР развития ССЗ, потребление жира следует контролировать с количественной и качественной точек зрения [58].

Долгосрочный эффект обезжиренных, средиземноморских или низкоуглеводных диет был исследован у пациентов с ХБП в сочетании с сахарным диабетом или без него на основе оценки экскреции альбумина в моче и СКФ. Значительное улучшение функции почек было достигнуто при всех диетических режимах, независимо от искажающих факторов, таких как использование ингибиторов АПФ или снижение массы тела [59].

Кроме того, была оценена связь между ХБП и потреблением макронутриентов, включая общие, животные и растительные белки, углеводы, простой сахар, фруктозу, общий жир, насыщенные жирные кислоты, полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) и мононенасыщенные жирные кислоты, а также омега-3 и омега-6 жирные кислоты.

После корректировки уровня триглицеридов и ХС в сыворотке крови, индекса массы тела и АГ риск развития ХБП снижался в самом высоком квартиле по сравнению с самым низким квадрилом растительных белков, ПНЖК и омега-6-ненасыщенных жирных кислот, тогда как животные белки скорее являлись ФР развития ХБП у взрослых [60].

У пациентов с почечным трансплантатом низколипидная и низкокалорийная диета предотвращала гиперфильтрацию, редуцировала уровень липидов и частоту ожирения, способствуя снижению распро-

страненности метаболического синдрома [61]. Эти данные продемонстрировали важность диетического режима питания, включая количество и качество жиров у пациентов с ХБП.

Подходы к проведению гиполипидемической терапии у пациентов с ХБП

В то время как в общей популяции высокие уровни общего ХС и ХС ЛНП тесно связаны с увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, их полезность в качестве маркера у пациентов с ХБП остается неясной. И действительно, у больных ХБП с низкой СКФ связь между более высоким уровнем ХС ЛНП и риском развития ИМ оказалась очень слабой [5]. Кроме того, пациенты на гемодиализе характеризовались низкими уровнями ХС ЛНП и одновременно высоким риском развития ССЗ, что, по-видимому, объясняется влиянием нескольких независимых и прогностических факторов, таких как хроническое воспаление, недоедание или кальцификация сосудов [62, 63].

Первоначально целью гиполипидемической терапии в общей популяции было достижение целевого уровня ХС ЛНП и снижение риска развития ССЗ [64]. При этом, чтобы получить наибольшую пользу от лечения, применялась, несмотря на повышенный риск побочных эффектов, наивысшая допустимая доза препаратов. В 2013 г. новое руководство изменило этот терапевтический подход [65]. Это было особенно актуально для пациентов с ХБП с несколькими сопутствующими заболеваниями, которые по этим причинам подвергались множественной терапии. В частности, теперь рекомендуется более низкая дозировка статинов для лиц с ХБП и СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² или диализных пациентов, без необходимости достижения конкретного целевого уровня ХС ЛНП. Эта стратегия основана исключительно на первоначальной оценке профиля липидов, чтобы исключить

Таблица 1. Рекомендации KDIGO по гиполипидемической терапии у больных ХБП

№ п/п	Категории пациентов с ХБП	Содержание рекомендаций
1	Пациенты с ХБП старше 50 лет и СКФ <60 мл/мин/1,73 ²	Рекомендуется терапия с использованием статинов или комбинация статины + эзетимиб
2	Пациенты с ХБП старше 50 лет и СКФ ≥60 мл/мин/1,73 ²	Рекомендуется только терапия статинами
3	Пациенты с ХБП моложе 50 лет	Монотерапия статинами показана только у больных ХБП с высоким риском развития ССО (сахарный диабет, ССЗ или 10-летний риск >10%)
4	Пациенты с ХБП на программном диализе	Не следует назначать de novo статины или статины + эзетимиб, поскольку отсутствует их положительное влияние на риск развития ССО, тогда как терапию статинами или статины + эзетимиб следует продолжить у тех, кто уже ее получает
5	Пациенты с почечным трансплантатом	Рекомендуется применение статинов вследствие высокого риска возникновения ССЗ. Гипертриглицеридемии необходимо первоначально корригировать с помощью изменения образа жизни, добавляя фибраты лишь при уровне триглицеридов >1000 мг/дл из-за высокого риска развития острого панкреатита

ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ССО – сердечно-сосудистые осложнения.

тяжелую гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию или вторичные причины дислипидемии, поскольку нет доказательств, свидетельствующих о преимуществе частых липидных измерений [66].

Все эти соображения легли в основу новых рекомендаций KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) по гиполипидемической терапии у больных ХБП [67], которые представлены в табл. 1.

В поисках новых липидснижающих препаратов

Несмотря на то что статины снижают сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, по-прежнему существует группа пациентов с высоким риском развития ССЗ, которым не показано применение статинов в качестве липидснижающих средств. В связи с этим в последние годы разработаны и проходят клинические испытания несколько классов высокоэффективных гиполипидемических препаратов с нестатиновыми механизмами действия. Хотя все они в основном предназначены для терапии гомозиготной семейной гиперхолестеринемии (СГХС), на наш взгляд, их можно было бы использовать также при других заболеваниях, связанных с высоким риском развития ССЗ, в том числе у пациентов с ХБП.

Антисмысловые олигонуклеотиды (АСО)

Данная группа лекарственных препаратов характеризуется нуклеотидными последовательностями, которые являются комплементарными содержанию мРНК. Эти одноцепочечные молекулы ДНК или РНК связываются со специфическими областями мРНК, ингибируя синтез белка аполипопротеина В100 (апоВ-100). В свою очередь, нарушенный синтез апоВ-100 индуцирует снижение уровней ЛНП и Lp(a) в сыворотке, поскольку апоВ-100 является основным аполипопротеином этих атерогенных липопротеинов [68].

Представителем этого класса лекарств является мипомерсен, который одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) для лечения пациентов с гомозиготной СГХС в сочетании с классическими гиполипидемическими препаратами, изменением образа жизни и диетическим режимом питания. Однако из-за большого количества побочных эффектов [69] Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) отказало в одобрении использования мипомерсена в клинической практике.

Ингибиторы микросомального белка – переносчика триглицеридов (МТР)

МТР (microsomal triglyceride transfer protein) представляет собой внутриклеточный белок, ответственный

за связывание и перенос липидов через клеточную мембрану, и играет ключевую роль в синтезе апоВ. Клиническое применение ингибиторов МТР было сфокусировано, в частности, на их использовании у пациентов с гомозиготной СГХС. Так, ломитапид, назначаемый внутрь ингибитор МТР, снижал уровень ХС ЛНП на 50% по сравнению с исходным [70, 71] и был одобрен к применению FDA и ЕМА для лечения пациентов с гомозиготной СГХС в сочетании с низкожировой диетой и другими гиполипидемическими препаратами.

Ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9-го типа (PCSK9)

PCSK9, который принадлежит к семейству пропротеинконвертаз, связывает рецепторы ЛНП (LDLr) печени, тем самым предотвращая удаление частиц ЛНП из крови. Ингибирование PCSK9 приводит к улучшению рециркуляции LDLr, увеличению доступности LDLr на поверхности клеток гепатоцитов и снижению уровня ХС ЛНП в крови. Для клинического применения одобрены только определенные моноклональные антитела, в числе которых алирокумаб, эволокумаб и бокоцизумаб, вводимые подкожно каждые 2–4 нед. Все перечисленные препараты приводили к снижению уровня ХС ЛНП на 50% [72–74].

Ингибиторы белка, переносящего эфиры холестерина (ХЭПБ)

Этот белок (ХЭПБ) секретируется печенью и является ключевым соединением в метаболическом взаимодействии между ЛВП и апоВ-содержащими липопротеинами – ЛНП и ЛОНП. Основная физиологическая функция ХЭПБ – перераспределение эфиров ХС и триглицеридов между указанными липопротеинами. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что при высокой активности данного белка уровень ХС ЛВП значительно снижается, а ингибирование его вызывает увеличение уровня ЛВП и снижение уровня ЛНП. Эти данные послужили основанием для разработки препаратов, ингибирующих активность ХЭПБ, с целью повышения уровня ХС ЛВП. Первые два ингибитора ХЭПБ (торцетрапиб, далцетрапиб) не оправдали надежд [75, 76]. Последующие представители семейства ингибиторов ХЭПБ (эвацетрапиб и анацетрапиб) оказались более эффективными и безопасными [77, 78].

Пока нет данных об эффективности всех рассмотренных выше новых классов гиполипидемических препаратов у больных с почечными заболеваниями, поскольку основным показанием к их применению является гомозиготная СГХС. Однако эти новые препараты могли бы найти применение и при лечении пациентов с ХБП, которые, как уже отмечалось, имеют высокий риск развития ССО.

Заключение

Для пациентов с хронической болезнью почек характерен высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, который проявляется уже на ранних стадиях заболевания, а коморбидные состояния, такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет и дислипидемия, способствуют повышению этого риска.

Терапия статинами оказывает положительный эффект у пациентов с хронической болезнью почек и почечным трансплантатом, тогда как у лиц с тер-

минальной стадией почечной недостаточности она не демонстрирует преимуществ в плане выживаемости или снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Новые гиполипидемические препараты способствуют дополнительному снижению уровня холестерина, однако необходимы дальнейшие исследования для оценки возможности их потенциального применения у пациентов с хронической болезнью почек для улучшения клинических исходов.

Information about the author:

Kyrgyz State Medical Academy named after I. K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyzstan

Chair of Faculty Therapy

Ichom T. Murkamilov – PhD, assistant of the department.

