

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

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

# КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



KARDIOLOGIA

5'2019

Том 59

**ХОБЛ и показатели  
обмена коллагена  
у пациентов с ИБС**

**АВТОНОМНАЯ КАРДИАЛЬНАЯ  
НЕЙРОПАТИЯ ПРИ БЕЗБОЛЕВОЙ  
ИШЕМИИ МИОКАРДА**

**ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ  
В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ  
ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ  
С ПОРОКАМИ СЕРДЦА**

**МАРКЕРЫ ФИБРОЗА  
ММП-9 и TIMP-1 при ИБС  
и СД 2-го типа  
и БЕЗ НЕГО**

**РЕКОМЕНДАЦИИ  
ПО МАТЕРИАЛАМ ЕВРОПЕЙСКОЙ  
АССОЦИАЦИИ ПО ИЗУЧЕНИЮ  
РИТМА СЕРДЦА 2018 г.  
ПРИМЕНЕНИЕ ПРЯМЫХ  
ПЕРОРАЛЬНЫХ  
АНТИКОАГУЛЯНТОВ  
при ФП**

**НОВЫЕ ЦЕЛИ В КОНТРОЛЕ АД.  
АРГУМЕНТЫ «ЗА» И «ПРОТИВ»**

# Выбирая Ксарелто® сегодня, вы можете защитить ваших пациентов с ТГВ или ТЭЛА завтра



**Монотерапия ВТЭО с 1-го дня без использования инъекционных антикоагулянтов<sup>1-3,5</sup>**



**Благоприятный профиль эффективности в течение всего курса лечения ТГВ/ТЭЛА, включая первые 3 недели самого высокого риска рецидива<sup>1-5</sup>**



**Возможность снижения риска больших кровотечений в ~2 раза\* по сравнению с эноксапарином + АВК, в том числе у ослабленных пациентов<sup>\*\*,\*3</sup>**



**Единственный ПОАК с удобным однократным приемом<sup>а</sup> и возможностью выбора дозировки после 6 месяцев лечения<sup>б</sup> ТГВ/ТЭЛА<sup>5-7</sup>**

ТЭЛА – тромбоз легочной артерии; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ВТЭО – венозные тромбозоэмболические осложнения; АВК – антагонисты витамина К.  
<sup>1</sup> После 21-го дня лечения. <sup>2</sup> После как минимум 6 месяцев лечения тромбоза, в зависимости от соотношения риска рецидива ТГВ/ТЭЛА и риска кровотечения.  
<sup>3</sup> 40 случаев больших кровотечений в группе ривароксабана и 72 случая в группе эноксапарина + АВК. <sup>\*\*</sup> Пациенты старше 75 лет, с массой тела <=50кг, КЛкр <50 мл/мин.

**КСАРЕЛТО®**. Международное непатентованное название: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой, 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 2,5/10/ 15/ 20 мг ривароксабана микроинкапсулированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинационной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиагидропиридамом - клопидогрелем или тиклопидомом (для таблеток 2,5 мг) – профилактика венозной тромбозоэмболии (ВТЭО) у пациентов, подвергшихся большинству ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях (для таблеток 10 мг) – профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен (ТГВ) или тромбозоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА (для таблеток 10 мг) – профилактика инсульта и системной тромбозоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий некапанального происхождения (для таблеток 15/20 мг) – лечение тромбоза глубоких вен и тромбозоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА (для таблеток 15/20 мг). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу таблеток; клинически значимые активные кровотечения (например, внутримозговое кровоизлияние, желудочно-кишечное кровоизлияние); заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечения; беременность и период лактации (период грудного вскармливания); детский и подростковый возраст до 18 лет; тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр < 15 мл/мин); сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аликсабан, дабигатран и др.), кроме случаев, когда пациент переводится с терапии или на терапию препаратом Ксарелто®, или же когда ИФГ назначается в низких дозах для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера; наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например врожденный дефицит лактазы или глюкозогалактозная мальабсорбция) (в связи с наличием в составе лактозы). **Дополнительно для таблеток 2,5 мг** лечение ОКС при помощи антиагрегантов, у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку. **Дополнительно для таблеток 10 мг, 2,5 мг** цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью. **Дополнительно для таблеток 10/15/20 мг** перенесение или состояние, связанное с повышенным риском больших кровотечений (например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, недавнее внутримозговое кровоизлияние, диагностированное или предполагаемое варикозное расширение вен шеи/лица, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или большие аномалии сосудов головного или спинного мозга). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** – При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, при 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). – Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противорифовыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протезы ВИЧ (например, ритонавиром). – Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин), повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие системное лечение противорифовыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протезы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагре-

ганты, другие антитромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗСН), норэпинефрина (СИОЗСН). **Дополнительно для таблеток 10/15/20 мг:** Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противорифовыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протезы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения. **Дополнительно для таблеток 10 мг:** У пациентов с риском обострения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки может быть оправдано назначение профилактического противоязвенного лечения. **Дополнительно для таблеток 10/2,5 мг** недавно перенесенном внутримозговом или внутримозговом кровоизлиянии, при патологии сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируют в зависимости от локализации, степени тяжести или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развились симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор\*, диарея, рвота\*, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боли в конечностях\*, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию)\*, нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины крови)\*, лихорадка\*, периферический отек, снижение общей мышечной силы и интуитивности (включая послеоперационную анемию и кровотечение из ран), гематома. <sup>а</sup> Наблюдались после больших ортопедических операций.

<sup>б</sup> регистрировались при лечении ВТЭО как очень частые у женщин моложе 55 лет.  
**Регистрационный номер:** для таблеток 2,5 мг: ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 23.04.2018; для таблеток 10 мг: ЛСР-009820/09. Актуальная версия инструкции от 28.08.2018; для таблеток 15/20 мг: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.08.2018. **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение и производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

**Литература:** 1. The EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med 2012; 366:1287–1297. 2. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2010; 363:2499–2510. 3. Prins M.H., Lensing A.W.A., Bauersachs R. et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. Thrombosis J. 2013; 11(1): 21. 4. Limone B.L., Hernandez A.V., Michalak D., Bookhart B.K., Coleman C.L. Timing of recurrent venous thromboembolism early after the index event: a meta-analysis of randomized controlled trials. Thromb Res. 2013; 132: 420–26. 5. Инструкция по применению препарата для медицинского применения Ксарелто® 15, 20 мг от 17.08.2018. 6. Инструкция по применению препарата для медицинского применения Ксарелто® 10 мг от 28.08.2018. 7. Weitz J.J., Lensing A.W., Prins M.H. et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med. 2017; 376(13): 1211–22.

# КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

## KARDIOLOGIJA

## 5'2019

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

## Том 59

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

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

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

### РЕДАКЦИЯ

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

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

### ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Общество специалистов по сердечной недостаточности»

Директор Издательства:  
Чайковский М. Э.

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

### РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМЫ

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

### ИНДЕКСЫ РОСПЕЧАТИ

Для индивидуальных подписчиков – 71440  
Для предприятий и организаций – 71441

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

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Адамян К. Г. (Армения)	Иоселиани Д. Г. (Москва)	Савина Н. М. (Москва)
Азизов В. А. (Азербайджан)	Карпов Р. С. (Томск)	Терещенко С. Н. (Москва)
Атьков О. Ю. (Москва)	Коваленко В. Н. (Украина)	Чазов Е. И. (Москва)
Белов Ю. В. (Москва)	Курбанов Р. Д. (Узбекистан)	Шалаев С. В. (Тюмень)
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 18.05.2019. 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

## 5'2019

## 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:  
ПИ № ФС77-26694, date 22.12.2006

### EDITORIAL OFFICE

121087, Russia, Moscow,  
Beregovoy proezd, 5-2-215,  
tel.: +7 495 7652428  
(mob.) +7 926 2038202

E-mail: kruglova-cardio@mail.ru,  
Web-сайт: lib.ossn.ru

Head of the Editorial office: Kruglova I. M.  
Scientific editors:  
Laykischev A. A., Savina N. M., Yavelov I. S.

### PUBLISHER

Russian Heart Failure Society  
Managing Editor: Chaikovskiy M. E.

### Address for correspondence:

121087, Russia, Moscow,  
Beregovoy proezd, 5-2-215,

### Catalog PRESSA ROSSII:

71440 – Personal, 71441 – Corporate

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

Deputy Editor – Arutyunov G. P. (Moscow)

Deputy Editor – Mareev V. Yu. (Moscow)

Deputy Editor – Sidorenko B. A. (Moscow)

Responsible secretarial – Liakishev A. A. (Moscow)

Responsible secretarial – Rylova A. K. (Moscow)

### EDITORIAL BOARD

Ageev F. T. (Moscow)

Alekhin M. N. (Moscow)

Anker Stefan (Germany)

Ardashev A. V. (Moscow)

Aronov D. M. (Moscow)

Batyrallyev T. A. (Kyrgyzstan)

Boytsov S. A. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Galyavich A. S. (Kazan)

Garganeeva A. A. (Tomsk)

Gendlin G. E. (Moscow)

Gilyarevsky S. R. (Moscow)

Glezer M. G. (Moscow)

Golitsyn S. P. (Moscow)

Gratsiansky N. A. (Moscow)

Gurevich M. A. (Moscow)

Deev A. D. (Moscow)

Dovgalevsky P. Ya. (Saratov)

Drapkina O. M. (Moscow)

Duplyakov D. V. (Samara)

Zadionchenko V. S. (Moscow)

Zateyschikov D. A. (Moscow)

Kapelko V. I. (Moscow)

Karpov Yu. A. (Moscow)

Kobalava Zh. D. (Moscow)

Koziova N. A. (Perm)

Lopatin Yu. M. (Volgograd)

Mamedov M. N. (Moscow)

Martsevich S. J. (Moscow)

Nedogoda S. V. (Volgograd)

Oganov R. G. (Moscow)

Orlova Ia. A. (Moscow)

Paleev N. R. (Moscow)

Panchenko E. P. (Moscow)

Perepech N. B. (S-Petersburg)

Pershukov I. V. (Voronezh)

Pogosova N. V. (Moscow)

Pokrovsky A. V. (Moscow)

Rozenshtaukh L. V. (Moscow)

Sokolov E. I. (Moscow)

Seferovich Petar (Serbia)

Sytnikova M. Yu. (S-Petersburg)

Skibitsky V. V. (Krasnodar)

Tarlovskaya E. I. (N-Novgorod)

Filippatos Gerasimos (Greece)

Fomin I. V. (N-Novgorod)

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

Shlyakhto E. V. (S-Petersburg)

Yavelov I. S. (Moscow)

Albert Waldo (USA)

Cappato Riccardo (Italy)

ČEŠKA Richard (Czech Republic)

Ma Chang-Sheng (China)

C. Michael Valentine (USA)

Samuel Lévy (French)

### EDITORIAL COUNCIL

Adamyan K. G. (Armenia)

Azizov V. A. (Azerbaijan)

Atkov O. Yu. (Moscow)

Belov Y. V. (Moscow)

Dzhusipov A. K. (Kazakhstan)

Iosseliani D. G. (Moscow)

Karpov R. S. (Tomsk)

Kovalenko V. N. (Ukraine)

Kurbanov R. D. (Uzbekistan)

Popovich M. I. (Moldova)

Savina N. M. (Moscow)

Tereshchenko S. N. (Moscow)

Chazov E. I. (Moscow)

Shalaev S. V. (Moscow)

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

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

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

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

Printed in PC PRINTEX.

Periodicity – 12 issues per year.

Circulation – 5 000 copies.

Reprint is possible only with permission of publishing house.