E-mail: murkamilov.i@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2 Suppl 1):S1–266.
2. Zoccali C., Kramer A., Jager K.J. Epidemiology of CKD in Europe: an uncertain scenario. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1731–1733. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq250>.
3. Smirnov A.V., Shilov E.M., Dobronravov V.A. et al. Nacional'nye rekomendacii. Hronicheskaja bolezn' pochek: osnovnye principy skrininga, diagnostiki, profilaktiki i podhody k lecheniju. *Clinical Nephrology* 2012;4:27–34. Russian (Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Клиническая нефрология* 2012;4:27–34).
4. Liyanage T., Ninomiya T., Jha V. et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet* 2015;385:1975–1982. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61601-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61601-9).
5. Moiseev V.S., Muhin N.A., Smirnov A.V. et al. National recommendations. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotective strategies 2013. *Klinicheskaja Farmakologija i Terapija* 2014;23(4):4–27. Russian (Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В. и др. Национальные рекомендации «Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегия кардио-нефропротекции. *Клиническая фармакология и терапия* 2014;23(3):4–27).
6. Shishkova V.N. Chronic kidney disease and cardiovascular diseases: focus on atrial fibrillation. *Ration Pharmacother Cardiol* 2015;11(2):196–201. Russian (Шишкова В.Н. Хроническая болезнь почек и сердечно-сосудистая заболеваемость: фокус на фибрилляцию предсердий. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2015;11(2):196–201).
7. de Jager D.J., Grootendorst D.C., Jager K.J. et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA* 2009;302(16):1782–1789. DOI: 10.1001/jama.2009.1488.
8. Tonelli M., Muntner P., Lloyd A. et al. Association between LDL-C and risk of myocardial infarction in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:979–986. DOI: 10.1681/ASN.2012080870.
9. Wilson P.W., D'Agostino R.B., Levy D. et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837–1847. PMID:9603539.
10. Stamler J., Wentworth D., Neaton J.D. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986;256:2823–2828. DOI: 10.1001/jama.1986.03380200061022.
11. Degoulet P., Legrain M., Reach I. et al. Mortality risk factors in patients treated by chronic hemodialysis. Report of the Diaphane collaborative study. *Nephron* 1982;31:103–110. DOI: <https://doi.org/10.1159/000182627>.
12. Nazarov A.V., Zhdanova T.V., Urazlina S.E., Istomina A.S. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal* 2011;2:124–127. Russian (Назаров А.В., Жданова Т.В., Уразлина С.Е., Истомина А.С. Нарушения липидного обмена у пациентов с хронической почечной недостаточностью. *Уральский медицинский журнал* 2011;2:124–127).
13. Endo A. A historical perspective on the discovery of statins. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2010;86:484–493. DOI: 10.2183/pjab.86.484.
14. Trifirò G., Sultana J., Giorgianni F. et al. Chronic kidney disease requiring healthcare services: a new approach to evaluate epidemiology of renal disease. *Biomed Res Int* 2014;2014:268362. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/268362>.
15. Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C. et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108(17):2154–2169. DOI:10.1161/01.CIR.0000095676.90936.80.
16. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351(13):1296–1305. DOI: 10.1056/NEJMoa041031.
17. Hillege H.L., Fidler V., Diercks G.F. et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002;106:1777–1782. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000031732.78052.81>.
18. Menon V., Gul A., Sarnak M.J. Cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68(40):1413–1418. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00551.x>.
19. Vaziri N.D. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;290(2):F262–272. DOI:10.1152/ajprenal.00099.2005.
20. Zhdanova T.V., Borzunova N.S., Nazarov A.V. Characteristics of lipid metabolism in patients with chronic kidney disease and the effect of lipid-lowering drugs on renal hemodynamics. *Atherosclerosis and dyslipidemia* 2014;4:5–13. Russian (Жданова Т.В.,

- Борзунова Н.С., Назаров А.В. Особенности липидного обмена у пациентов с хронической болезнью почек и влияние гиполипидемических препаратов на почечную гемодинамику. *Атеросклероз и дислипидемии* 2014;4:5–13).
21. Liu Y, Coresh J, Eustace J.A. et al. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. *JAMA* 2004;291(4):451–459. DOI: 10.1001/jama.291.4.451.
 22. Chu M., Wang A.Y., Chan I.H. et al. Serum small-dense LDL abnormalities in chronic renal disease patients. *Br J Biomed Sci* 2012;69(3):99–102.
 23. Lamarche B., Lemieux I., Després J.P. The small, dense LDL phenotype and the risk of coronary heart disease: epidemiology, pathophysiology and therapeutic aspects. *Diabetes Metab* 1999;25:199–211. DOI: DM-08-1999-25-3-1262-3636-101019-ART69.
 24. Pandya V., Rao A., Chaudhary K. Lipid abnormalities in kidney disease and management strategies. *World J Nephrol* 2015;4(1):83–91. DOI: 10.5527/wjn.v4.i1.83.
 25. Mead J.R., Irvine S.A., Ramji D.P. Lipoprotein lipase: structure, function, regulation, and role in disease. *J Mol Med* 2002;80(12):753–769. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00109-002-0384-9>.
 26. Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A. IDL, VLDL, chylomicrons and atherosclerosis. *Eur J Epidemiol* 1992;8:92–98.
 27. Milionis H.J., Elisaf M.S., Tselepis A. et al. Apolipoprotein(a) phenotypes and lipoprotein(a) concentrations in patients with renal failure. *Am J Kidney Dis* 1999;33(6):1100–1106. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(99\)70147-2](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(99)70147-2).
 28. Rudel L.L., Shelness G.S. Cholesterol esters and atherosclerosis – a game of ACAT and mouse. *Nat Med* 2000;6(12):1313–1314.
 29. Vaziri N.D., Liang K., Parks J.S. Down-regulation of hepatic lecithin:cholesterol acyltransferase gene expression in chronic renal failure. *Kidney Int* 2001;59(6):2192–2196. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.00734.x>.
 30. Jonas A. Lecithin cholesterol acyltransferase. *Biochim Biophys Acta* 2000;1529(1):245–256. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1388-1981\(00\)00153-0](https://doi.org/10.1016/S1388-1981(00)00153-0).
 31. Liang K., Oveisi F., Vaziri N.D. Role of secondary hyperparathyroidism in the genesis of hypertriglyceridemia and VLDL receptor deficiency in chronic renal failure. *Kidney Int* 1998;53(3):626–630. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1998.00786.x>.
 32. Lacour B., Rouillet J.B., Liagre A.M. et al. Serum lipoprotein disturbances in primary and secondary hyperparathyroidism and effects of parathyroidectomy. *Am J Kidney Dis* 1986;8(6):422–429. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(86\)80169-X](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(86)80169-X).
 33. Baigent C., Keech A., Kearney P.M. et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366(9493):1267–1278. DOI: 10.1016/S0140/6736(05)-67394-1.
 34. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360(9326):23–33. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09328-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09328-5).
 35. Sever P.S., Dahlöf B., Poulter N.R. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the AngloScandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361(9364):1149–1158. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12948-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12948-0).
 36. Tonelli M., Isles C., Curhan G.C. et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation* 2004;110:1557–1563. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000143892.84582.60>.
 37. Shepherd J., Kastelein J.J., Bittner V. et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(15):1448–1454. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.11.072>.
 38. Koren M.J., Davidson M.H., Wilson D.J. et al. Focused atorvastatin therapy in managed-care patients with coronary heart disease and CKD. *Am J Kidney Dis* 2009;53(5):741–750. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.11.025>.
 39. Ridker P.M., MacFadyen J., Cressman M., Glynn R.J. Efficacy of rosuvastatin among men and women with moderate chronic kidney disease and elevated high-sensitivity C-reactive protein: a secondary analysis from the JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention-an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(12):1266–1273. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.01.020>.
 40. Holdaas H., Fellström B., Jardine A.G. et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361(9374):2024–2031. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13638-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13638-0).
 41. Holdaas H., Fellström B., Cole E. et al. Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: the ALERT extension study. *Am J Transplant* 2005;5(12):2929–2936.
 42. Wanner C., Krane V., März W. et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353(3):238–248. DOI: 10.1056/NEJMoa043545.
 43. Fellström B.C., Jardine A.G., Schmieder R.E. et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360(14):1395–1407. DOI: 10.1056/NEJMoa0810177.
 44. Buemi M., Lacquaniti A., Bolignano D. et al. Dialysis and the elderly: an underestimated problem. *Kidney Blood Press Res* 2008;31(5):330–336. DOI: 10.1159/000164277.
 45. Baigent C., Landray M.J., Reith C. et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377(9784):2181–2192. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60739-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60739-3).
 46. Keane W.F., Mulcahy W.S., Kasiske B.L. et al. Hyperlipidemia and progressive renal disease. *Kidney Int Suppl* 1991;31:S41–S48.
 47. Kasiske B.L., O'Donnell M.P., Cleary M.P., Keane W.F. Treatment of hyperlipidemia reduces glomerular injury in obese Zucker rats. *Kidney Int* 1988;33(3):667–672. DOI: <https://doi.org/10.1038/ki.1988.51>.
 48. Blom D., Aversa M., Meagher E. et al. Long-term efficacy and safety of lomitapide for the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia: results of the Phase 3 Extension Trial. Presented at: American Heart Association Scientific Sessions; Orlando, Florida. Abstract 12450. 2015.
 49. Yoshimura A., Inui K., Nemoto T. et al. Simvastatin suppresses glomerular cell proliferation and macrophage infiltration in rats with mesangial proliferative nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1998;9(11):2027–2039.
 50. Mänttäri M., Tiula E., Alikoski T., Manninen V. Effects of hypertension and dyslipidemia on the decline in renal function. *Hypertension* 1995;26(4):670–675. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.26.4.670>.
 51. Muntner P., Coresh J., Smith J.C. et al. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. *Kidney Int* 2000;58(1):293–301. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00165.x>.
 52. Schaeffner E.S., Kurth T., Curhan G.C. et al. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(8):2084–2091.
 53. Bianchi S., Bigazzi R., Caiazza A., Campese V.M. A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;41(3):565–570. DOI: <https://doi.org/10.1053/ajkd.2003.50140>.
 54. Haynes R., Lewis D., Emberson J. et al. Effects of lowering LDL cholesterol on progression of kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(8):1825–1833. DOI: 10.1681/ASN.2013090965.
 55. Rahman M., Yang W., Akkina S. et al. Relation of serum lipids and lipoproteins with progression of CKD: the CRIC study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:1190–1198. DOI: 10.2215/CJN.09320913.

56. Sanguankeo A., Upala S., Cheungpasitporn W. et al. Effects of statins on renal outcome in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2015;10:e0132970.
57. Su X., Zhang L., Lv J. et al. Effect of statins on kidney disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2016;67:881–892. S0272-6386(16)00132-3 [pii].
58. Lacquaniti A., Bolognani D., Campo S. et al. Malnutrition in the elderly patient on dialysis. *Ren Fail* 2009;31:239–245. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/08860220802669891>.
59. Tirosh A., Golan R., Harman-Boehm I. et al. Renal function following three distinct weight loss dietary strategies during 2 years of a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2013;36(8):2225–2232. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc12-1846>.
60. Yuzbashian E., Asghari G., Mirmiran P. et al. Associations of dietary macronutrients with glomerular filtration rate and kidney dysfunction: Tehran lipid and glucose study. *J Nephrol* 2015;28(2):173–180.
61. Bellinghieri G., Bernardi A., Piva M. et al. Metabolic syndrome after kidney transplantation. *J Ren Nutr* 2009;19(1):105–110. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2008.10.002>
62. Iseki K., Yamazaki M., Tozawa M., Takishita S. Hypocholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;61:1887–1893. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00324.x>.
63. Ricciardi C.A., Lacquaniti A., Cernaro V. et al. Salt-water imbalance and fluid overload in hemodialysis patients: a pivotal role of corin. *Clin Exp Med* 2016;16:443–449. DOI: 10.1007/s10238-015-0374-1.
64. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486–97. PMID:11368702.
65. Stone N.J., Robinson J.G., Lichtenstein A.H. et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129 (25 Suppl.2):S1–45.
66. Tonelli M., Wanner C., Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2014;160(3):182.
67. Wanner C., Tonelli M., Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int* 2014;85(6):1303–1309.
68. Phillips M.I., Costales J., Lee R.J. et al. Antisense Therapy for Cardiovascular Diseases. *Curr Pharm Des* 2015;21(30):4417–4426.
69. Thomas G.S., Cromwell W.C., Ali S. et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, reduces atherogenic lipoproteins in patients with severe hypercholesterolemia at high cardiovascular risk: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(23):2178–2184. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.081>.
70. Cuchel M., Meagher E.A., du Toit Theron H. et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2013;381(9860):40–46. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61731-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61731-0).
71. Blom D., Averno M., Meagher E. et al. Long-term efficacy and safety of lomitapide for the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia: results of the Phase 3 Extension Trial. Presented at: American Heart Association Scientific Sessions; Orlando, Florida. Abstract 12450. 2015;132:A12450.
72. Robinson J.G., Farnier M., Krempf M. et al. Efficacy and safety of alicumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372(16):1489–1499. DOI: 10.1056/NEJMoa1501031.
73. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Wiviott S.D. et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1500–1509. DOI: 10.1056/NEJMoa1500858.
74. Ballantyne C.M., Neutel J., Cropp A. et al. Results of bococizumab, a monoclonal antibody against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, from a randomized, placebo-controlled, dose-ranging study in statin-treated subjects with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2015;115(9):1212–1221. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.02.006>.
75. Barter P.J., Caulfield M., Eriksson M. et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007;357(21):2109–2122. DOI: 10.1056/NEJMoa0706628.
76. Schwartz G.G., Olsson A.G., Abt M. et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;367:2089–2099. DOI: 10.1056/NEJMoa1206797.
77. Nicholls S.J., Ruotolo G., Brewer H.B. et al. Evacetrapib alone or in combination with statins lowers lipoprotein(a) and total and small LDL particle concentrations in mildly hypercholesterolemic patients. *J Clin Lipidol* 2016;10(3):S19–S27, e4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.11.014>.
78. Cannon C.P., Shah S., Dansky H.M. et al. Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease. *N Engl J Med* 2010;363(25):2406–2415. DOI: 10.1056/NEJMoa1009744.

Поступила 18.01.18 (Received 18.01.18)

Комаров А. Л.

«Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова» ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

ВЫБОР ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ ПРИ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ СРЕДНЕВЫСОКОГО РИСКА И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Ключевые слова: венозные тромбозы, тромбоз легочной артерии, антикоагулянтное лечение, хроническая болезнь почек

Ссылка для цитирования: Комаров А. Л. Выбор лечебной тактики при тромбозе легочной артерии средневысокого риска и хронической болезни почек. *Кардиология*. 2019;59(2):88–96.

РЕЗЮМЕ

Представлен клинический разбор пожилого больного с тромбозом легочной артерии средневысокого риска и хронической болезнью почек. Даны рекомендации по современным принципам диагностики, выбора лечебной тактики у больных с данной патологией. Большое внимание уделено вопросам безопасности антикоагулянтного лечения.

Komarov A. L.

Institute of Clinical Cardiology named after A. L. Myasnikov of National Cardiology Research Center, Moscow, Russia

THE CHOICE OF TREATMENT TACTICS FOR THROMBOEMBOLISM OF THE PULMONARY ARTERY OF MEDIUM-HIGH RISK AND CHRONIC KIDNEY DISEASE

Keywords: venous thromboembolic complications; pulmonary thromboembolism; anticoagulant treatment; chronic kidney disease.

For citation: Komarov A. L. The Choice of Treatment Tactics for Thromboembolism of the Pulmonary Artery of Medium-High Risk and Chronic Kidney Disease. *Kardiologiya*. 2019;59(2):88–96.

SUMMARY

A clinical analysis of an elderly patient with medium-high-risk pulmonary thromboembolism and chronic kidney disease is presented. Recommendations on modern principles of diagnosis, choice of treatment tactics in patients with this pathology are given. Much attention is paid to the safety of anticoagulant treatment.

Венозные тромбозы (ВТЭО), включающие тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоз легочной артерии (ТЭЛА), являются одной из ведущих причин смертности населения во всем мире. По данным крупных эпидемиологических исследований, во всем мире ежегодно регистрируется не менее 3 млн смертей, связанных с ВТЭО, в том числе 300 тыс. в США и более 500 тыс. в странах Европейского Союза [1, 2]. Как известно, больные с ВТЭО представляют собой весьма гетерогенную группу, исходы в которой определяются массивностью ТЭЛА, причиной, вызвавшей тромбоз, а также количеством сопутствующих факторов риска (ФР), традиционно определяющих неблагоприятный прогноз у лиц с сердечно-сосудистой патологией. Среди всех этих факторов весьма важной является хроническая болезнь почек – ХБП (табл. 1) [3].

По данным крупных рандомизированных исследований и регистров, посвященных исключительно ВТЭО, частота сопутствующей ХБП невелика – около 10%, что, возможно, объясняется относительно молодым контингентом больных [4–6]. Для сравнения в более пожилых группах больных, например с фибрилляцией предсердий, ХБП обнаруживается существенно чаще, примерно в 25–30% случаев [7].

Для оценки функции почек наиболее распространено определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Значимым для диагностики ХБП является ее снижение <60 мл/мин даже в отсутствие иных маркеров, указанных в табл. 1. Для определения СКФ предложен ряд формул, среди которых наиболее точной считается СКД-ЕР1. Тем не менее, в большинстве исследований по оценке эффективности и безопасности антикоагулянтных препаратов использовался более простой расчет клиренса кре-

Таблица 1. Критерии диагностики и оценки тяжести ХБП

Снижение СКФ	СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²		
Маркеры повреждения почек (≥1)	<ul style="list-style-type: none"> • Альбуминурия (СЭА ≥30 мг/сут; АКС ≥30 мг/г или ≥3 мг/ммоль) • Изменения состава мочи • Нарушение электролитного баланса или другие нарушения вследствие дисфункции почечных канальцев • Гистологические изменения • Структурные изменения почки, выявленные методами лучевой диагностики • Трансплантированная почка 		
	Категория СКФ	Стадия ХБП	СКФ, мл/мин/1,73 м ²
C1	I	≥90	Высокая или оптимальная
C2	II	60–89	Незначительно сниженная
C3a	III	45–59	Умеренно сниженная
C3b		30–44	Существенно сниженная
C4	IV	15–29	Резко сниженная
C5	V	<15	Терминальная стадия почечной недостаточности

СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХБП – хроническая болезнь почек; СЭА – скорость экскреции альбумина; АКС – альбумин-креатининовое соотношение.

атинина – КК (Кокрофта–Голта). Именно этому методу рекомендуется отдавать предпочтение у больных, получающих данные лекарственные препараты, в первую очередь – прямые пероральные антикоагулянты, скорость выведения которых в той или иной степени определяется функцией почек [7].

Роль ХБП определяется взаимосвязью с другими ФР, в частности, с пожилым возрастом и низкой массой тела, совокупность которых характеризует понятие «хрупкий» пациент. По данным регистра RIETE, включившего 10 526 больных с ВТЭО, наличие ХБП оказалось независимым предиктором смерти как от ТЭЛА, так и от кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии [4].

В настоящем клиническом разборе обсуждаются современные подходы, позволяющие добиться улучшения результатов раннего лечения, совершенствования вторичной профилактики ВТЭО и снижения риска развития кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии у больного с ТЭЛА и сопутствующей ХБП.