© ООО «Общество специалистов по сердечной недостаточности»

## Содержание

### ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

*Мясоедова Е. И.*

Влияние сопутствующей хронической обструктивной болезни легких на показатели маркеров обмена коллагена у пациентов с ишемической болезнью сердца

*Татарченко И. П., Зайцева А. В., Молокова Е. А.*  
Безболевая ишемия миокарда как следствие автономной кардиальной нейропатии

### ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

*Комарова И. С., Карова Л. Б., Андреева Н. В., Черкасова Н. А., Желнов В. В.*  
Влияние реперфузии миокарда на ишемическую митральную регургитацию у пациентов с острым инфарктом миокарда

### ПОРОКИ СЕРДЦА

*Аверина И. И., Бокерия О. Л., Мироненко М. Ю., Александрова С. А.*  
Развитие диастолической дисфункции в послеоперационном периоде у пациентов с приобретенными пороками сердца

### АТЕРОСКЛЕРОЗ

*Седых Д. Ю., Казанцев А. Н., Тарасов Р. С., Кашталап В. В., Волков А. Н., Грачев К. И., Шабаяев А. Р., Барбараш О. Л.*  
Предикторы прогрессирования мультифокального атеросклероза у пациентов, перенесших инфаркт миокарда

*Генкель В. В., Шапошник И. И.*  
Показатели эндотелиальной скорости сдвига в сонной артерии как маркер системного атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

*Дергилев К. В., Цоколаева З. И., Белоглазова И. Б., Ратнер Е. И., Парфенова Е. В.*  
Сравнительная эффективность эпикардиальной трансплантации прогениторных клеток сердца в виде клеточных пластов и интрамиокардиальных инъекций при стимуляции регенеративных процессов в постинфарктном сердце

## Contents

### ISCHEMIC HEART DISEASE

5 *Myasoedova E. I.*  
Effect of Concomitant Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Markers of Collagen Metabolism in Patients with Ischemic Heart Disease

13 *Tatarchenko I. P., Zaitseva A. V., Molokova E. A.*  
Silent Myocardial Ischemia as a Result of Cardiac Autonomic Neuropathy

### ACUTE CORONARY SYNDROME

18 *Komarova I. S., Karova L. B., Andreeva N. V., Cherkasova N. A., Zhelnov V. V.*  
Effect of Myocardial Reperfusion on Ischemic Mitral Regurgitation in Patients with Acute Myocardial Infarction

### ACQUIRED HEART DEFECTS

26 *Averina I. I., Bockeria O. L., Mironenko M. Yu., Aleksandrova S. A.*  
Development of Diastolic Dysfunction in Patients with Acquired Heart Diseases in the Postoperative Period

### ATHEROSCLEROSIS

36 *Sedykh D. Yu., Kazantsev A. N., Tarasov R. S., Kashtalap V. V., Volkov A. N., Grachev K. I., Shabayev A. R., Barbarash O. L.*  
Predictors of Progressive Course of Multifocal Atherosclerosis in Patients with Myocardial Infarction

45 *Genkel V. V., Shaposhnik I. I.*  
Carotid Wall Shear Rate as a Marker of Systemic Atherosclerosis and Atherosclerotic Cardiovascular Disease

### EXPERIMENTAL CARDIOLOGY

53 *Dergilev K. V., Tsokolayeva Z. I., Beloglazova I. B., Ratner E. I., Parfyonova Ye. V.*  
Epicardial Transplantation of Cardiac Progenitor Cells Based Cells Sheets is More Promising Method for Stimulation of Myocardial Regeneration, Than Conventional Cell Injections

# Содержание

## ОБЗОР

Беленков Ю. Н., Привалова Е. В.,  
Юсупова А. О., Жито А. В.  
Маркеры фиброза сосудистой стенки  
ММП-9 и TIMP-1 у пациентов  
с ишемической болезнью сердца  
в сочетании с сахарным диабетом  
2-го типа и без него

## ЮБИЛЕЙ

Швалева Вадим Николаевич  
(к 90-летию со дня рождения)

## ПРАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ ПРИЛОЖЕНИЕ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКИХ ВРАЧЕЙ

### КЛИНИЧЕСКИЕ СЕМИНАРЫ

Попова Л. В., Кондратьева Т. Б.,  
Аксенова М. Б., Хлевчук Т. В., Каневская М. З.  
Рекомендации по применению прямых  
пероральных антикоагулянтов  
у пациентов с фибрилляцией предсердий  
(по материалам Европейской Ассоциации  
по изучению ритма сердца, 2018 г.)

Рычков А. Ю., Хорькова Н. Ю.  
Антитромботическая терапия  
при фибрилляции предсердий  
и хронической ишемической болезни сердца

Антропова О. Н., Осипова И. В.  
Новые цели в контроле артериального давления:  
аргументы «за» и «против»

### КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Меркулов Е. В., Сапельников О. В., Власова Э. Е.,  
Николаева О. А., Черкашин Д. И., Певзнер Д. В.,  
Грамович В. В., Омаров О. М., Саидова М. А.,  
Терещенко А. С., Арутунян Г. К., Акчурин Р. С.  
Осложнения катетерной абляции  
у пациента с фибрилляцией предсердий:  
стеноз всех легочных вен. Особенности  
эндоваскулярного лечения

# Contents

## REVIEW

61 Belenkov Y. N., Privalova E. V.,  
Iusupova A. O., Zhito A. V.  
Markers of Vascular Wall Fibrosis  
Metalloproteinase-9 and Tissue Inhibitor  
of Metalloproteinases-1 in Patients with  
Ischemic Heart Disease with and without  
Concomitant Type-2 Diabetes Mellitus

## JUBILEE

67 Shvalev Vadim Nikolaevich  
(to the 90<sup>th</sup> Birthday)

## PRACTICAL CARDIOLOGY SUPPLEMENT FOR PRACTISING PHYSICIANS

### CLINICAL SEMINARS

68 Popova L. V., Kondratieva T. B.,  
Aksenova M. B., Khlevchuk T. V., Kanevskaya M. Z.  
Recommendations on the Use of Non-Vitamin K  
Antagonist Oral Anticoagulants  
in Patients with Atrial Fibrillation  
(Based on 2018 European Heart Rhythm  
Association Practical Guide)

80 Rychkov A. Yu., Khorkova N. Yu.  
Antithrombotic Therapy  
in Atrial Fibrillation  
and Chronic Ischemic Heart Disease

87 Antropova O. N., Osipova I. V.  
New Targets in Blood Pressure Control:  
Arguments Pro and Contra

### CASE REPORTS

92 Merkulov E. V., Sapelnikov O. V., Vlasova E. E.,  
Nikolaeva O. A., Cherkashin D. I., Pevzner D. V.,  
Gramovich V. V., Omarov O. M., Saidova M. A.,  
Tereshchenko A. S., Arutunyan G. K., Akchurin R. S.  
Complications of the Catheter  
Treatment of Atrial Fibrillation:  
Stenosis of All Pulmonary Veins  
after Radiofrequency Ablation

Мясоедова Е. И.

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия

## ВЛИЯНИЕ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ НА ПОКАЗАТЕЛИ МАРКЕРОВ ОБМЕНА КОЛЛАГЕНА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Ключевые слова: ишемическая кардиомиопатия, хроническая обструктивная болезнь легких, маркеры обмена коллагена.

Ссылка для цитирования: Мясоедова Е. И. Влияние сопутствующей хронической обструктивной болезни легких на показатели маркеров обмена коллагена у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2019;59(5):5–12.

### РЕЗЮМЕ

*Цель исследования.* Изучить показатели коллагенового обмена миокарда у пациентов с ишемической кардиомиопатией (ИКМП) и оценить влияние сопутствующей хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) на их уровни. *Материалы и методы.* В исследование включены 130 пациентов с ИКМП (средний возраст 55,5 [43; 63] года) и 42 пациента с ИКМП и ХОБЛ (средний возраст 54,8 [41; 63] года). Определение уровней матриксной металлопротеиназы 1-го типа (ММП-1) и ее тканевого ингибитора (ТИМП-1), трансформирующего фактора роста  $\beta_1$  (ТФР- $\beta_1$ ), аутоантител к коллагенам I и III типов (АТК I тип и III тип) в сыворотке крови осуществляли с помощью коммерческих тест-систем, основанных на методе твердофазного иммуноферментного анализа. Объемную фракцию интерстициального коллагена миокарда (ОФИК) рассчитывали по методике J. Shirani и соавт. *Результаты.* У пациентов с ИКМП в сочетании с ХОБЛ, как и у пациентов с ИКМП, выявлен дисбаланс в обмене коллагена внеклеточного матрикса. При этом у пациентов с ИКМП+ХОБЛ процессы деградации коллагена на фоне фиброза внеклеточного матрикса еще более выражены, чем у пациентов с ИКМП. Об этом свидетельствует отсутствие статистически значимых различий по ОФИК миокарда ( $p=0,703$ ) и уровню ТФР- $\beta_1$  ( $p=0,074$ ), а также статистически значимо более высокие показатели активности ММП-1 ( $p=0,037$ ), соотношения ММП-1/ТИМП-1 ( $p=0,045$ ) и продукции АТК I и III типов ( $p=0,042$  и  $p=0,039$  соответственно). *Заключение.* Наличие ХОБЛ у больных ИКМП ассоциируется с нарастанием дисбаланса в системе протеолиз – антипротеолиз в сторону распада коллагена, что может приводить к более выраженным структурным изменениям миокарда и, как следствие, усугублять функциональные нарушения органа.

Myasoedova E. I.

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

## EFFECT OF CONCOMITANT CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE ON MARKERS OF COLLAGEN METABOLISM IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

Keywords: ischemic cardiomyopathy; chronic obstructive pulmonary disease; collagen metabolism markers.

For citation: Myasoedova E. I. Effect of Concomitant Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Markers of Collagen Metabolism in Patients with Ischemic Heart Disease. *Kardiologiya*. 2019;59(5):5–12.

### SUMMARY

*Aim.* To study parameters of collagen myocardial metabolism in patients with ischemic cardiomyopathy (ICMP) and to assess the effect of concomitant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on their levels. *Materials and methods.* We examined 130 patients with ICMP (mean age 55.5 [43; 63] years) and 42 patients with ICMP and COPD (mean age 54.8 [41; 63] years). Determination of serum levels of matrix metalloproteinase-1 (MMP-1), its tissue inhibitor (TIMP-1), transforming growth factor- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ), and autoantibodies to collagen types I and III was carried out with the help of commercial test systems based on the method of solid-phase enzyme immunoassay. Calculation of the volume fraction of interstitial collagen (VFIC) of the myocardium was carried out by the method of J. Shirani. *Results.* In patients with ICMP combined with COPD, as well as in patients with ICMP we found disbalance in the metabolism of collagen of the extracellular matrix. At the same time, in patients with ICMP+COPD, processes of collagen degradation at the background of extracellular matrix fibrosis were found to be even more pronounced than in patients with ICMP. This was evidenced by the absence of statistically significant differences in the myocardial VFIC ( $p=0.703$ ), and the level of TGF- $\beta_1$  ( $p=0.074$ ), as well as statistically significant higher activity of MMP-1 ( $p=0.037$ ), MMP-1/TIMP-1 ratio ( $p=0.045$ ), and production of autoantibodies to collagen types I and III ( $p=0.042$ ,  $p=0.039$ , respectively). *Conclusion.* The presence of COPD in patients with ICMP is associated with increased disbalance of the proteolysis-antiproteolysis system in the direction of collagen breakdown that can lead to more pronounced structural changes of the myocardium, and, as consequence, to aggravate functional impairment of the organ.

Information about the corresponding author:

Myasoedova Ekaterina I. – assistant. E-mail: k.kopnina@yandex.ru

В последние годы при изучении патогенеза различных заболеваний отмечается повышенный интерес исследователей к изменениям во внеклеточном матриксе, который представляет собой сложно организованную структуру, заполняющую межклеточное пространство. Эта структура опосредует межклеточные и межтканевые взаимодействия, играет исключительную роль в регуляции тканевого гомеостаза и обуславливает жесткость, податливость и упругость тканей. Нарушение динамического баланса между процессами синтеза и распада коллагена во внеклеточном матриксе играет решающую роль в патогенезе многих наследственных и приобретенных заболеваний и активно исследуется при сердечно-сосудистой патологии [1–5]. В большинство этих исследований авторы включают пациентов с отдельной патологией, между тем в настоящее время в клинической практике достаточно остро обозначена проблема трансонологической коморбидности. До 80% бюджета здравоохранения экономически развитых стран расходуется на пациентов с 4 заболеваниями и более [6]. В связи с этим в последние годы возрастает интерес исследователей к проблеме изучения общих факторов риска, патогенеза, клинической картины и прогноза коморбидных состояний.