Больной К., 76 лет, госпитализирован в начале 2018 г. в связи с эпизодом острой одышки и болей в грудной клетке давностью около 10 ч, сопровождавшихся кратковременной гипотонией до 100/60 мм рт.ст. Ситуация первоначально была расценена как острый инфаркт миокарда передней локализации, и больной доставлен в блок интенсивного наблюдения (БИН). На момент поступления одышки в покое и болей в грудной клетке не было, частота сердечных сокращений (ЧСС) 100 уд/мин, артериальное давление (АД) 110/70 мм рт.ст. Насыщение крови кислородом (sPO₂) составляло 90% (увеличилось до 99% на дыхании кислородом через носовые катетеры, 5 л/мин). На электрокардиограмме ритм синусовый с ЧСС 87/мин, отрицательные зубцы Т в отведениях V₁–V₄, глубокие зубцы S в V₅–V₆.

При эхокардиографии выявлены расширение полости правого желудочка (ПЖ) до 4,5 см, гипокинезия стенки

ПЖ с вовлечением верхушки, расширение нижней полой вены до 2,5 см, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) составило 75 мм рт.ст. Нарушений сократительной функции левого желудочка не было. Уровень тропонина Т в 4 раза превышал верхнюю границу нормы.

Из сопутствующих ФР – длительный анамнез плохо контролируемой артериальной гипертензии (эпизодически принимал эналаприл, спиронолактон, биспролол), а также сахарного диабета с неоптимальным контролем гликемии (гликированный гемоглобин 7,5% на фоне терапии метформином 1000 мг 2 раза в сутки). Неудивительно формирование на этом фоне умеренной ХБП – при поступлении КК составил 44 мл/мин. За 2 года до настоящей госпитализации была травма правого колена с последующими частыми обострениями болевого синдрома, требовавшими ограничения подвижности, приема нестероидных противовоспалительных препаратов и внутрисуставных инъекций, последняя из которых была выполнена 2 нед назад. Полностью двигательная функция не восстановилась, а кроме того, пациент стал отмечать умеренный отек и болезненность по ходу правой голени.

Таким образом, на момент госпитализации убедительных данных в пользу острого коронарного синдрома получено не было. Клиническая картина указывала скорее на ТЭЛА. Данный диагноз был предположен исходя из клинических вероятностных шкал (например, высокая оценка по шкале Geneva – 5 баллов: по 1 баллу за пожилой возраст, одностороннюю боль в ноге и предшествующую иммобилизацию и 2 балла за выраженную тахикардию), а также на основании перегрузки ПЖ и легочной гипертензии, которые не могли быть объяснены другими причинами. В соответствии с существующими правилами [8–10] высокая клиническая вероятность ТЭЛА требовала начала антикоагулянтной терапии не дожидаясь инструментального подтверждения диагноза.

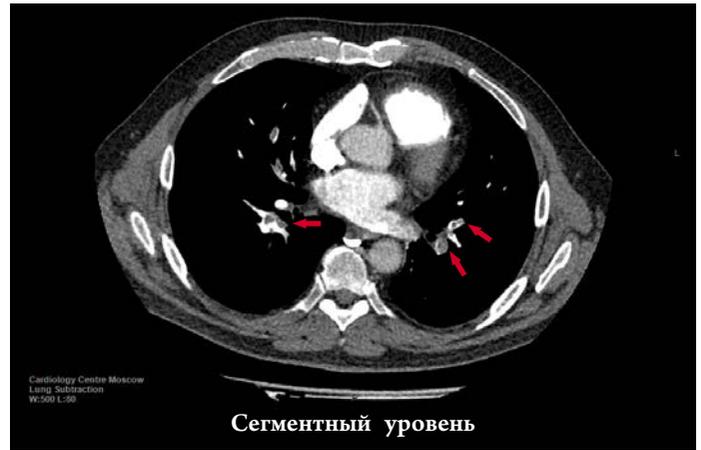


Рис. 1. МСКТ-ангиопульмонограмма.

Прав. ЛА – правая легочная артерия; Лев. ЛА – левая легочная артерия; МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография.

Незамедлительно была начата инфузия нефракционированного гепарина, на фоне которой были выполнены мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с контрастированием легочных артерий и дуплексное сканирование вен нижних конечностей.

По данным МСКТ-ангиопульмонографии (рис. 1) у пациента оказалась множественная двусторонняя эмболия ветвей легочной артерии: проксимальные тромбы в правой и левой легочной артериях, а также вовлечение долевых и сегментарных ветвей с обеих сторон. При ультразвуковом исследовании обнаружен восходящий тромбоз до уровня общей бедренной вены справа.

Начальная тактика лечения ТЭЛА основывается на стратификации ближайшего риска смертельных исхо-

дов [8–10]. Как известно, наиболее высокий риск смерти характерен для больных с шоком или устойчивой гипотонией (систолическое давление <90 мм рт. ст. не менее 15 мин в отсутствие иных причин, например, аритмии, гиповолемии, сепсиса). Наличие описанных выше критериев высокого риска обуславливает необходимость проведения реперфузии, обычно путем системного введения тромболитического препарата (применение в связи с ТЭЛА разрешено для стрептокиназы, урокиназы и алтеплазы). В ряде центров, имеющих соответствующий опыт, могут выполняться чрескожные катетерные вмешательства или открытая эмболектомия из легочной артерии. Есть основания полагать, что в ближайшие годы могут получить распространение новые методики, призванные

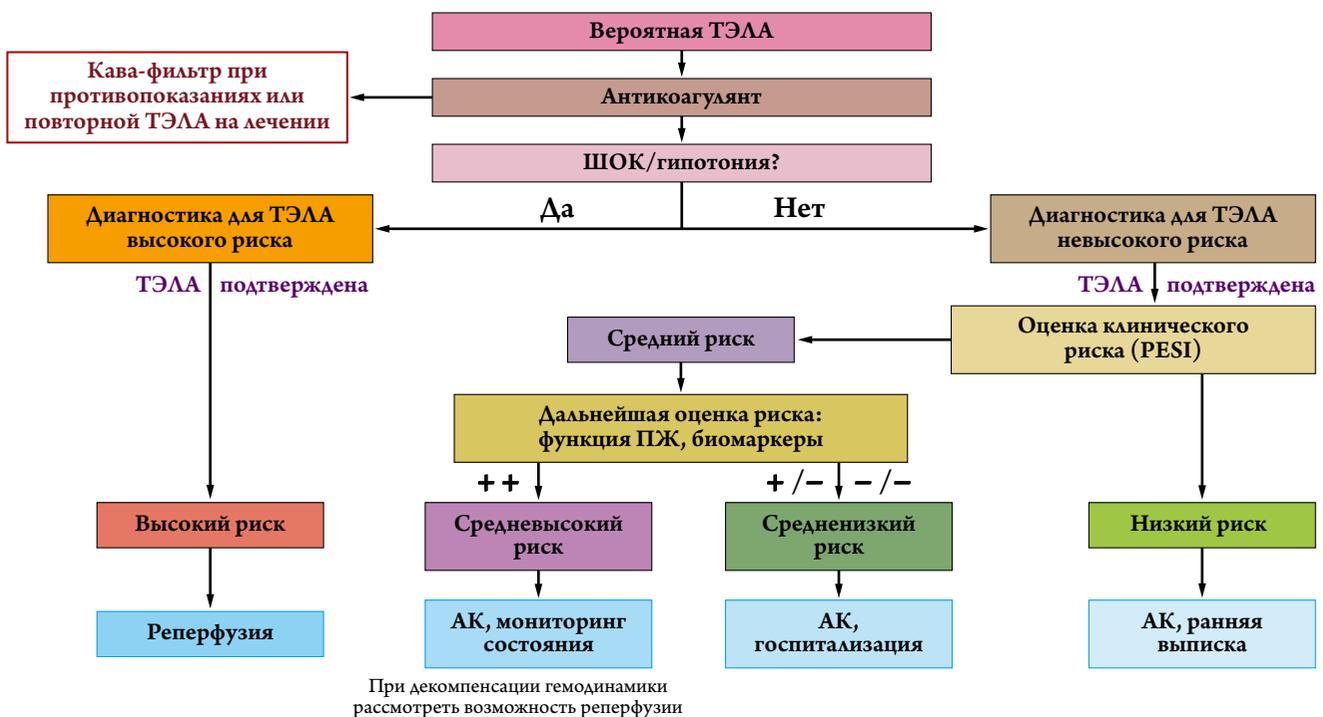


Рис. 2. Оценка риска и стартовое лечение ТЭЛА (рекомендации ЕКО 2014 г.).

ТЭЛА – тромбоемболия легочной артерии; А /К – антикоагулянт; ПЖ – правый желудочек.

повысить безопасность реперфузионной терапии, например, локальный тромболитизис в легочной артерии, усиленный ультразвуковым воздействием [11].

Данные крупных регистров показали, что выполнение реперфузионных вмешательств позволяет снизить смертность больных ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой более чем в 3 раза [12]. Оговоримся, что однозначные показания к такому лечению имеются не более чем в 5% от всех случаев ТЭЛА [12, 13]. Остальные больные формально относятся к категории «невысокого» риска. Более точная оценка прогноза у этих больных требует учета ряда клинических факторов (составляющих индекс PESI), определения маркеров повреждения миокарда, а также оценки функции ПЖ (рис. 2). Исходя из критериев, предложенных Европейским кардиологическим обществом (ЕКО) [8], обсуждаемый больной без шока и гипотонии относится к категории средневысокого риска (учитывая описанные выше признаки дисфункции ПЖ и повышение уровня тропонина). Более старая классификация, предложенная Американской кардиологической ассоциацией в 2011 г., позволяла в таких случаях говорить о «субмассивной» ТЭЛА [10].

Крайне соблазнительным могло бы быть проведение реперфузии и при субмассивной ТЭЛА с учетом потенциального положительного влияния не только на смертность, но и на «вторичные конечные точки», а именно, скорость восстановления функции правых отделов сердца и риск развития хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии [14].

К сожалению, надежды, связанные с использованием тромболитической терапии (ТЛТ) у больных с субмассивной ТЭЛА, не оправдались. Одним из наиболее крупных исследований в этой области стало РЕИТО [15], включившее более 1000 больных с ТЭЛА, имевших повышение уровня кардиоспецифических маркеров и дисфункцию ПЖ (как у обсуждаемого нами больного). Добавление теноктеплазы к стандартной терапии гепарином совершенно логично привело к существенному снижению частоты декомпенсации гемодинамики в течение ближайших 7 дней (с 5 до 1,6%; $p=0,002$). Однако положительного влияния на смертность зарегистрировано не было по причине пятикратного (а у лиц старше 75 лет – двадцатикратного) увеличения частоты крупных кровотечений в течение того же периода времени. Расхождения кривых выживаемости больных не произошло и при удлинении срока наблюдения до нескольких лет [16]. Вопреки ожиданиям, не было обнаружено и отдаленных различий по показателям, косвенно характеризовавшим легочный кровоток (диаметр ПЖ, давление в легочной артерии и т. д.). Результаты исследования РЕИТО были подтверждены в мета-анализе, объединившем около 2000 больных из группы среднего риска [17]. Выполнение ТЛТ позво-

ляло предотвратить одну смерть на 65 процедур «ценой» примерно четырех случаев крупных кровотечений (включая внутричерепные). Как и в исследовании РЕИТО, худшая безопасность ТЛТ отмечалась именно у пожилых пациентов.

Таким образом, несмотря на значительный объем «компрометированного» легочного русла, ожидать очевидной пользы от ТЛТ у обсуждаемого в настоящем разборе пожилого больного не представлялось возможным в первую очередь из-за опасности геморрагических осложнений. В соответствии с существующими рекомендациями [8], ТЭЛА средневысокого риска требует тщательного мониторинга гемодинамики с выполнением «спасительной» реперфузии при развитии декомпенсации. Больной оставался в БИН, была продолжена инфузия нефракционированного гепарина, поскольку именно этот препарат оптимален при сочетании с возможным введением тромболитика.

На 2-е сутки пребывания в БИН состояние больного несколько стабилизировалось: уменьшилась одышка, SpO_2 в отсутствие ингаляции кислородом возросло до 98%, СДЛА снизилось до 55 мм рт. ст. Таким образом, можно было отказаться от инфузии гепарина и выбрать наиболее удобную/безопасную антикоагулянтную терапию на ближайшие 3–6 мес. До недавнего времени «традиционная» схема лечения больных с ТЭЛА подразумевала продолжение приема любого парентерального антикоагулянта в течение как минимум 5 дней с одновременным насыщением антагонистом витамина К (АВК). В последние несколько лет в качестве альтернативы стало возможным назначение одного из представителей пероральных антикоагулянтов прямого действия (ПОАК) – ривароксабана, апиксабана или дабигатрана (последний формально может быть рекомендован лишь спустя ≥ 5 дней парентеральной антикоагуляции) [8, 9].

Все описанные режимы, по всей видимости, в равной степени эффективны для профилактики рецидивов ТЭЛА. Результаты многочисленных регистров показали, что исходы антикоагулянтного лечения раннего периода ТЭЛА во многом определяются показателями безопасности [13]. Абсолютный прирост числа крупных кровотечений в течение первых 6 мес терапии составляет от 1 до 8% (в зависимости от совокупности ФР у конкретного пациента) [9]. Как уже было отмечено, одним из наиболее значимых факторов является ХБП, имевшаяся у обсуждаемого больного. Есть основания считать, что в данной клинической ситуации ПОАК могут оказаться безопаснее стандартной схемы лечения с использованием АВК.

Подробная оценка результатов антикоагулянтной терапии в зависимости от функции почек была выполнена в объединенном анализе исследований EINSTEIN [6], включивших в общей сложности 8282 больных с ТГВ

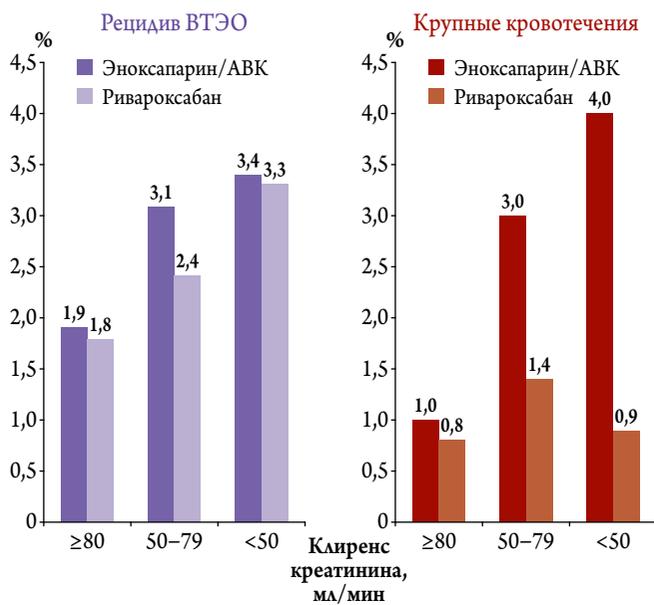


Рис. 3. Эффективность и безопасность ривароксабана у больных с ВТЭО в зависимости от функции почек (объединенный анализ исследований EINSTEIN).

ВТЭО – венозные тромбозы; АВК – антагонисты витамина К.

(EINSTEIN DVT) или ТЭЛА без гипотонии и шока (EINSTEIN PE). В этих исследованиях стандартное лечение ВТЭО (эноксапарин с переходом на АВК) сравнивалось с ривароксабаном (15 мг 2 раза в сутки в течение первых 3 нед с переходом на однократный прием 20 мг/сут). Легкое и умеренное/тяжелое снижение функции почек было обнаружено соответственно в 24,6 и 7,7% случаев. В целом частота развития тромботических и геморрагических осложнений возрастала по мере снижения КК. Как показано на рис. 3, эффективность лечения (профилактика рецидивов ВТЭО) в сравниваемых группах оказалась сопоставима и мало зависела от функции почек. При этом очевидные преимущества в отношении безопасности для ривароксабана были обнаружены именно у больных с ХБП. Так, снижение относительного риска крупных кровотечений на фоне ривароксабана в сравнении с эноксапарином/АВК в подгруппах больных с легкой и умеренной/тяжелой почечной недостаточностью составило соответственно 0,44 (при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,24 до 0,84) и 0,23 (при 95% ДИ от 0,06 до 0,81).

Легкая ХБП (КК 50–79 мл/мин) была у 24,6% больных, умеренная/тяжелая ХБП (КК <50 мл/мин) – у 7,7%.

Данные о лучшей безопасности ПОАК при умеренной ХБП были подтверждены и в мета-анализе, объединившем все рандомизированные исследования, выполненные с данными препаратами у больных с ВТЭО [18]. В целом снижение риска крупных кровотечений на фоне приема ПОАК в сравнении с АВК у больных с КК

<50 мл/мин составило 46% (при 95% ДИ от 0,21 до 1,42). Особо подчеркнем, что изменения доз ПОАК в зависимости от функции почек и других критериев (как это принято при длительном лечении фибрилляции предсердий) не было. Необходимо, однако, обратить внимание на относительно высокую гетерогенность результатов, характеризующих безопасность лечения. Так, наиболее существенным снижением риска оказалось на фоне приема ривароксабана (относительный риск – ОР 0,22 при 95% ДИ от 0,06 до 0,78), для аликсабана и дабигатрана ОР составил соответственно 0,52 (при 95% ДИ от 0,18 до 1,51) и 1,29 (при 95% ДИ от 0,41 до 4,10).

Еще раз напомним, что ХБП редко встречается изолированно от других маркеров высокого риска, которые следует учитывать при выборе антикоагулянтной терапии ТЭЛА. Как уже было отмечено, описываемый в настоящем клиническом примере больной характеризовался пожилым возрастом (>75 лет), а также наличием сахарного диабета и артериальной гипертензии. Известно, что пожилые больные имеют более высокий риск развития любых осложнений – как рецидивов ВТЭО, так и кровотечений, что объясняется наличием множественной сопутствующей патологии, худшей приверженностью к лечению и особенностями фармакокинетики антикоагулянтов. В этих условиях преимущества ПОАК перед АВК становятся еще более очевидными. Данные мета-анализа [18], изучившего результаты антикоагулянтного лечения ВТЭО в подгруппе пожилых больных (старше 75 лет), подтвердили достоверно меньший риск рецидивов при использовании любого ПОАК по сравнению с АВК (ОР 0,55 при 95% ДИ от 0,38 до 0,82). Безопасность ПОАК в целом также была выше (ОР 0,39 при 95% ДИ от 0,17 до 0,90). Как и в случае с ХБП, данные о кровотечениях для того или иного ПОАК (в сравнении с АВК) оказались гетерогенными. Так, для ривароксабана и аликсабана риск кровотечений уменьшался примерно на 75%, в то время как для дабигатрана ощутимых преимуществ перед АВК обнаружено не было. В последние годы в литературе широко используется понятие ослабленности или «хрупкости» пациента. Для отнесения больных к данной категории предложено множество критериев, основанных на оценке психологических, социальных, когнитивных функций, данных физического обследования и т. д. [19, 20]. Во многих исследованиях больных считали «хрупкими» при наличии хотя бы одного критерия – пожилого возраста (старше 75 лет), низкой массы тела (менее 50 кг) и ХБП (КК менее 50 мл/мин) [21–23].

Известно, что у «хрупких» больных главным фактором, определяющим прогноз, являются кровотечения. Так, по данным регистра RIETE [22], кровотечения у «хрупких» больных наблюдались на 40% чаще, чем у «нехрупких», в то время как частота рецидивов

Таблица 2. Контроль анализов крови у больных, получающих ПОАК (рекомендации EHRA, 2018)

	Интервал	Комментарии
Анализ крови (гемоглобин, функция почек и печени)	Ежегодно	Все пациенты
	Как минимум 1 раз в 6 мес	Пациенты ≥ 75 лет (особенно на фоне терапии дабигатраном и ослабленные)
	1 раз в «КК/10» мес	Пациенты с КК ≤ 60 мл/мин
	По потребности	Если сопутствующее состояние может повлиять на функцию почек или печени

ПОАК – пероральные антикоагулянты; КК – клиренс креатинина.