Крупные эпидемиологические исследования продемонстрировали высокую распространенность сочетания сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологии, в частности, ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Причем в исследовательских работах подчеркивается наличие многочисленных и сложных патогенетических связей между ними. Тем не менее закономерности такого сочетания изучены недостаточно, а полученные результаты часто противоречивы [7, 8].

*Цель исследования:* изучить показатели коллагенового обмена миокарда у пациентов с ишемической кардиомиопатией (ИКМП) и оценить влияние сопутствующей ХОБЛ на их уровни.

## Материалы и методы

Настоящее одномоментное исследование проводилось на базе кардиологического и терапевтического отделений ГБУЗ Астраханской области «Городская клиническая больница №4 им. В. И. Ленина». Основную группу составили 130 пациентов с ИКМП (средний возраст 55,5 [43; 63] года).

**Критерии включения в исследование:** Q-образующий инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе, подтвержденный документально; наличие систолической дисфункции миокарда левого желудочка – ЛЖ (фракция выброса ЛЖ по методу Симпсона <40%); дилатация ЛЖ (конечный диастолический объем ЛЖ  $\geq 180$  мл); наличие симпто-

мов хронической сердечной недостаточности (ХСН) II–IV функционального класса согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА); стенозирующее атеросклеротическое поражение коронарных артерий по данным коронарной ангиографии.

Известно, что одной из основных проблем современной клиники внутренних болезней является полиморбидность. Мы в своем исследовании, проводя отбор пациентов в вышеописанную группу и детальный анализ клинико-anamnestических и лабораторно-инструментальных данных, обратили внимание на то, что достаточно часто у пациентов с ИКМП в виде сопутствующего заболевания встречается ХОБЛ. Так как сердечно-сосудистая и бронхолегочная патология имеет общие патогенетические звенья, а проблема влияния коморбидности на патогенез и клиническое течение основного соматического заболевания является актуальной [6–8], мы сформировали группу сравнения, включавшую 42 пациента с ИКМП и ХОБЛ (ИКМП+ХОБЛ), средний возраст пациентов составил 54,8 [41; 63] года. Вышеописанные критерии включения в эту группу содержали дополнительный критерий – наличие ХОБЛ II–III стадии с хронической дыхательной недостаточностью (ДН) I–II степени.

**Критерии исключения из исследования:** возраст старше 65 лет, нестабильная стенокардия, ИМ менее чем за 6 мес до начала исследования, кардиохирургическое лечение в анамнезе, врожденные пороки сердца, острые цереброваскулярные осложнения давностью менее 6 мес, острые инфекционные и воспалительные заболевания и/или хронические воспалительные заболевания в стадии обострения, эндокринная патология (декомпенсация сахарного диабета 2-го типа, сахарный диабет 1-го типа, гипотиреоз, тиреотоксикоз, прием глюкокортикоидных препаратов), аутоиммунные заболевания и коллагенозы, злокачественные новообразования, давность хирургического вмешательства менее 6 мес.

Контрольную группу составили 50 соматически здоровых лиц, средний возраст – 52,7 (40; 59) года.

В табл. 1 приведена клиническая характеристика обследованных больных.

Диагноз ИБС устанавливали на основании клинических рекомендаций «Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца» Министерства здравоохранения Российской Федерации (2013) и формулировали по Международной классификации болезней (Десятого пересмотра) [9]. Диагноз ХСН устанавливали в соответствии с принципами диагностики ХСН, изложенными в Национальных рекомендациях по диагностике и лечению ХСН (IV пересмотр, 2013 г.) [10]. Диагноз ХОБЛ и стадии заболевания устанавливали по рекомендациям, представленным программой «Глобальная стра-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов в группах ИКМП и ИКМП+ХОБЛ

Показатель	Группа ИКМП (n=130)	Группа ИКМП+ХОБЛ (n=42)	p
Возраст, годы	55,5 [43; 63]	54,8 [41; 63]	0,815
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,6 [22,9; 45,9]	31,3 [28,0; 49,7]	0,756
Длительность симптомов ИБС, годы	4,9 [2; 13]	5,1 [3; 12]	0,604
Длительность симптомов ХСН, годы	2,8 [1; 6]	2,7 [1; 5]	0,519
ФК ХСН			
• II	21 (16%)	6 (14%)	
• III	88 (68%)	28 (67%)	
• IV	21 (16%)	8 (19%)	
Расстояние, пройденное при ТШХ, м	169 [38; 368]	148 [41; 349]	0,068
Оценка по ШОКС, баллы	9,19 [4; 15]	9,46 [5; 16]	0,631
Длительность АГ в анамнезе, годы	14,1 [3; 25]	13,3 [2; 25]	0,712
Систолическое АД, мм рт. ст.	98,5 [80; 130]	95,3 [80; 125]	0,094
Диастолическое АД, мм рт. ст.	65,8 [60; 80]	67,2 [60; 80]	0,146
ХОБЛ, II стадия	–	23 (55%)	–
ХОБЛ, III стадия	–	19 (45%)	–
ОФВ <sub>1</sub> , %	–	54 [43; 68]	–
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	–	66 [57; 69]	–
Курение на момент исследования/анамнез курения	82 (63%)/8 (6%)	37 (88%)/5 (12%)	–
Индекс курения, пачка/лет	24,3 [12; 32]	36,4 [22; 48]	<0,001

Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот – абс. (%) или медианы и 5-го и 95-го перцентилей – Ме [5-й; 95-й]; p – для различий с группой больных ИКМП. ИКМП – ишемическая кардиомиопатия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой; ШОКС – шкала оценки клинического состояния; АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

тегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких» (GOLD, 2014) [11].

Проведение исследования одобрено Региональным независимым этическим комитетом ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России протокол № 11 от 6.11.2014 г. Все пациенты получили полную информацию об исследовании и дали письменное согласие на добровольное участие в исследовании.

Всем пациентам проводили лабораторные и инструментальные исследования, необходимые для верификации диагноза (электрокардиография – ЭКГ, эхокардиография – ЭхоКГ, спирография, рентгенография органов грудной клетки и т. д.). По данным обзорной рентгенографии органов грудной клетки, в группе у пациентов с ИКМП в легких были выявлены признаки венозного застоя, а в группе больных ИКМП+ХОБЛ – признаки венозного застоя на фоне эмфиземы легких и пневмосклероза. О состоянии коллагенового обмена в миокарде судили по концентрации в крови биохимических маркеров: уровням матриксной металлопротеиназы 1-го типа (ММП-1) и ее тканевого ингибитора (ТИМП-1), трансформирующего фактора роста-β<sub>1</sub> (ТФР-β<sub>1</sub>), которые определяли в сыворотке крови с помощью тест-систем Bender Med Systems, основанных на сэндвич-методе твердофазного иммуноферментного анализа. Содержание аутоантител к коллагенам (АТК)

I и III типов выявляли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-системы фирмы «Имтек». Измерение оптической плотности проб в нашем исследовании производилось с использованием вертикального фотометра «Анализатор иммуноферментных реакций «УНИПЛАН» АИФР-01» в комплекте с промывателем планшетов автоматическим «ПРОПЛАН» ППА-01. Путем сопоставления результатов ЭКГ и ЭхоКГ производили расчет объемной фракции интерстициального коллагена (ОФИК) миокарда по методике J. Shirani и соавт. [12] на основании общего вольтажа комплекса QRS в 12 общепринятых отведениях ЭКГ, роста пациента, массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ):

$$\text{ОФИК} (\%) = (1 - 1,3 \times \frac{[\text{общий QRS (мм)} \times \text{рост (м)}]}{(\text{ММЛЖ (г)})}) \times 100\%.$$

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием программы Statistica 12.0. Проверку нормальности распределения полученных результатов проводили с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Поскольку в исследуемых группах признаки имели распределение, отличное от нормального, для каждого показателя вычисляли медиану и перцентили – Ме [5-й и 95-й], а для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных двух независимых групп использовали кри-

терий U Манна–Уитни. Оценку интенсивности корреляционной связи проводили с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Для удобства вычисления средних показателей титров АТК в группах использовали функцию среднего геометрического значения, которую рассчитывали с помощью программы Microsoft Excel 2010 по следующей формуле:

$$Lg x_{\text{геом}} = lgx_1 + lgx_2 + lgx_3 + \dots + lgxn/n,$$

где  $x_{\text{геом}}$  – среднее геометрическое значение титров антител,  $x_1$ – $x_n$  – титры антител,  $n$  – число сывороток крови. Для удобства расчетов средние величины были приведены к десятичному логарифму. Для каждой средней геометрической величины была подсчитана ошибка средней величины. Затем для наглядности и удобства восприятия информации возвращались к абсолютным цифрам [13].

## Результаты

Исследование и сравнение показателей ОФИК миокарда в группах больных ИКМП и ИКМП + ХОБЛ показало статистически значимое их превалирование над контрольными значениями ( $p < 0,001$  для обоих сравнений). Полученные данные позволяют констатировать, что избыточное накопление коллагена (фиброз) в миокарде является общим признаком перестройки внеклеточного матрикса миокарда у пациентов обеих групп. При этом в группах пациентов с ИКМП и ИКМП+ХОБЛ показатель ОФИК миокарда статистически значимо не различался ( $p = 0,703$ ; табл. 2).

Кроме того, были произведены оценка и интерпретация результатов исследования уровней биохимических маркеров обмена коллагена (см. табл. 2).

Известно, что ТФР- $\beta_1$  является наиболее активным из присутствующих в миокарде факторов роста. Он

оказывает плейотропное действие на пролиферацию и дифференцировку широкого спектра клеток и таким образом регулирует многие физиологические и патофизиологические процессы: иммунный ответ, апоптоз, фиброгенез и канцерогенез в различных органах. Фибровоспалительный эффект реализуется благодаря его влиянию на пролиферацию фибробластов и продукцию ими компонентов внеклеточного матрикса, в основном коллагена и фибронектина, а также снижению деградации этих компонентов. ТФР- $\beta_1$  способствует также фенотипической трансформации фибробластов в миофибробласты [1, 3].

В нашем исследовании уровень ТФР- $\beta_1$  в обеих группах больных статистически значимо превышал значения в группе контроля ( $p < 0,001$  для обоих сравнений), тем не менее в сравниваемых группах он статистически значимо не различался ( $p = 0,074$ ). С учетом описанных эффектов ТФР- $\beta_1$  выявленное повышение его уровня также свидетельствует об усилении синтеза коллагена во внеклеточном матриксе при изучаемых заболеваниях.

В настоящее время установлено, что нити коллагена способны быстро синтезироваться и быстро распадаться. Разрушение коллагена происходит под действием ферментов ММП, что требует их изучения как основной протеолитической системы, противодействующей фиброзу [1, 2, 4, 5]. Наше исследование показало, что уровень ММП-1 и отношение ММП-1/ТИМП-1 в группе пациентов с ИКМП+ХОБЛ были статистически значимо выше, а уровень ТИМП-1 статистически значимо ниже, чем в группе пациентов с ИКМП ( $p = 0,037$ ,  $p = 0,045$  и  $p = 0,044$  соответственно). Это свидетельствует о более выраженных коллагенолитических процессах во внеклеточном матриксе на фоне его фиброза у пациентов с ИКМП+ХОБЛ.

Исследование АТК I типа и АТК III типа в сравниваемых группах показало, что у всех пациентов в сыворотке крови были выявлены изучаемые АТК; это в сочетании

Таблица 2. Маркеры фиброза миокарда в группах больных ИКМП и ИКМП + ХОБЛ

Показатель	Контрольная группа (n=50)	Группа ИКМП (n=130)	Группа ИКМП+ХОБЛ (n=42)
ТФР- $\beta_1$ , нг/мл	5,8 [3,5; 8,5]	24,2 [8,9; 45,5] $p_1 < 0,001$	20,8 [7,6; 42,4] $p_1 < 0,001$ ; $p_2 = 0,074$
ММП-1, нг/мл	3,1 [2,8; 3,9]	18,4 [12,3; 23,5] $p_1 < 0,001$	20 [12,5; 25] $p_2 < 0,001$ ; $p_2 = 0,037$
ТИМП-1, нг/мл	164,5 [155,8; 176,0]	228,1 [193,7; 234] $p_1 = 0,021$	210 [184; 235] $p_1 < 0,001$ ; $p_2 = 0,044$
ММП-1/ТИМП-1	0,018 [0,016; 0,024]	0,085 [0,051; 0,124] $p_1 < 0,001$	0,095 [0,053; 0,135] $p_1 < 0,001$ ; $p_2 = 0,045$
ОФИК, %	2,9 [0,9; 4,9]	8,2 [4,1; 12,3] $p_1 < 0,001$	7,9 [3,5; 12,8] $p_1 < 0,001$ ; $p_2 = 0,703$

Данные представлены в виде медианы и 5-го и 95-го перцентилей – Me [ $P_5$ ;  $P_{95}$ ];  $p_1$  – для различий с группой контроля;  $p_2$  – для различий с группой больных ИКМП. ТФР- $\beta_1$  – трансформирующий фактор роста  $\beta_1$ ; ММП-1 – матриксная металлопротеиназа 1-го типа; ТИМП-1 – тканевый ингибитор матриксной металлопротеиназы 1-го типа; ОФИК – объемная фракция интерстициального коллагена.

с изменениями других маркеров свидетельствует о нарушении обмена коллагена. При этом среднее геометрическое значение титра АТК I типа в группе ИКМП + ХОБЛ составило  $\lg 139 (2,14 \pm 0,02)$ , что было статистически значимо выше, чем в группе пациентов с ИКМП –  $\lg 139 (2,10 \pm 0,02)$ ,  $p=0,042$ . Аутоиммунные реакции на коллаген III типа в группе пациентов с ИКМП+ХОБЛ также были статистически значимо более выражены, чем в группе пациентов с ИКМП, среднее геометрическое значение титра АТК III типа в группе с ИКМП+ХОБЛ составило  $\lg 180 (2,25 \pm 0,02)$  против  $\lg 162 (2,21 \pm 0,02)$  в группе с ИКМП,  $p=0,039$ .

В настоящее время внимание патофизиологов и клиницистов привлекает в первую очередь количественная и качественная оценка состояния коллагенового обмена в миокарде. Прижизненная биопсия миокарда с ОФИК, безусловно, является «золотым стандартом» в диагностике фиброза миокарда. Для этого производится цифровая обработка изображений приготовленных и окрашенных срезов. В то же время прижизненная эндомиокардиальная биопсия является травматичным методом диагностики и может привести к тяжелым осложнениям. Кроме того, данные биопсии могут объективно отражать состояние всего миокарда лишь в случае, если биоптаты взяты как минимум из 5 участков ЛЖ [3]. Следовательно, важным является использование косвенных, но легкодоступных методов количественного определения интерстициального коллагена миокарда с целью их последующего использования в клинико-диагностических целях и оценки эффективности патогенетического лечения. Для уточнения информативности оценки уровней биохимических маркеров обмена коллагена мы в обеих группах пациентов провели корреляционный анализ между уровнями биохимических маркеров и показателем ОФИК миокарда, рассчитанным по данным функциональных методов обследования. Как в группе с ИКМП, так и в группе с ИКМП+ХОБЛ были выявлены средней силы статистически значимые корреляции между значением ОФИК миокарда и уровнем ТФР- $\beta_1$  ( $r=0,68$ ,  $p=0,024$  и  $r=0,62$ ,  $p=0,031$  соответственно), уровнем ММП-1 ( $r= - 0,56$ ,  $p=0,039$  и  $r= - 0,58$ ,  $p=0,042$  соответственно), уровнем ТИМП-1 ( $r=0,65$ ,  $p=0,038$  и  $r=0,54$ ,  $p=0,029$  соответственно), что подтверждает данные других исследователей об их информативности и о возможности использования для объективной неинвазивной оценки состояния коллагенового обмена миокарда [1–5].

Известно, что структурные изменения в органе тесно сопряжены с клиническими проявлениями болезни, поэтому активно ведется поиск новых методов оценки характера течения и выявление возможных предикторов тяжести заболевания. В исследуемых группах мы

провели корреляционный анализ изучаемых маркеров фиброза миокарда с ФК ХСН, так как ХСН является одним из наиболее важных синдромов, определяющих тяжесть состояния больных с ИКМП. И в обеих группах выявили статистически значимые корреляции ФК ХСН с показателем ОФИК миокарда ( $r=0,55$ ,  $p=0,016$  и  $r=0,51$ ,  $p=0,024$  соответственно), уровнем ТФР- $\beta_1$  ( $r=0,48$ ,  $p=0,019$  и  $r=0,50$ ,  $p=0,015$  соответственно), уровнем ММП-1 ( $r=0,63$ ,  $p=0,034$  и  $r=0,69$ ,  $p=0,022$  соответственно), уровнем ТИМП-1 ( $r=0,47$ ,  $p=0,035$  и  $r=0,50$ ,  $p=0,026$  соответственно).

Следует отметить, что исследуемые сывороточные маркеры нарушения баланса обмена коллагена являются типоспецифичными, а не органоспецифичными, поэтому они широко изучаются не только при сердечно-сосудистой патологии [14, 15]. В настоящее время имеются данные о том, что в патогенезе ХОБЛ одним из ведущих механизмов также является перестройка внеклеточного матрикса легочной ткани, в связи с этим мы провели корреляционный анализ уровней биохимических маркеров со степенью ДН в группе больных ИКМП+ХОБЛ [11]. Нами выявлены статистически значимые корреляции степени ДН с уровнем ТФР- $\beta_1$  ( $r=0,54$ ;  $p=0,038$ ), уровнем ММП-1 ( $r=0,66$ ;  $p=0,024$ ), уровнем ТИМП-1 ( $r=0,42$ ;  $p=0,045$ ).

## Обсуждение

Появление возможности неинвазивной оценки состояния внеклеточного матрикса миокарда позволяет значительно расширить понимание патогенеза заболеваний [2, 4, 5, 14]. Выявленные в исследовании изменения маркеров обмена коллагена при ИКМП свидетельствуют об «избыточности» процесса разрушения коллагена и о деструктивном ремоделировании внеклеточного матрикса на фоне его общей фиброзной перестройки, что в сочетании с постинфарктными изменениями кардиомиоцитов [16] вносит вклад в развитие дилатационного ремоделирования ЛЖ со снижением его сократительной функции. Обнаруженные изменения согласуются с результатами экспериментальных и клинических других работ, исследующих косвенными методами процессы перестройки внеклеточного матрикса миокарда при различных формах ИБС. Так, Е. С. Ярлова и соавт. в своем исследовании показали, что при ХСН ишемической природы повышение уровня ТФР- $\beta_1$  способствует развитию фиброза в стенке сердца и сосудов [17]. В то же время И. В. Суходоло и соавт. не только выявили изменение уровня ТФР- $\beta_1$  у больных ИКМП с аневризмой верхушки ЛЖ, но и показали его предикторную способность в прогнозировании риска смерти в раннем послеоперационном периоде при хирургической коррекции [18]. Е. В. Шкорик и соавт. также подтвердили

в своей работе на группе больных с постинфарктным кардиосклерозом, что ТФР- $\beta_1$  вовлечен в процессы ремоделирования сердца, фиброза и рубцевания после реваскуляризации миокарда методом аортокоронарного шунтирования [19].

Выявленные в нашем исследовании тенденции нарушения баланса в системе протеолиз – антипротеолиз у больных ИКМП также совпадают с результатами других исследователей, изучающих данные маркеры при различных формах ИБС. Н.Н. Нестерова и соавт. в своей работе показали, что в ранние сроки ИМ дисбаланс в системе протеолиз–антипротеолиз, который проявляется повышением содержания ргоММП-1, ММП-9 в отсутствие адекватного увеличения содержания их тканевого ингибитора, предопределяет преобладание процессов деградации внеклеточного матрикса над его синтезом, что ассоциировано с неблагоприятным течением постинфарктного ремоделирования миокарда [20]. Кроме того, сходные с выявленными нами тенденции нарушения баланса маркеров обмена коллагена показаны при разрывах миокарда в остром периоде ИМ. В них выявлено, что баланс между про- и антифибротическими факторами внеклеточного матрикса определяет образование рубца. При этом изменения в сторону антифибротических факторов замедляют синтез коллагена, что впоследствии может приводить к разрыву миокарда [21].

Вопросы влияния сопутствующей ХОБЛ на состояние внеклеточного матрикса миокарда у больных ИКМП в доступной литературе не освещены. Тем не менее, доказана значительная вовлеченность перестройки интерстициальной ткани легочной ткани в сложный патогенетический процесс развития ХОБЛ. Так, при ХОБЛ в бронхоальвеолярном смыве, мокроте и альвеолярных макрофагах обнаружено повышение концентраций ММП-1 и ММП-9 [22]. Другими исследователями показано, что при вдыхании продуктов сгорания табака его компоненты могут осаждаться в ткани легких, способствуя активации альвеолярных макрофагов и нейтрофилов и выработке ими ферментов мощного деструктивного действия, таких как ММП (эластазы, коллагеназы) и катепсины В, С, G. Оксиданты оказывают прямое токсическое действие на структурные элементы легких – соединительную ткань, ДНК, липиды, белки [7, 11]. При этом страдает эластический каркас и нарушается нормальная архитектура легких с ранним разрушением эластических волокон межальвеолярных перегородок, что лежит в основе формирования эмфиземы. Имеются также работы, уточняющие механизмы действия ТФР- $\beta_1$  и пути усиления и ослабления его эффектов при ХОБЛ [11, 23]. Указанные данные в сочетании с полученными

в нашем исследовании результатами свидетельствуют об общности патогенеза двух заболеваний, что еще раз подтверждает их коморбидность. При этом усиление дисбаланса в системе протеолиз–антипротеолиз со смещением баланса в изучаемых маркерах при сочетании ИКМП с ХОБЛ можно объяснить выраженной гипоксией, способствующей еще большему повышению потребности миокарда в кислороде, системным воспалением, усиленной активностью симпатико-адреналовой системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, нарушением системного иммунитета, а также влиянием компонентов табачного дыма. Выраженное антителообразование в группе пациентов с ИКМП+ХОБЛ, отражающее нарушение коллагенового обмена, можно объяснить не только этиопатогенетическими причинами развития основного заболевания – ИКМП, но и комплексным воздействием факторов, влияющих на развитие и прогрессирование сопутствующего заболевания – ХОБЛ. Доказано, что сигаретный дым сам может содержать антигенные вещества или благодаря оксидативному повреждению приводить к модификации нормальных белков, способствуя повышению их иммуногенности [24, 25]. Кроме того, бактериальная или вирусная инфекция при ХОБЛ приводит к снижению иммунной толерантности, способствуя развитию иммунного ответа против собственных антигенов [26].