ВТЭО в сравниваемых группах была вполне сопоставима. Следует отметить, что данный анализ был выполнен до наступления эпохи ПОАК, и более 90% больных получали терапию парентеральным антикоагулянтом или АВК.

Учитывая изложенные данные, можно полагать, что преимущества ПОАК перед АВК будут сохраняться и у «хрупких» больных, имеющих сочетание нескольких критериев высокого риска. Мощност исследований EINSTEIN позволила выполнить подгрупповой анализ [23], посвященный сравнению эффектов ривароксабана и эноксапарина/АВК в обсуждаемой категории больных (n=1573). До настоящего времени подобных анализов для других ПОАК опубликовано не было (напомним, что из всех исследований с ВТЭО именно в EINSTEIN вошло самое большое число как пожилых, так и пациентов со сниженной функцией почек). Эффективность ривароксабана и стандартного лечения у «хрупких» больных оказалась практически сопоставима: частота рецидивов ВТЭО составила соответственно 2,7 и 3,8% (ОР 0,68 при 95% ДИ от 0,39 до 1,18). Крупные кровотечения на фоне приема ривароксабана регистрировались существенно реже, соответственно в 1,3 и 4,5% случаев (ОР 0,27 при 95% ДИ от 0,13 до 0,54). Соответственно, совокупная клиническая польза (отсутствие тромбозов и кровотечений) у ривароксабана также была существенно больше: ОР 0,51 при 95% ДИ от 0,34 до 0,77. Следует отметить, что у больных, не имевших критериев «хрупкости», подобных преимуществ ривароксабана перед АВК обнаружено не было.

Резюмируя все изложенное, подчеркнем, что при выборе антикоагулянтной терапии ВТЭО следует принимать во внимание возраст, массу тела и функцию почек пациента. «Хрупкость» больного указывает, прежде всего, на высокий риск кровотечений. В этих условиях предпочтение, вероятно, следует отдавать ПОАК, в том числе ривароксабану как препарату, имеющему солидную доказательную базу (пожилые, «хрупкие» пациенты, больные с ХБП).

Обсуждаемый в настоящем разборе больной имел соответствующие критерии «хрупкости», а именно возраст старше 75 лет и снижение функции почек, что позволило нам совершенно обоснованно выбрать терапию ривароксабаном. Начальная терапия гепарином не являлась противопоказанием. Напомним, что в исследова-

нии EINSTEIN PE [24] большинство больных успели получить тот или иной парентеральный антикоагулянт в течение 48 ч до начала рандомизированного лечения. Необходимо было лишь обеспечить достаточный перерыв при смене лекарства (например, 4 ч применительно к исходной инфузии гепарина). Как и в исследовании EINSTEIN, стартовая доза ривароксабана составила 15 мг 2 раза в сутки в течение 3 нед с переходом на однократный прием 20 мг/сут. Еще раз напомним, что при лечении больных с ТЭЛА (в отличие от фибрилляции предсердий) изменения дозы препарата в связи с умеренной ХБП не было.

Отсутствие требований к снижению дозы ривароксабана не является основанием для отказа от тщательного наблюдения за больным. Как известно, СКФ снижается с течением времени, что связано с наличием тех или иных хронических заболеваний, которые привели к развитию ХБП (применительно к обсуждаемому больному речь может идти о сахарном диабете и артериальной гипертензии). Есть основание полагать, что скорость прогрессирования ХБП при использовании ПОАК меньше, чем при терапии АВК. Такие данные были получены при ретроспективном анализе исследований с дабигатраном (RE-LY) [25] и ривароксабаном (ROCKET) [26] у больных с ФП. Тем не менее испытывать излишний оптимизм на этот счет, по всей видимости, не стоит. Так, при длительном (в течение 1–2 лет) наблюдении за больными вероятность выраженного углубления почечной недостаточности (Δ КК > 20 мл/мин) в силу различных причин составляет около 25%.

Существующими рекомендациями [8] предписан жесткий регламент контроля функции почек. Максимальный период между определениями СКФ не должен превышать 1 года. У лиц с исходной ХБП и другими ФР контроль должен осуществляться чаще (табл. 2; формально данные рекомендации относятся к ФП, но, безусловно, могут быть экстраполированы на другие категории больных, получающих ПОАК).

Предписания об оценке СКФ не реже 4 раз в год были даны при выписке и нашему пациенту (исходный КК = 44 мл/мин/10 \approx 4). При КК менее 30 мл/мин оговаривалась целесообразность отмены ривароксабана (и переход на АВК). Формально ограничения для ривароксабана менее жесткие, и препарат зарегистрирован для использования при КК ≥ 15 мл/мин. Тем не менее, в рандоми-

зированных исследованиях, включавших как больных с ВТЭО, так и больных с ФП, опыта использования препарата при тяжелой ХБП (КК менее 30 мл/мин) практически нет. Единственным исключением является исследование COMPASS, не включавшее больных при более низких значениях КК (<15 мл/мин). Однако доза ривароксабана (2,5 мг 2 раза в сутки) и изучаемые показания к его применению (профилактика атеротромбоза) не могут быть экстраполированы на другие категории пациентов. Возвращаясь к программе EINSTEIN, отметим, что среди всех включенных больных тяжелая ХБП обнаружена всего в 21 случае. Данные лица были, вероятно, включены с нарушением протокола исследования, не позволявшего назначать ривароксабан при такой степени нарушения функции почек. Минимальный период назначения ривароксабана (как, впрочем, и других антикоагулянтов) после эпизода ТЭЛА должен составлять 3 мес [8]. Ряд экспертных организаций [10, 27] предлагают продление обязательного периода лечения до 6 мес (особенно при массивном объеме поражения), что и было предписано пациенту. По окончании 6-месячного курса лечения отмечена существенная положительная динамика в виде исчезновения одышки, уменьшения СДЛА до 40 мм рт. ст. и восстановления кровотока в глубоких венах нижней конечности с сохранением, однако, «старых» пристеночных тромбов в подколенной вене. Геморрагических осложнений за время лечения не наблюдалось (кровоточивость при бритье, экхимозы, не имеющие клинического значения, во внимание не принимались).

По завершении «обязательного» периода антитромботической терапии следовало оценить целесообразность вторичной профилактики, направленной на снижение риска рецидивов ВТЭО. Подходы к продленному лечению ТЭЛА подробно изложены в соответствующих разделах российского и международных руководств [8–10, 27]. В первую очередь, следует ориентироваться на наличие провоцирующего фактора, анамнез рецидивов ВТЭО, риск кровотечений и переносимость антикоагулянтной терапии. Следуя «букве закона», лечение в описываемом клиническом случае можно было прекратить, учитывая формально спровоцированный характер тромбоза, а также высокий риск кровотечений, обусловленный «хрупкостью» больного и потребностью в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов на фоне хронических болей в коленном суставе.

В то же время сохранялся остаточный тромбоз в глубоких венах конечности, а провоцирующий фактор (ограничение подвижности), формально не имевший высокой степени значимости, не был полностью устранен. Уместно в данном случае упомянуть ретроспективный анализ исследований EINSTEIN EXT и EINSTEIN CHOICE [28], в котором целесообразность продленно-

го лечения оценивалась исходя из наличия тех или иных ФР. Сохранение сильного ФР (например, активного рака), либо развитие ВТЭО без очевидных причин (неспровоцированный тромбоз) совершенно логично ассоциировались с увеличением частоты рецидивов ВТЭО в случае прекращения лечения. К сожалению, столь же неблагоприятными были исходы в случае сохранения любого из многочисленных «малых» ФР, к числу которых автор отнес, в частности, ХБП и парез конечности. Таким образом, пренебречь вероятностью рецидива ВТЭО в обсуждаемом нами случае не представлялось разумным.

Было возможно продолжить проводимое ранее лечение, избегая смены антикоагулянта (ривароксабан 20 мг/сут) с периодической, не реже раза в год, оценкой соотношения риска и пользы от такого подхода. Данная тактика, соответствующая текущим рекомендациям по лечению и вторичной профилактике ВТЭО [8–10, 27], вероятно, не является оптимальной в отношении долгосрочного риска кровотечений. Можно ли обеспечить лучшую безопасность продленной профилактики ВТЭО у обсуждаемого «хрупкого» больного?

Существует мнение, что ацетилсалициловая кислота (АСК) является вполне приемлемой с точки зрения эффективности и более безопасной альтернативой антикоагулянтам для больных, закончивших стандартный курс лечения ВТЭО [29–30]. Одно из последних исследований, посвященных вторичной профилактике ВТЭО (EINSTEIN CHOICE [31]), показало, что это не так. Частота рецидивов ВТЭО в группах АСК и ривароксабана 20 мг/сут составила соответственно 4,4 и 1,5% (у больных из группы высокого риска с неспровоцированным ВТЭО, соответственно 5,6 и 1,8%). При этом различия в отношении крупных и клинически значимых кровотечений между группами, принимающими АСК и ривароксабан, обнаружено не было. Таким образом, заменять ривароксабан на АСК в обсуждаемом случае не имело смысла.

Еще одной опцией, изучавшейся в EINSTEIN CHOICE, было снижение суточной дозы ривароксабана до 10 мг (доза, исходно зарегистрированная для первичной профилактики ВТЭО при ортопедических операциях). Обе дозы антикоагулянта – 20 мг и 10 мг – оказались сопоставимы в отношении профилактики тромботических эпизодов. При этом имелась лишь тенденция к дозозависимому снижению риска клинически значимых некрупных кровотечений: 2,7% против 2% (ОР 1,4 при 95% ДИ от 0,81 до 2,43). В октябре 2017 г. Европейское медицинское агентство по результатам исследования EINSTEIN CHOICE внесло изменения в инструкцию по ривароксабану: доза 10 мг один раз в день была одобрена для продленной (после 6 мес) профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА. По мнению европейских экспертов, дозу ривароксабана 20 мг следует сохранить за больными из груп-

пы высокого риска (например, при сопутствующих заболеваниях, определяющих высокий риск рецидива ВТЭО; а также при рецидивах на фоне терапии низкой дозой – 10 мг). В ноябре 2017 г. одобрение дозы 10 мг было получено американским Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов, а в конце августа 2018 г. соответствующее разрешение было выдано регуляторными органами Российской Федерации.