## **Заключение**

Полученные в исследовании данные свидетельствуют, что у пациентов с изолированной ишемической кардиомиопатией и в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких выявлен дисбаланс в обмене коллагена внеклеточного матрикса. При этом у пациентов с ишемической кардиомиопатией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких процессы деградации коллагена на фоне фиброза внеклеточного матрикса еще более выражены, чем у пациентов с изолированной ишемической кардиомиопатией. Об этом свидетельствуют статистически значимо более высокие показатели активности матриксной металлопротеиназы 1-го типа, отношения матриксная металлопротеиназа 1-го типа / ее тканевый ингибитор и продукции аутоантител к коллагенам I и III типов. Таким образом, наличие хронической обструктивной болезни легких у больных ишемической кардиомиопатией ассоциируется с прогрессированием дисбаланса в системе протеолиз–антипротеолиз в сторону распада коллагена, что может приводить к более выраженным структурным изменениям миокарда и, как следствие, усугублять функциональные нарушения работы органа.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gasanov A. G., Bershova T. V. The role of changes in the extracellular matrix in the event of cardiovascular diseases. *Biomedical Chemistry*. 2009;55(2):155–68. [Russian: Гасанов А.Г., Бершова Т.В. Роль изменений внеклеточного матрикса при возникновении сердечно-сосудистых заболеваний. *Биомедицинская химия*. 2009;55(2):155–68]
2. Drapkina O.M., Emelyanov A.V. Fibrosis and atrial fibrillation – mechanisms and treatment. *Arterial Hypertension*. 2013;19(6):487–94. [Russian: Драпкина О.М., Емельянов А.В. Фиброз и фибрилляция предсердий – механизмы и лечение. *Артериальная гипертензия*. 2013;19(6):487–94]
3. Drapkina O.M., Cherkunova E.V. Assessment of disorders of atrial contractile function and fibrosis as predictors of chronic heart failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(2):231–7. [Russian: Драпкина О.М., Черкунова Е.В. Оценка нарушений сократительной функции предсердий и фиброза как предикторов развития хронической сердечной недостаточности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(2):231–7]
4. Akhmedova D.M., Khodjakuliev B.G. The value of the collagen fraction in the development of myocardial remodeling in patients with inflammatory cardiomyopathy. *Eurasian Cardiology Journal*. 2014;1:109–12. [Russian: Ахмедова Д.М., Ходжакулиев Б.Г. Значение объемной фракции коллагена в развитии ремоделирования миокарда у больных с воспалительной кардиомиопатией. *Евразийский кардиологический журнал*. 2014;1:109–12]
5. Zakirova A.N., Fatkullina E.Z., Zakirova N.E. The role of matrix metalloproteinases in the development of left ventricular hypertrophy in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2014;10(1):37–42. [Russian: Закирова А.Н., Фаткулина Е.З., Закирова Н.Э. Роль матриксных металлопротеиназ в развитии гипертрофии левого желудочка у пациенток с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(1):37–42]
6. Vertkin A.L., Rummyantsev M.A., Skotnikov A.S. Comorbidity. *Clinical medicine*. 2012;90(10):4–11. [Russian: Верткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. Коморбидность. *Клиническая медицина*. 2012;90(10):4–11]
7. Akhmineeva A. Kh., Polunina O. S., Voronina L. P., Sevostyanova I. V. Some pathogenetic aspects of a combination of chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease. *Astrakhan Medical Journal*. 2013;8(3):44–6. [Russian: Ахминева А.Х., Полунина О.С., Воронина Л.П., Севостьянова И.В. Некоторые патогенетические аспекты сочетания хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца. *Астраханский медицинский журнал*. 2013;8(3):44–6]
8. Correia L.L., Lebedev T.Yu., Efremova O.A., Proschaev K.I., Litovchenko E. S. The problem of polymorbidity with a combination of chronic obstructive pulmonary disease and certain cardiovascular diseases. *Scientific statements of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy*. 2013;4(147):12–7. [Russian: Коррейя Л.Л., Лебедев Т.Ю., Ефремова О.А., Прошчаев К.И., Литовченко Е.С. Проблема полиморбидности при сочетании хронической обструктивной болезни легких и некоторых сердечно-сосудистых заболеваний. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2013;4(147):12–7]
9. Karpov Yu.A., Kukharchuk V.V., Lyakishev A.A., Lupanov V.P., Panchenko E.P., Komarov A.L. et al. Diagnosis and treatment of chronic ischemic heart disease. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2015;10(3):3–33. [Russian: Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Лякишев А.А., Лупанов В.П., Панченко Е.П., Комаров А.Л. и др. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. *Кардиологический вестник*. 2015;10(3):3–33]
10. Mareev V. Yu., Ageev F. T., Arutyunov G. P., Koroteev A. V., Mareev Yu. V., Ovchinnikov A. G. et al. SEHF, RSC and RSM SIM national guidelines on CHF diagnostics and treatment (fourth revision) Approved at the SEHF Congress on December 7, 2012, at the SEHF Board of Directors meeting on March 31, 2013, and at the RSC Congress on September 25, 2013. *Russian Heart Failure Journal*. 2013;14(7):379–472. [Russian: Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 года, на Правлении ОССН 31 марта 2013 и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 года. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2013;14(7):379–472.]. DOI: 10.18087/rhfj.2013.7.1860
11. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Meshcheryakova N.N. et al. Russian respiratory society. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology*. 2014;3:15–54. [Russian: Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Мещерякова Н.Н. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2014;3:15–54]. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54
12. Shirani J, Pick R, Guo Y, Silver MA. Usefulness of the electrocardiogram and echocardiogram in predicting the amount of interstitial myocardial collagen in endomyocardial biopsy specimens of patients with chronic heart failure. *The American Journal of Cardiology*. 1992;69(17):1502–3. PMID: 1590248
13. Streltsov E.P., Kustarnikov G.K. Clinical and expert assessment of the indicators of the humoral immune response in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome, with comorbid kidney pathology. *Expertise problems in medicine*. 2008;8(2(30)):22–4. [Russian: Стрельцов Е.П., Кустарников Г.К. Клинико-экспертная оценка показателей гуморального иммунного ответа у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, имеющих сопутствующую патологию почек. *Проблемы экспертизы в медицине*. 2008;8(2(30)):22–4]
14. Avdeeva A.S., Aleksandrova E.N., Nasonov E.L. The clinical significance of matrix metalloproteinases in rheumatoid arthritis (a review of the literature and its own data). *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):79–84. [Russian: Авдеева А.С., Александрова Е.Н., Насонов Е.Л. Клиническое значение матриксных металлопротеиназ при ревматоидном артрите (обзор литературы и собственные данные). *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(1):79–84]. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-79-84
15. Aksenenko M.B., Ruksha T.G. Evaluation of the relationship between inhibition of matrix metalloproteinase-9 and the content of collagen fibers in various organs. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2013;117(2):056–8. [Russian: Аксененко М.Б., Рукша Т.Г. Оценка взаимосвязи ингибирования матриксной металлопротеиназы-9 и содержания коллагеновых волокон в различных органах. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2013;117(2):056–8]
16. Lyamina N.P., Kotelnikova E.V., Karpova E.S., Lyamina S.V. Adaptation to hypoxia and ischemic preconditioning: pathophysiological and clinical aspects of cardioprotection in patients with coronary pathology. *CardioSomatics*. 2015;6(3):27–32. [Russian: Лямина Н.П., Котельникова Е.В., Карпова Э.С., Бизяева Э.С., Лямина С.В. Адаптация к гипоксии и ишемическое прекодиционирование: патофизиологические и клинические аспекты кардиопротекции у больных с коронарной патологией. *КардиоСоматика*. 2015;6(3):27–32]
17. Yarovova E.S., Kastanayan A.A., Ivanov I.V. The influence of immune inflammation in the progression of congestive ischemic genesis. *Modern problems of science and education*. 2012;4:27. [Russian: Яророва Е.С., Кастанаян А.А., Иванов И.В. Влияние иммунного воспаления на прогрессирование хронической сердечной недостаточности ишемического генеза. *Современные вопросы науки и образования*. 2012;4:27]

18. Sukhodolo I. V., Gutor S.S., Borisova L.V., Andreev S.L., Aleksandrova E.A. Morphofunctional state of the myocardium is a prognostic factor for postoperative outcomes of ischemic cardiomyopathy. *Morphology*. 2016;149 (3):203. [Russian: Суходоло И.В., Гутор С.С., Борисова Л.В., Андреев С.Л., Александрова Е.А. Морфофункциональное состояние миокарда – прогностический фактор послеоперационных исходов ишемиической кардиомиопатии. *Морфология*. 2016;149(3):203]
19. Shkorik E.V., Markelova E.V., Silaev A.A., Turmova E.P., Shellenberg P.V. Participation of transforming growth factor- $\beta_1$  in the development of complications in patients with coronary heart disease after coronary artery bypass surgery. *Fundamental research*. 2014;7-3:604-9. [Russian: Шкорик Е.В., Маркелова Е.В., Силаев А.А., Турмова Е.П., Шелленберг П.В. Оценка роли трансформирующего фактора роста- $\beta_1$  в развитии осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования. *Фундаментальные исследования*. 2014;7-3:604-9]
20. Nesterova N. N., Kukharchik G. A., Sichinava L. B., Konstantinova I. V., Sorokin L.A. Disbalance in the “matrix metalloproteinase – tissue inhibitor of matrix metalloproteinases” and the character of postinfarction left ventricular remodeling. *Health – the basis of human potential: problems and their solutions*. 2013;8 (1):420-4. [Russian: Нестерова Н.Н., Кухарчик Г.А., Сичинава Л.Б., Константинова И.В., Сорокин Л.А. Дисбаланс в системе «матриксные металлопротеиназы – тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ» и характер течения постинфарктного ремоделирования миокарда левого желудочка. *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. 2013;8(1):420-4]
21. Mishra A, Srivastava A, Mittal T, Garg N, Mittal B. Association of matrix metalloproteinases (MMP2, MMP7 and MMP9) genetic variants with left ventricular dysfunction in coronary artery disease patients. *Clinica Chimica Acta*. 2012;413(19-20):1668-74. DOI: 10.1016/j.cca.2012.05.012
22. Oikonomidi S, Kostikas K, Tsilioni I, Tanou K, Gourgoulialis K, Kirooulos T. Matrix Metalloproteinases in Respiratory Diseases: From Pathogenesis to Potential Clinical Implications. *Current Medicinal Chemistry*. 2009;16(10):1214-28. DOI: 10.2174/092986709787846587
23. Wynn T. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *The Journal of Pathology*. 2008;214(2):199-210. DOI: 10.1002/path.2277
24. Antonov V. N., Ignatova G.L., Rodionova O.V., Grebneva I.V., Blinova E. V., Pustovalova I.A. Tobacco smoking and the functional state of the respiratory system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Siberian Medical Review*. 2014;6 (90):75-8. [Russian: Антонов В.Н., Игнатова Г.Л., Родионова О.В., Гребнева И.В., Блинова Е.В., Пустовалова И.А. Табакокурение и функциональное состояние респираторной системы у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Сибирское медицинское обозрение*. 2014;6(90):75-8]
25. Atyakshin D. A., Tsvetkova L. N., Lobeeva N. V., Budnevskiy A. V., Ovsyannikov E.S. The immune status in chronic obstructive pulmonary disease. *Advances in current natural sciences*. 2015;9-2:195-7. [Russian: Атякшин Д.А., Цветикова Л.Н., Лобеева Н.В., Будневский А.В., Овсянников Е.С. Показатели иммунного статуса при хронической обструктивной болезни легких. *Успехи современного естествознания*. 2015;9-2:195-7]
26. Shuganov E. G., Raspopina N. A., Salmasi J. M. Clinical and immunological correlations in patients with chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. *Almanac of Clinical Medicine*. 2014;35:54-9. [Russian: Шуганов Е.Г., Распопина Н.А., Салмаси Ж.М. Клинико-иммунологические корреляции у больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмы. *Альманах клинической медицины*. 2014;35:54-9]

Поступила 12.08.18 (Received 12.08.18)

Татарченко И. П., Зайцева А. В., Молокова Е. А.

Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Пенза, Россия

## БЕЗБОЛЕВАЯ ИШЕМИЯ МИОКАРДА КАК СЛЕДСТВИЕ АВТОНОМНОЙ КАРДИАЛЬНОЙ НЕЙРОПАТИИ

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, безболевая ишемия миокарда, кардиальная нейропатия.

Ссылка для цитирования: Татарченко И. П., Зайцева А. В., Молокова Е. А. Безболевая ишемия миокарда как следствие автономной кардиальной нейропатии. *Кардиология*. 2019;59(5):13–17.