При ухудшении переносимости или серьезных опасениях в отношении развития кровотечений на фоне любой антикоагулянтной терапии можно обсуждать отмену препарата, обеспечив соответствующий контроль за рецидивами ВТЭО. В настоящее время наиболее простой и хорошо зарекомендовавшей себя опцией является определение уровня D-димера. Известно, что высокий уровень D-димера через 1 мес после прекращения приема антикоагулянтов является высоко значимым предиктором рецидивов ВТЭО [32, 33]. Есть основание считать, что реактивация тромбообразования, маркером которой является D-димер, может происходить и в более поздние сроки после отмены терапии. Поэтому контроль D-димера следует осуществлять неоднократно – перед принятием решения о прекращении лечения (при высоком уровне данного показателя антикоагулянтную терапию, вероятно, лучше продолжить), а затем в динамике через 1 мес, а возможно – и позже. Очевидно, что даже бессимптомное повышение уровня D-димера после окончания лечения может являться основанием для дальнейшего обследования (вены нижних конечностей) и возобновления приема антикоагулянта, как это было бы сделано при рецидивах ВТЭО.

Таким образом, следует говорить от трех возможных опциях после завершения обязательного курса лечения ВТЭО у обсуждаемого пациента, а именно – отказе от продленной антикоагуляции (с обеспечением соответствующих мер по активному поиску возможного рецидива заболевания) либо продолжении терапии ривароксабаном в одной из двух дозировок: 20 либо 10 мг/сут. По всей видимости, последний вариант со сниженной дозой ривароксабана наиболее подходит для «хрупкого» пациента с одновременным сочетанием ФР тромбозов и кровотечений.

Заключение

Представляя клинический разбор пожилого больного с хронической болезнью почек, тромбозом глубоких вен и тромбоэмболией легочной артерии, мы считаем необ-

ходимым продемонстрировать важность антикоагулянтной терапии, назначение которой в большинстве случаев является необходимым и достаточным условием улучшения прогноза. Показания к реперфузионному лечению ограничиваются случаями шока/гипотонии (3–5% от общего числа больных).

Спектр антикоагулянтов, используемых для лечения и вторичной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений, включает гепарины, антагонисты витамина К и все доступные в России пероральные антикоагулянты.

При выборе антикоагулянтного лечения следует принимать во внимание возраст, массу тела и функцию почек пациента. Нарушение функции почек, пожилой возраст и «хрупкость» больного указывают, прежде всего, на высокий риск кровотечений. В этих условиях предпочтение, вероятно, следует отдавать ПОАК, в том числе ривароксабану как препарату, имеющему соответствующую доказательную базу (пожилые, «хрупкие», больные с ХБП).

При решении вопроса о целесообразности продленного лечения (спустя 3–6 мес после эпизода венозных тромбоэмболических осложнений) следует ориентироваться на наличие провоцирующего фактора, анамнез рецидивов венозных тромбоэмболических осложнений, риск кровотечений и переносимость исходной антикоагулянтной терапии.

Для продленного лечения следует использовать тот же препарат, что и в остром периоде венозных тромбоэмболических осложнений. В целях повышения безопасности следует иметь в виду возможность снижения дозы антикоагулянта, в частности – ривароксабана с 20 до 10 мг/сут. Данная тактика, вероятно, наиболее применима в отношении пожилых, «хрупких» больных, с высоким риском кровотечений, не имеющих строгих оснований для «высокой» дозы (например, сохраняющийся сильный фактор риска, рецидивирующий неспровоцированный тромбоз, особенно на фоне снижения дозы лекарственного препарата, и т. п.).

При ухудшении переносимости антикоагулянтного лечения или опасениях в отношении развития кровотечений может обсуждаться прерывание антикоагуляции с определением уровня D-димера в динамике. Высокий уровень D-димера следует рассматривать как критерий для продолжения/возобновления терапии (в отсутствие явных противопоказаний).

Information about the author:

Institute of Clinical Cardiology named after A. L. Myasnikov of National Cardiology Research Center, Moscow, Russia

Atherothrombosis Department

Komarov Andrey L. – MD, PhD.

E-mail: andrkomarov@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A. et al.; VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007;98:756–764.
- Heit J.A., Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. *J Thromb Haemost* 2005 Aug;3(8):1611–7.
- Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. et al.; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604–612.
- Monreal M., Falgá C., Valle R. et al.; RIETE Investigators. Venous thromboembolism in patients with renal insufficiency: findings from the RIETE Registry. *Am J Med* 2006;119(12):1073–1079. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.04.028.
- Böttger B., Wehling M., Bauersachs R.M. et al. Prevalence of renal insufficiency in hospitalised patients with venous thromboembolic events: a retrospective analysis based on 6,725 VTE patients. *Thromb Res* 2014;134(5):1014–1019. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.09.003.
- Bauersachs R.M., Lensing A.W., Prins M.H. et al. Rivaroxaban versus enoxaparin/vitamin K antagonist therapy in patients with venous thromboembolism and renal impairment. *Thromb J* 2014;12:25. DOI: 10.1186/1477-9560-12-25.
- Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S. et al., ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39(16):1330–1393. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136.
- 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014 Nov 14; 35(43):3033–69. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu283.
- Antithrombotic Therapy for VTE Disease. CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149(2):315–352.
- Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:1788–1830.
- Engelberger R.P., Kucher N. Ultrasound-assisted thrombolysis for acute pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J* 2014;35(12):758–764. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu029.
- Stein P.D., Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *Am J Med* 2012;125(5):465–470. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.10.015.
- Jiménez D., de Miguel-Díez J., Guijarro R. et al.; RIETE Investigators. Trends in the Management and Outcomes of Acute Pulmonary Embolism: Analysis From the RIETE Registry. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(2):162–170. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.10.060.
- Kline J.A., Steuerwald M.T., Marchick M.R. et al. Prospective evaluation of right ventricular function and functional status 6 months after acute submassive pulmonary embolism: frequency of persistent or subsequent elevation in estimated pulmonary artery pressure. *Chest* 2009;136(5):1202–1210. DOI: 10.1378/chest.08-2988.
- Meyer G., Vicaut E., Danays T. et al. for PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014;370(15):1402–1411. DOI: 10.1056/NEJMoa1302097.
- Konstantinides S.V., Vicaut E., Danays T. et al. Impact of Thrombolytic Therapy on the Long-Term Outcome of Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(12):1536–1544. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.12.039.
- Chatterjee S., Chakraborty A., Weinberg I. et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA* 2014;311(23):2414–2421. DOI: 10.1001/jama.2014.5990.
- Geldhof V., Vandenbrielle C., Verhamme P., Vanassche T. Venous thromboembolism in the elderly: efficacy and safety of non-VKA oral anticoagulants. *Thromb J* 2014;12:21. DOI: 10.1186/1477-9560-12-21.
- Rockwood K, Stadnyk K, MacKnight C, McDowell I, Hebert R, Hogan DB. A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people. *Lancet* 1999;353:205–206.
- Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Vorobiova N.M. et al. Anti-thrombotic therapy in elderly and senile age: an expert consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(3):4–33. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-4-33> Russian (Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Воробьева Н.М. и др. Антитромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте: согласованное мнение экспертов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2017;16(3):4–33.)
- Wang Y, Wang C., Chen Z. et al.; Chinese EINSTEIN Investigators. Rivaroxaban for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis and pulmonary embolism in Chinese patients: a subgroup analysis of the EINSTEIN DVT and PE studies. *Thromb J* 2013;11(1):25. DOI: 10.1186/1477-9560-11-25.
- Moustafa F, Giorgi Pierfranceschi M., Di Micco P. et al.; RIETE Investigators. Clinical outcomes during anticoagulant therapy in fragile patients with venous thromboembolism. *Res Pract Thromb Haemost* 2017;1(2):172–179. DOI: 10.1002/rth2.12036.
- Prins M.H., Lensing A.W., Bauersachs R. et al.; EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J* 2013;11(1):21. DOI: 10.1186/1477-9560-11-21.
- Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. The EINSTEIN-PE Investigators. *N Engl J Med* 2012;366:1287–1297.
- Böhm M., Ezekowitz M.D., Connolly S.J. et al. Changes in Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis From the RE-LY Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(23):2481–2493. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.03.577.
- Fordyce C.B., Hellkamp A.S., Lokhnygina Y. et al.; ROCKET AF Steering Committee and Investigators. On-Treatment Outcomes in Patients With Worsening Renal Function With Rivaroxaban Compared With Warfarin: Insights From ROCKET AF. *Circulation* 2016;134(1):37–47. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021890.
- Rossiiskie klinicheskie rekomendacii po diagnostike, lecheniju i profilaktike venoznyh tromboembolicheskikh oslozhnenij. *Flebologija* 2015;4(2):1–52. Russian (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоемболических осложнений. *Флебология* 2015;4(2):1–52.)
- Prins M.H., Lensing A.W.A., Prandoni P. et al. Risk of recurrent venous thromboembolism according to baseline risk factor profiles. *Blood Adv* 2018;2(7):788–796. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018017160.
- Brighton T.A., Eikelboom J.W., Mann K. et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012; 367:1979–1987.
- Becattini C., Agnelli G., Schenone A. et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;366:1959–1967.
- Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, et al for EINSTEIN CHOICE Investigators. *N Engl J Med* 2017 Mar 30;376(13):1211–1222. DOI: 10.1056/NEJMoa1700518.
- Palareti G., Cosmi B., Legnani C. et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006;355(17):1780–1789.
- Palareti G., Cosmi B., Legnani C. et al. D-dimer to guide the duration of anticoagulation in patients with venous thromboembolism: a management study. *Blood* 2014;124(2):196–203.