### РЕЗЮМЕ

*Цель исследования.* Оценка влияния вегетативной нервной системы (ВНС) на формирование безболевого ишемии миокарда (ББИМ). *Материалы и методы.* В исследование были включены 56 больных (22 мужчины и 34 женщины) с ББИМ в возрасте 45–59 лет. Все обследуемые страдали стенокардией напряжения II–III ФК в течение 7–15 лет. Всем больным проводилось бифункциональное суточное мониторирование электрокардиограммы и артериального давления (АД) с помощью аппаратно-программного носимого комплекса с цифровой записью «Кардиотехника-04». *Результаты.* Выявлена взаимосвязь между повышением показателей variability ритма, отражающих активность парасимпатической части ВНС (П-ВНС), и глубиной депрессии сегмента ST в эпизодах ББИМ. Обнаружена достоверная взаимосвязь между продолжительностью ББИМ и степенью ночного снижения диастолического АД, отражающей активность П-ВНС. *Заключение.* ББИМ чаще возникала на фоне повышенной активации П-ВНС.

Tatarchenko I. P., Zaitseva A. V., Molokova E. A.

Penza Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russia

## SILENT MYOCARDIAL ISCHEMIA AS A RESULT OF CARDIAC AUTONOMIC NEUROPATHY

Keywords: Keywords: ischemic heart disease; silent myocardial ischemia; cardioneuropathy

For citation: Tatarchenko I. P., Zaitseva A. V., Molokova E. A. Silent Myocardial Ischemia as a Result of Cardiac Autonomic Neuropathy. *Kardiologiya*. 2019;59(5):13–17.

### SUMMARY

*Aim:* to verify the effect of vegetative nervous system on the silent myocardial ischemia. *Materials and methods.* We included in this study 56 patients with functional class II–III effort angina (22 men and 34 women, age 45–49 years) with silent myocardial ischemia (SMI). Examination included 24-hour blood pressure and ECG monitoring. *Results.* We revealed the interrelation between elevation of parameters of heart rhythm variability reflecting activity of parasympathetic nervous system and ST segment depression depth during episodes of SMI. Also, a significant interrelationship was found between SMI duration and degree of nocturnal diastolic blood pressure decrease which reflected parasympathetic nervous system activity. *Conclusion.* Silent myocardial ischemia more often occurred at the background of elevated activation of the parasympathetic nervous system.

### Information about the corresponding author:

Zaitseva Alla V. – assistant. E-mail: paauri@yandex.ru.

В последние годы возрастает значение безболевого ишемии миокарда (ББИМ) как фактора, определяющего тактику лечения и прогноз пациента с ишемической болезнью сердца (ИБС). Это связано с тем, что нарушение иннервации, препятствующее проведению болевого импульса от ишемизированного миокарда, свидетельствует о глубинных нарушениях метаболизма в сердечной мышце и ограничении функциональных возможностей сердца.

ББИМ встречается в 15–20% случаев у лиц без диагноза ИБС, но имеющих факторы риска развития этого заболевания. У пациентов с различными формами ИБС частота выявления ББИМ возрастает в несколько раз [1]. При этом наличие «немой» ишемии миокарда является прогностически неблагоприятным фактором, повышает риск развития коронарогенных осложнений и внезапной сердечной смерти.

Механизмы возникновения ББИМ не отличаются от механизмов развития стенокардии напряжения [2–4]. В основе ББИМ лежит несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и доставкой кислорода к миокарду. Особенностью ББИМ является то, что, несмотря на ишемическое повреждение кардиомиоцитов той или иной степени выраженности, пациент не ощущает ни ангинозной боли, ни ее эквивалентов, что усложняет диагностику заболевания и подбор терапии.

У пациентов с классической стенокардией напряжения в процессе ишемии в кардиомиоцитах преобладает анаэробный гликолиз, что приводит к энергетическому голоданию клеток и накоплению биологически активных веществ, раздражающих нервные окончания в миокарде. Импульсы от нервных окончаний достигают симпатических ганглиев, а затем передаются в гипоталамус и к коре головного мозга, где формируется болевое ощущение.

Причины отсутствия боли могут быть обусловлены нарушением формирования потока болевых импульсов или повышением активности антиноцицептивной системы.

В первом случае в нарушении формирования ноцицептивного потока играет роль уменьшение количества внутримиеокардиальных рецепторов к аденозину (например, при атеросклеротическом или постинфарктном кардиосклерозе), который служит главным стимулятором болевых рецепторов и выделяется при ишемии миокарда [5, 6].

Во втором случае на первый план выходит деятельность антиноцицептивной системы, которая регулируется гуморальными (эндорфины, энкефалины, динорфины) и вегетативными механизмами. Нервные механизмы реализуются через поток восходящих импульсов, идущих от сердца по блуждающему нерву. Этот поток активизирует соответствующие структуры мозга (ретикулярную формацию, таламус), что приводит к уменьшению болевых ощущений [7].

Цель исследования – оценить влияние вегетативной нервной системы (ВНС) на формирование ББИМ.

## **Материалы и методы**

В исследование были включены 56 больных (22 мужчины и 34 женщины) с ББИМ в возрасте 45–59 лет (средний возраст по классификации Всемирной организации здравоохранения – ВОЗ). Все обследуемые страдали ИБС, стенокардией напряжения II–III функционального класса (ФК) в течение 7–15 лет. Наряду с этим у пациентов наблюдались гипертоническая болезнь II–III стадии, степень артериальной гипертензии 2–3, риск II–IV (на протяжении 5–20 лет), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) 50% и более,

стадия I–IIA по классификации Василенко–Стражеско, ФК I–III по классификации NYHA. В соответствии с классификацией ББИМ, приведенной в национальных клинических рекомендациях по диагностике и лечению стабильной стенокардии (2009 г.), у пациентов имелся II тип ББИМ – сочетание безболевых и болевых эпизодов ишемии миокарда.

В исследование не включали больных с острым коронарным синдромом, острым инфарктом миокарда, признаками клапанных пороков сердца, ХСН III стадии, IV ФК по классификации NYHA, с низкой и промежуточной ФВ ЛЖ, а также больных с хронической печеночной и почечной недостаточностью, сахарным диабетом.

Все больные получали стандартную терапию ( $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, нитраты, антиагреганты, статины).

Пациентам проводили стандартное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование на основе рекомендаций ВОЗ. Бифункциональное суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) и артериального давления (АД) осуществляли при помощи аппаратно-программного носимого комплекса с цифровой записью суточного мониторирования ЭКГ и АД «Кардиотехника-04».

Оценку ишемической динамики сегмента ST и вариабельности ритма сердца (ВРС) выполняли на основании национальных российских рекомендаций по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике [8]. При этом в соответствии с критериями Kodama эпизодом ишемии миокарда считали горизонтальное или нисходящее снижение сегмента ST на 0,1 мВ в точке, отстоящей на 80 мс от точки J, длительностью не менее 1 мин; индекс ST/частота сердечных сокращений (ЧСС), равный 1,4 мВ/уд/мин. В соответствии с критериями Ellestad как эпизод ишемии миокарда при ХМ ЭКГ расценивали следующее: горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента ST длительностью 80 мс после окончания комплекса QRS при снижении точки J не менее 1 мВ; косовосходящая медленная депрессия сегмента ST длительностью не менее 80 мс от точки J (сегмент ST, удаленный от точки J на 80 мс, должен быть снижен не менее чем на 2 мВ). Эпизоды подъема сегмента ST не были зафиксированы.

Анализ ишемии миокарда учитывал характер депрессии сегмента ST, среднюю и максимальную глубину снижения сегмента ST, суточную продолжительность эпизодов безболевой и болевой ишемии миокарда, количество эпизодов ишемии, длительность отдельных эпизодов, время и условия их возникновения.

При оценке ВРС оценивали две основные функции: выброса и концентрации. Были выбраны показатели,

наименее зависящие от технических аспектов проведения исследования [8]. Отклонения от нормативных значений оценивали с учетом возраста, пола, времени сна или бодрствования (по данным суточной записи и дневника пациента).

Функцию разброса оценивали по следующим временным показателям: SDNN – стандартное отклонение всех анализируемых интервалов NN за рассматриваемый период (норма 68–219 мс), позволяет судить о балансе симпатической и парасимпатической регуляции, барорефлекторной чувствительности; SDANN – стандартное отклонение усредненных интервалов NN, полученных за все 5-минутные участки (норма 58–206 мс), отражает гуморальное звено регуляции; SDNN index – среднее значение стандартных отклонений по всем 5-минутным участкам, на которые поделен период наблюдения (норма 18–94 мс), характеризует симпато-парасимпатическую модуляцию; pNN50 – вычисленная в процентах доля NN50 от общего числа всех пар последовательных интервалов NN (норма 1–48%), отражает активность парасимпатической части ВНС (П-ВНС).

Для оценки функции концентрации ВРС использовали показатель RMSSD – квадратный корень из суммы квадратов разностей последовательных пар интервалов NN (норма 11–63 мс), отражающий активность симпатических влияний.

Кроме того, применяли метод обработки ВРС, основанный на оценке вариаций коротких участков ритмограммы с анализом средневзвешенной вариации ритмограммы (СВВР), составляющей в норме более 990 мс. ВРС расценивалась как среднесниженная при СВВР 750–989 мс. СВВР ниже 750 мс свидетельствовала о существенном снижении ВРС.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием программы Statistica 10.0 for Windows. Сравнение данных проводили с помощью критерия t Стьюдента, связь между показателями оценивали с помощью корреляционного анализа. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

По результатам проведенного суточного ХМ ЭКГ было выявлено, что у 38 (67,9%) пациентов болевые эпизоды ишемии миокарда сочетаются с безболевыми. Эпизоды изолированной ББИМ были зарегистрированы у 18 (32,1%) пациентов, хотя в анамнезе у них имелись приступы болевой ишемии миокарда.

Различия в средней и максимальной глубине ишемической депрессии сегмента ST являлись недостоверными, но эти показатели были более выраженными в болевых эпизодах. Для ББИМ средняя глубина ишемической

депрессии составляла  $-0,16 \pm 0,02$  мВ, при болевой ишемии –  $-0,17 \pm 0,03$  мВ. Максимальная глубина депрессии сегмента ST в эпизодах ишемии равнялась  $-0,22 \pm 0,03$  мВ при ББИМ и  $-0,25 \pm 0,03$  мВ при болевой форме. Среднее число ишемических эпизодов за сутки составило  $1,3 \pm 0,5$  при болевой ишемии и  $2,2 \pm 0,3$  при ББИМ. При этом средняя суточная продолжительность ББИМ составляла  $17 \pm 4,2$  мин, а длительность болевых эпизодов –  $9 \pm 3,1$  мин.

В обследуемой группе больных среднесуточные уровни систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) достигали  $131 \pm 7,7$  и  $74,3 \pm 5,3$  мм рт. ст. соответственно. При этом среднедневное САД составляло  $138 \pm 5,5$  мм рт. ст., а среднедневное ДАД –  $82,4 \pm 2,9$  мм рт. ст. Среднечасовые САД и ДАД находились на уровне  $123,2 \pm 1,8$  и  $70,4 \pm 3,1$  мм рт. ст. соответственно.

В дневные часы индекс времени гипертензии был равен  $28,2 \pm 10,2\%$  для САД и  $18 \pm 8,4\%$  для ДАД, в период сна снижался до  $21 \pm 5,8$  и  $6 \pm 8,4\%$  соответственно. Вариабельность АД составляла  $9 \pm 3,2$  мм рт. ст. в дневные часы и  $13 \pm 4,1$  мм рт. ст. в ночные часы. Среднесуточное пульсовое АД составило  $45 \pm 4,6$  мм рт. ст.

По результатам проведенного исследования была выявлена положительная корреляция между суточной продолжительностью ББИМ и следующими показателями ВРС: pNN50 ( $r=0,31$ ;  $p < 0,05$ ), RMSDD ( $r=0,33$ ;  $p < 0,05$ ). СВВР ( $r=0,37$ ;  $p < 0,05$ ), а также показателями суточного профиля АД: степенью ночного снижения САД ( $r=0,42$ ;  $p < 0,05$ ) и ДАД ( $r=0,35$ ;  $p < 0,01$ ), вариабельностью САД в дневные ( $r=0,39$ ;  $p < 0,05$ ) и ночные ( $r=0,48$ ;  $p < 0,05$ ) часы, вариабельностью ДАД в ночные часы ( $r=0,41$ ;  $p < 0,05$ ), пульсовым АД ( $r=0,31$ ;  $p < 0,05$ ), а также среднечасовыми САД ( $r=0,37$ ;  $p < 0,05$ ) и ДАД ( $r=0,47$ ;  $p < 0,05$ ).

Схожая тенденция наблюдалась при анализе суточного числа эпизодов ББИМ. Были выявлены положительные корреляции между суточным числом эпизодов ББИМ и RMSDD ( $r=0,33$ ;  $p < 0,05$ ), а также положительная корреляция между суточным числом эпизодов ББИМ и показателями суточного профиля АД: ночного снижения САД ( $r=0,34$ ;  $p < 0,05$ ) и ДАД ( $r=0,39$ ;  $p < 0,01$ ), вариабельностью ДАД в ночные часы ( $r=0,36$ ;  $p < 0,05$ ), пульсовым АД ( $r=0,37$ ;  $p < 0,05$ ).

Положительную корреляцию удалось проследить между средней глубиной безболевой депрессии сегмента ST в течение суток и СВВР ( $r=0,30$ ;  $p < 0,05$ ), вариабельностью ДАД в ночные часы ( $r=0,51$ ;  $p < 0,05$ ).

Кроме того, положительная корреляция была выявлена между средними значениями максимальной депрессии сегмента ST в эпизодах ББИМ и pNN50 ( $r=0,35$ ;  $p < 0,05$ ), средними уровнями ДАД в ночные

часы ( $r=0,32$ ;  $p<0,05$ ), степенью ночного снижения САД ( $r=0,49$ ;  $p<0,05$ ).

Наряду с этим отмечались и отрицательные корреляции между суточной продолжительностью ББИМ и параметром ВРС SDNN, отражающим сохранность барорефлекторной чувствительности ( $r=-0,36$ ;  $p<0,05$ ), а также максимальным ДАД ( $r=-0,34$ ;  $p<0,05$ ) в дневные часы, что может быть связано с преобладанием в этот период симпатического тонуса.

Следует также упомянуть отрицательную корреляцию между среднесуточной глубиной безболевого депрессии сегмента ST и SDNN ( $r=-0,31$ ;  $p<0,05$ ), SDNNi ( $r=-0,34$ ;  $p<0,05$ ). Аналогично, отрицательная корреляция наблюдалась между максимальной глубиной депрессии сегмента ST в эпизодах ББИМ и SDNN ( $r=-0,33$ ;  $p<0,05$ ), а также между максимальной глубиной депрессии сегмента ST и средней ЧСС ( $r=-0,49$ ;  $p<0,05$ ).

В дневные часы на фоне высоких значений АД ББИМ встречалась реже, чем болевая форма. При этом отсутствовала достоверная корреляция между параметрами болевой ишемии миокарда и вариабельностью АД, а также степенью его ночного снижения. Однако имелась корреляция между суточной продолжительностью болевой ишемии и максимальным САД ( $r=0,32$ ;  $p<0,05$ ), ДАД ( $r=0,51$ ;  $p<0,05$ ) и среднедневным ДАД ( $r=0,38$ ;  $p<0,05$ ).

В ночные часы на фоне повышения тонуса П-ВНС выявлялись корреляции между параметрами ББИМ (продолжительностью ишемии, средней глубиной депрессии сегмента ST) и средним АД, а также минимальным ДАД.

На этом фоне параметры болевой ишемии имели более достоверную корреляцию с пиковыми САД и ДАД. Так, отмечалась взаимосвязь между ночной продолжительностью болевой ишемии и максимальным САД ( $r=0,34$ ;  $p<0,05$ ) и ДАД ( $r=0,49$ ;  $p<0,01$ ) в период сна, а также корреляция между средней глубиной болевой ишемической депрессии сегмента ST и максимальным значением ДАД ( $r=0,38$ ;  $p<0,05$ ) в ночные часы. Корреляция параметров болевой ишемии миокарда с показателями ВРС была не столь выражена. Отмечалась общая тенденция к более частым выявлению таких эпизодов на фоне симпатикотонии. Выявлялась прямая корреляция суточной продолжительности болевой ишемии миокарда со средней ЧСС ( $r=0,52$ ;  $p<0,01$ ) при обратной корреляции с параметрами ВРС: RMSDD ( $r=-0,30$ ;  $p<0,05$ ) и pNN50 ( $r=-0,32$ ;  $p<0,05$ ), что также свидетельствует в пользу большей активности симпатической части ВНС (С-ВНС) и отсутствия гиперактивации П-ВНС при формировании болевых ощущений на фоне ишемии миокарда.

Полученные данные указывают на взаимосвязь безболевого характера преходящей ишемии миокарда с нарушением симпатического тонуса и перенапряжением П-ВНС. Это подтверждается отклонением от нормы значений ВРС, в первую очередь показателя RMSDD, отражающего активность С-ВНС и функцию концентрации ритма, что подчеркивает роль вагусного звена в безболевого характере ишемических эпизодов. Снижение барорефлекторной чувствительности также указывает на нарушение нервной регуляции деятельности сердца, повышающее вероятность возникновения бессимптомных эпизодов ишемии миокарда.

Следует отметить, что эпизоды ББИМ сопровождались более высокими показателями суточной вариабельности АД и резкими колебаниями пульсового АД (в среднем на  $12\pm 4,2$  мм рт. ст.). При этом в 15% случаев эпизоды ББИМ возникали на фоне быстрого снижения АД, а в 7% случаев – в утренние часы, во время перераспределения активности С-ВНС и П-ВНС, что может быть связано с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Обращает внимание выявление корреляций между ББИМ и чрезмерным ночным снижением АД, отражающим перенапряжение П-ВНС.

Соответственно нарушение нормального функционирования П-ВНС, как и С-ВНС, приводит к ряду негативных последствий, в том числе к безболевого характеру ишемии миокарда. По продолжительности и выраженности ишемических изменений подобные эпизоды не уступают болевым и могут быть причиной как инфаркта миокарда, так и внезапной сердечной смерти. Нарушение иннервации миокарда дополнительно усугубляет этот риск.

## **Заключение**

Безболевого ишемия миокарда чаще возникала на фоне активации парасимпатической части вегетативной нервной системы. Это может быть связано с подавляющим влиянием блуждающего нерва на ноцицепторы симпатической части вегетативной нервной системы. Кроме того, при развитии автономной кардиальной нейропатии симпатическое звено нервной регуляции страдает в первую очередь, что приводит к нарушению передачи болевого импульса. Поэтому представляются важными как дальнейшее изучение данных нарушений при безболевого ишемии, так и подбор терапии, способствующей сохранению функций и гармоничному взаимодействию симпатической и парасимпатической частей вегетативной нервной системы при регуляции сердечной деятельности.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Abdrakhmanova A.I., Amirov N.B., Sayfullina G.B. Silent myocardial ischemia (literature review). The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2015;8(6):103–15. [Russian: Абдрахманова А.И., Амиров Н.Б., Сайфуллина Г.Б. Безболевая ишемия миокарда (обзор литературы). Вестник современной клинической медицины. 2015;8(6):103–15]
2. Abdrakhmanova A.I., Mayanskaya S.D., Serdyuk I.L., Malysheva E.V. Painless myocardial ischemia (pathogenesis, diagnosis, treatment, prognosis). Practical Medicine. 2011;4(52):9–13. [Russian: Абдрахманова А.И., Маянская С.Д., Сердюк И.Л., Малышева Е.В. Безболевая ишемия миокарда (патогенез, диагностика, лечение, прогноз). Практическая медицина. 2011;4(52):9–13]
3. Belenkov Yu.N., Oganov R.G. Cardiology: national guidelines (quick guide). – М.: GEOTAR-Media, 2012. – 848p. [Russian: Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. Кардиология: национальное руководство (краткое издание). – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 848с]. ISBN 978-5-9704-2733-0
4. Arauz A, Calleja J, Vallejo E, Quintero L. Prevalence of silent myocardial ischemia in single and multiple lacunar infarcts and large vessel disease stroke. Clinical Neurology and Neurosurgery. 2010;112(8):658–61. DOI: 10.1016/j.clineuro.2010.04.019
5. Mit'kovskaya N.P., Pateyuk I.V. Silent myocardial ischemia: pathophysiological features, prognostic value. Medical Journal. 2007;4:12–5. [Russian: (Митьковская Н.П., Патеюк И.В. Безболевая ишемия миокарда: патофизиологические особенности, прогностическое значение. Медицинский журнал. 2007;4:12–5)]
6. Vatutin N.T., Kalinkina N.V., Keting E.V., Sklyannaya E.V., Kashanskaya O.K., Shevelek A.N. et al. Painless myocardial ischemia. Practical angiology. 2010;1(30):38–43. [Russian: Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Кетинг Е.В., Склянная Е.В., Кашанская О.К., Шевелек А.Н. и др. Безболевая ишемия миокарда. Практическая ангиология. 2010;1(30):38–43]
7. Ho CP, Krassioukov AV. Autonomic dysreflexia and myocardial ischemia. Spinal Cord. 2010;48(9):714–5. DOI: 10.1038/sc.2010.2
8. Makarov L.M., Komolyatova V.N., Kupriyanova O.O., Pervova E.V., Ryabykina G.V., Sobolev A.V. et al. National russian guidelines on application of the methods of Holter monitoring in clinical practice. Russian Journal of Cardiology. 2014;19(2):6–71. [Russian: Макаров Л.М., Комолятова В.Н., Куприянова О.О., Первова Е.В., Рябыкина Г.В., Соболев А.В. и др. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2014;19(2):6–71]

Поступила 12.10.18 (Received 12.10.18)

Комарова И. С., Карова Л. Б., Андреева Н. В., Черкасова Н. А., Желнов В. В.  
 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России  
 (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## **ВЛИЯНИЕ РЕПЕРFUЗИИ МИОКАРДА НА ИШЕМИЧЕСКУЮ МИТРАЛЬНУЮ РЕГУРГИТАЦИЮ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА**

Ключевые слова: ишемическая митральная регургитация, острый инфаркт миокарда, реперфузия миокарда, индекс локальной сократимости миокарда левого желудочка.

Ссылка для цитирования: Комарова И. С., Карова Л. Б., Андреева Н. В., Черкасова Н. А., Желнов В. В. Влияние реперфузии миокарда на ишемическую митральную регургитацию у пациентов с острым инфарктом миокарда. Кардиология. 2019;59(5):18–25.

### **РЕЗЮМЕ**

*Цель исследования.* Изучить динамику количественных показателей ишемической митральной регургитации (ИМР) у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) после реперфузии. *Материалы и методы.* В исследование были включены 68 пациентов с ОИМ с ИМР в возрасте от 36 до 79 лет, госпитализированных в отделение кардиореанимации ГКБ им. С. С. Юдина г. Москвы в 2016 г. Всем пациентам при поступлении в стационар наряду с общепринятыми исследованиями проводилась доплер-эхокардиография до чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и на 7-е сутки после ЧКВ с расчетом количественных показателей ИМР и индекса локальной сократимости (ИЛС) левого желудочка (ЛЖ). *Результаты.* На основании динамики количественных показателей ИМР выделено 3 группы пациентов: 1-я группа – 23 (33,8%) пациента, у которых после реперфузии миокарда отмечалось снижение показателей ИМР; 2-я группа – 28 (41,1%) пациентов с увеличением показателей ИМР; 3-я группа – 17 (25,1%) пациентов без изменения показателей ИМР. При исследовании систолической функции ЛЖ у всех пациентов до ЧКВ отмечено умеренное уменьшение фракции выброса (ФВ), составлявшей в среднем  $49,05 \pm 1,19\%$ . Через 7 сут после реперфузии миокарда во 2-й группе отмечено достоверное увеличение конечного диастолического объема ЛЖ, конечного систолического объема ЛЖ и объема левого предсердия, в то время как в 1-й и 3-й группах эти показатели не изменились. У пациентов всех трех групп ИЛС существенно не отличались как при поступлении в стационар, так и через 7 сут после лечения ( $p > 0,05$ ). Не выявлено также связи между степенью тяжести ИМР и ИЛС ( $r = 0,24$ ). *Заключение.* Через 7 сут после реперфузии миокарда у пациентов с ОИМ без эндогенной и лекарственной защиты миокарда от реперфузионного повреждения происходит разнонаправленная динамика количественных показателей ИМР. У 33,8% пациентов ИМР уменьшилась, у 41,1% – увеличилась и у 25,1% не изменилась. Систолическая функция и ИЛС у пациентов с ОИМ через 7 сут после реперфузии миокарда не претерпели существенной динамики.