Поступила 24.09.18 (Received 24.09.18)



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

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ОКС, ПЕРЕНЕСШИХ ЧКВ



ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ТРЕБУЕМАЯ ВРАЧАМИ, БЕЗОПАСНОСТЬ, НЕОБХОДИМАЯ ПАЦИЕНТАМ¹

Эффидент – антиагрегант нового поколения:

- > Более выраженная эффективность снижения сердечно-сосудистых событий по сравнению с клопидогрелем²
- > Большая эффективность в предупреждении тромбоза стента в сравнении с клопидогрелем²
- > Более высокая приверженность к лечению благодаря однократному приему по сравнению с тикагрелором^{3,4}



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ*

Состав. Прасугрел гидрохлорид 5,49/10,98 мг, соответствует прасугрелу (основанию) 5,00/10,00 мг.

Показания к применению. Для предупреждения тромботических осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), которым планируется чрезкожная коронарная ангиопластика; пациентам с нестабильной стенокардией (НС) или инфарктом миокарда; без подъема сегмента ST (ИМБПСТ), которым планируется чрезкожная коронарная ангиопластика. Пациентам планируются коронарная ангиопластика (КА), пациентам планируются перичная или отложенная чрезкожная коронарная ангиопластика. Для предупреждения тромбоза стента при острых коронарных синдромах (ОКС).

Способ применения и дозы. Внутрь, независимо от приема пищи. Недопустимо разламывать или ломать таблетку перед приемом. Прием начинают с одной нагрузочной дозы 60 мг. Далее принимают ежедневную поддерживающую дозу 10 мг. Пациенты с ИМБПСТ/НС, которым проводится коронарная ангиография в течение 48 часов после госпитализации, должны принимать нагрузочную дозу только во время чрезкожной коронарной ангиопластики. Пациенты, принимающие прасугрел, также должны ежедневно принимать ацетилсалициловую кислоту (75–325 мг). У пациентов с ОКС, которым была проведена чрезкожная коронарная ангиопластика, преждевременное прекращение терапии любым антиагрегантом, может привести к повышенному риску тромбоза, инфаркта миокарда или смерти. Рекомендуется лечение продолжительностью до 12 месяцев, если не возникнут показания для отмены препарата. Пациенты с массой тела <60 кг: прием начинают с однократной нагрузочной дозы 60 мг. Далее принимают ежедневную поддерживающую дозу 5 мг. Пациенты в возрасте 75 лет или старше: прием начинают с однократной нагрузочной дозы 60 мг. Далее в качестве альтернативы ежедневной поддерживающей дозе 10 мг может рассматриваться ежедневная поддерживающая доза 5 мг.

Пациенты с почечной недостаточностью: коррекция дозы не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью: Для пациентов с умеренной печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется (класс А и В по шкале Чайлд-Пью). Дети и подростки: не рекомендуется, так как данные об эффективности и безопасности недостаточны.

Противопоказания. Установленная повышенная чувствительность к прасугрелу или к любому компоненту входящему в состав препарата; состояния с повышенным риском кровотечения (патологические кровотечения, например, при пептической язве); пре-

существующее нарушение мозгового кровообращения (ПНМК) или инсульт в анамнезе; тяжелая печеночная недостаточность (класс С по шкале Чайлд-Пью); дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; возраст до 18 лет; планируемое срочное АКШ, в связи с тем, что это связано с более высоким риском послеоперационного кровотечения. При проведении планового АКШ рекомендована предшествующая (за 7 дней до планируемой операции) отмена прасугрела.

Особые указания. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) может возникнуть менее чем через 2 недели после начала приема препарата. ТТП – серьезное заболевание, которое может привести к летальному исходу и требующее срочного лечения, включая плазмаферез. ТТП характеризуется тромбоцитопенией, неврологическими нарушениями, нарушением функции почек и лихорадкой. Хирургические вмешательства. Пациентам рекомендуется сообщать врачам, в том числе стоматологам, о применении прасугрела перед назначением плановых операций и до того, как будут назначены другие препараты. Увеличение частоты кровотечений в 3 раза и их тяжести может наблюдаться у пациентов с АКШ в течение 7 дней после отмены прасугрела. Риск кровотечения. Пациентов с пониженным артериальным давлением, тех, кому недавно была проведена коронарная ангиопластика, пациентов с АКШ или другими хирургическими процедурами необходимо обследовать на наличие кровотечений, даже при отсутствии явных признаков. У пациентов с ИМБПСТ, принимавших нагрузочную дозу прасугрела в среднем за 4 часа перед диагностической коронарной ангиографией увеличился риск больших и малых кровотечений по сравнению с пациентами, принимавшими нагрузочную дозу прасугрела во время чрезкожной коронарной ангиопластики. Гиперчувствительность, включая ангионевротический отек, у пациентов, принимавших прасугрел, в том числе у пациентов с реакцией гиперчувствительности к другим тиаенолидинам в анамнезе.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами.

Варфарин: с осторожностью в связи с возможностью увеличения риска кровотечения. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): одновременный прием не исследовался. В связи с возможностью увеличения риска кровотечения, применение НПВП и прасугрела должно проводиться с особой осторожностью. Лекарственные средства, метаболизирующиеся изоферментом CYP2B6. Прасугрел – слабый ингибитор изофермента CYP2B6. У здоровых субъектов прасугрел на 23 % снижал эффект гидроксипропиона-

– метаболита бупропиона, образованного изоферментом CYP2B6. Такой эффект может быть клинически выраженным только когда прасугрел применяется совместно с препаратами, имеющими узкое терапевтическое окно и метаболизирующимися исключительно изоферментом CYP2B6 (например, с циклофосфамидом или эфвирензетом). Другие виды сочетанного применения препаратов: можно одновременно применять с препаратами, метаболизируемыми изоферментами цитохрома P450, включая статины, или с препаратами, являющимися индукторами или ингибиторами изоферментов цитохрома P450. Также можно одновременно применять с ацетилсалициловой кислотой, гепарином, дигоксидом и препаратами, повышающими pH желудочного сока, включая ингибиторы протонной помпы и блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов.

Беременность и период грудного вскармливания. Клинических исследований не проводилось. Неизвестно, выделяется ли прасугрел с грудным молоком. Должно быть принято решение, прекратить ли кормление или прекратить прием препарата, принимая во внимание соотношение польза/риск при назначении препарата кормящей женщине.

Прасугрел может назначаться во время беременности, только если потенциальная польза для матери оправдывает потенциальный риск для плода.

Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психических и физических реакций*. Не установлено.

Побочное действие.

Побочные эффекты, выявленные в ходе клинических исследований (при лечении острых коронарных синдромов).

Кровотечения не связанные с АКШ: большие кровотечения по классификации TIMI (угрожающие жизни), в том числе: фатальные, клинически выраженные ВЧК, требующие интродных препаратов, требующие хирургического вмешательства, требующие переливания крови (≥ 4 единицы), малые кровотечения по TIMI.

Кровотечения, связанные с АКШ: большие кровотечения по классификации TIMI, малые кровотечения по классификации TIMI, повторная операция, переливание ≥ 5 единиц крови, кровоизлияние в мозг.

Побочные реакции геморрагического характера. Нарушения со стороны органа зрения. Нечасто (>0.1% и <1%): кровоизлияние в глаз. Нарушения со стороны сосудов. Часто (>1% и <10%): гематома. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения. Часто (>1% и <10%): носовое кровотечение; нечасто (>0.1% и <1%): кровохарканье.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Часто (>1% и <10%): желудочно-кишечное кровотечение; нечасто (>0.1% и <1%): ректальное кровотечение, кровотечение из десен, кровянистый стул (гематохезия), забрюшинное кровотечение. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Часто (>1% и <10%): экхимоз. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей. Часто (>1% и <10%): гематурия. Общие расстройства и нарушения в месте введения. Часто (>1% и <10%): гематома в месте пункции сосуда, кровотечение в месте пункции. Правмы, интоксикации и осложнения манипуляций. Часто (>1% и <10%): ушиб; нечасто (>0.1% и <1%): подкожная гематома, кровотечение после проведения процедуры.

Побочные реакции негеморрагического характера. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы. Часто (>1% и <10%): анемия; редко (>0.01% и <0.1%): тромбоцитопения (сохранение тромбоцитов <50 x 10⁹/л). Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Часто (>1% и <10%): сыпь. При использовании стандартных режимов дозирования прасугрела пациенты, перенесшие ранее инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), имеют больший риск развития инсульта или ТИА, чем пациенты с отсутствием этих заболеваний в анамнезе.

Спонтанные побочные реакции. Реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек, встречались с частотой >0.01% и <0.1%. Тромботическая пурпура встречалась с частотой <0.01%.

Передозировка. Фармакологические свойства*. Антиагрегантное средство; является антагонистом рецепторов класса P2Y₁₂ к аденозиндифосфату (АДФ) и вследствие этого ингибирует активацию и агрегацию тромбоцитов.

Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата. АО «Сервье», Россия, www.servier.ru

Номер регистрационного удостоверения:

Эффидент®
прасугрел таблетки

1. Robert Wilcox et al. Current Medical Research and Opinion, 30:11, 2193-2205. 2. Wiwiot SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007;357(20):2001–15. 3. Sameer D. Saini, Philip Schoenfeld, Kellee Kaulback, Marla C. Dubinsky. Effect of Medication Dosing Frequency on Adherence in Chronic Diseases (Влияние частоты приема лекарственных препаратов на соблюдение плана лечения при хронических заболеваниях). 2009;06(01) 4. Эффидент. Инструкция по применению.