Komarova I. S., Karova L. B., Andreeva N. V., Cherkasova N. A., Zhelnov V. V.  
 Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## **EFFECT OF MYOCARDIAL REPERFUSION ON ISCHEMIC MITRAL REGURGITATION IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION**

Keywords: ischemic mitral regurgitation; acute myocardial infarction; myocardial reperfusion; left ventricular local contractility index.

For citation: Komarova I. S., Karova L. B., Andreeva N. V., Cherkasova N. A., Zhelnov V. V. Effect of Myocardial Reperfusion on Ischemic Mitral Regurgitation in Patients with Acute Myocardial Infarction. Kardiologiia. 2019;59(5):18–25.

### **SUMMARY**

*Background.* During the restoration of blood flow in the ischemic area of the myocardium, viable cardiomyocytes are damaged over a few minutes of tissue reperfusion (reperfusion myocardial damage). It is known that ischemic mitral regurgitation (IMR) develops in 11–19% of patients who have undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) in symptomatic coronary heart disease (CHD). To present day, the influence of myocardial reperfusion on IMR in patients with acute myocardial infarction (AMI) is not fully understood. *Objective.* To study dynamics of quantitative indicators of IMR in patients with AMI after myocardial reperfusion. *Materials and methods.* We included in this study 68 patients with AMI and IMR aged 36–79 years, who were hospitalized in cardiac intensive care unit of the Moscow S. S. Yudin hospital in 2016. All patients before and on the 7-th day after PCI underwent doppler echocardiography study with calculation of quantitative parameters of IMR and index of local contractility (ILC) of the left ventricle (LV). *Results.* Three groups of patients were identified based on the analysis of the dynamics of quantitative parameters of IMR af-

ter myocardial reperfusion: group 1 – patients who had a decrease in IMR (n=23, 33.8%), group 2 – patients with increase of IMR (n=28, 41.1%), group 3 – patients with unchanged IMR (n=17, 25.1%). The study of systolic LV function in all patients before PCI revealed moderately decreased ejection fraction (EF) (mean  $49.05 \pm 1.19\%$ ). On day 7 after myocardial reperfusion in group 2 we detected significant increases of end-diastolic volume (EDV), end-systolic volume (ESV), and the volume of the left atrium (LA), while in groups 1 and 3 these indexes remained unchanged. LV ILC did not differ between three groups, both at admission and on day 7 after reperfusion ( $p > 0.05$ ). There was no correlation between severity of IMR and ILC (correlation coefficient 0.24). *Conclusion.* Dynamics of quantitative parameters of IMR in 7 days after myocardial reperfusion in patients with AMI without endogenous and drug protection of the myocardium from reperfusion injury was multidirectional. IMR decreased in 33.8, increased in 41.1 and did not change in 25.1% of patients. Systolic function and LV ILC underwent no significant dynamics.

## Information about the corresponding author:

Komarova Irina S. – assistant. E-mail: plaksuchka@rambler.ru

В последние три десятилетия опубликовано большое количество клинико-экспериментальных исследований, посвященных ишемической митральной регургитации (ИМР). Несмотря на это, до настоящего времени нет единого мнения в отношении формулировки ИМР, не разработаны общепринятые рекомендации по лечению пациентов с этой патологией. Некоторые исследователи считают, что ИМР – скорее патология миокарда, чем митрального клапана, в основе которой ишемическая болезнь сердца является важной детерминантой клинического проявления и прогноза заболевания [1]. Известно, что ИМР развивается у 20–40% пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ), и риск смерти у них напрямую связан со степенью тяжести регургитации. При этом 5-летняя смертность в этой группе пациентов достигает 62% [2].

Определение количественных показателей ИМР позволяет объективно оценить тяжесть регургитации в отличие от качественных и полуколичественных методов исследования, которые преимущественно используются в практической кардиологии. Учитывая клиническую значимость ИМР, противоречивые данные об эффективности реперфузионной терапии и хирургических методов лечения пациентов с ИМР, следует признать, что проблема ИМР до настоящего времени не решена и является актуальной в современной кардиологии [3–5].

С увеличением частоты выполнения реперфузионных процедур отмечается снижение госпитальной и поздней летальности пациентов с ОИМ, что продемонстрировано во многих исследованиях [6–8]. Вместе с тем необходимо отметить, что при восстановлении кровотока в ишемизированной зоне миокарда в течение нескольких минут тканевой реперфузии возникают повреждение и гибель жизнеспособных кардиомиоцитов (реперфузионное повреждение миокарда) [9], а у 22% пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию, развивается ИМР [10].

Кроме того, отсутствуют специфические маркеры, подтверждающие эту причину некроза миокарда. Следовательно, остаются актуальными исследования,

направленные на изучение ИМР в постреперфузионном периоде ОИМ и оценку влияния реперфузии миокарда на локальную сократимость миокарда.

Цель исследования: изучить динамику количественных показателей ИМР у пациентов с ОИМ после реперфузии.

## Материалы и методы

В исследование были включены 68 пациентов с ОИМ с ИМР в возрасте от 36 до 79 лет (средний возраст  $57,13 \pm 4,08$  года), госпитализированных в отделение кардиореанимации ГКБ им. С. С. Юдина г. Москвы в 2016 г. Женщины составили 23,5% (16 пациентов), мужчины – 76,5% (52 пациента). У пациентов, включенных в исследование, была различная локализация ОИМ и сопутствующая патология (табл. 1).

Диагноз ОИМ основывался на критериях «Третьего универсального определения инфаркта миокарда» от 2012 г. комитета Европейского общества кардиологов по разработке практических рекомендаций [11].

Критерии включения в исследование: наличие ОИМ и ИМР, проведенная реперфузионная терапия методом чрескожного коронарного вмешательства – ЧКВ (стентирования инфарктсвязанной коронарной артерии – КА) без эндогенной и медикаментозной защиты миокарда (гипотермия, кардиopleгия, аденозин и др.) [12].

Критерии отказа от включения в исследование: перенесенный ранее ОИМ, врожденная или приобретенная патология митрального клапана, увеличенный размер левого предсердия (ЛП), аортальная регургитация, неудовлетворительная визуализация при эхокардиографии (ЭхоКГ). Критериями исключения из исследования были: возникновение повторных эпизодов ишемии за время наблюдения (первые 7 сут после ЧКВ), нарушение ритма сердца во время ЭхоКГ.

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

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ОИМ с ИМП (n=68)

Показатель	Число больных		
	абс.	%	
Локализация ОИМ	передний	24	35,3
	задний	44	64,7
Подъем сегмента ST		46	67,6
Предшествующая стенокардия		16	23,5
Острая СН (Killip)	I стадия	10	14
	II стадия	8	11,7
Гипертоническая болезнь		54	79,4
Сахарный диабет 2-го типа		12	17,6
ХОБЛ		11	16,1
СКФ*, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	60–89 (G2)	25	36,8
	45–59 (G3a)	18	26,5
	30–44 (G3b)	11	16,1
Гиперлипидемия		38	55
Курение		26	38,2

ОИМ – острый инфаркт миокарда; ИМП – ишемическая митральная регургитация; СН – сердечная недостаточность; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; \* – критерии СКФ (KDIGO 2012): G2 – незначительное снижение СКФ, G3a – снижение СКФ между незначительным и умеренным, G3b – снижение СКФ между умеренным и тяжелым.

Всем пациентам при поступлении в стационар проводилась регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях на аппарате Schiller. Определение кардиоспецифичных ферментов проводили при поступлении и в динамике. Для определения тропонина I использовали тест-систему С1101r RAMP Тропонин I, а для креатинфосфокиназы и ее фракции MB – автоматический биохимический анализатор.

Коронарографию выполняли с использованием ангиографической системы Innova 3100, оснащенной программой для количественного анализа. Исследование проводили по методике Сельдингера через радиальный или феморальный артериальный доступ. Средний интервал времени от постановки диагноза ИМ до процедуры коронарного стентирования составлял 5,4±1,4 ч. При исследовании КА применяли 5 стандартных проекций для исследования левой КА (ЛКА) и 2 стандартные проекции для исследования правой КА (ПКА).

Допплер-ЭхоКГ выполняли дважды: до ЧКВ и на 7-е сутки после ЧКВ (стентирования) на аппарате SonoSite MICRO MAXX. При стандартной ЭхоКГ всем пациентам с ОИМ и ИМП рассчитывали количественные показатели ИМП: SRO – площадь регургитационного отверстия; RV – регургитационный объем; RF – регургитационная фракция.

Показатели ИМП определяли двумя количественными доплер-эхокардиографическими методами исследования: цветное доплеровское картирование площади проксимальной изоскоростной поверхности сходяще-

гося потока регургитации (PISA-метод) и метод количественной доплер-ЭхоКГ (Q-DE-метод) [13, 14]. После определения максимальной скорости (Vmax) и интеграла линейной скорости (RTVI) регургитации измеряли радиус (R) сходящегося потока и проводили расчет всех количественных показателей ИМП по приведенным формулам.

$$PISA=2\pi R^2; Q=PISA \times VR; SRO=Q/V_{max};$$

$$RV=SRO \times RTVI; RF=RV/(RV+SVAo),$$

где PISA – площадь проксимальной изоскоростной поверхности; Q – объемная скорость регургитационного потока; SVAo – ударный объем аортального систолического потока; VR – скорость цветовой шкалы.

Методом количественной доплер-ЭхоКГ определяли объем трансмитрального диастолического потока (SVmv) и ударный объем систолического потока (SVAo) как произведение интеграла линейной скорости (VTI) и площади митрального или аортального клапана (S). Разница между этими объемами составляет объем регургитации (RV). В дальнейшем рассчитывали площадь регургитационного отверстия (SRO) и фракцию регургитации (RF):

$$SVmv=S \times VTI; SVAo=S \times VTI; RV=SVmv-SVAo;$$

$$SRO=RV/RTVI; RF=RV/SVmv.$$

В зависимости от величины RF определяли степень тяжести ИМП, основываясь на разработанной ранее [15, 16] классификации степеней тяжести ИМП у больных ОИМ: I степень – легкая ИМП – RF до 10%; II степень – умеренная ИМП – RF 10–29%; III степень – ИМП средней тяжести – RF 30–49%; IV степень – очень тяжелая ИМП – RF 50% и более.

Индекс локальной сократимости (ИЛС) рассчитывали как отношение суммы балльной оценки сократимости каждого сегмента (SS) к общему числу исследованных сегментов ЛЖ (n): ИЛС = SS/n.

Оценку сегментарной сократимости ЛЖ выполняли следующим образом: нормальная сократимость или гиперкинезия – 1 балл, гипокинезия – 2 балла, акинезия (или минимальное утолщение) – 3 балла, дискинезия (парадоксальное систолическое движение) – 4 балла, аневризма (диастолическая деформация) – 5 баллов.

По значениям показателя ИЛС выделяют 4 степени тяжести нарушений регионарной сократимости [17]:

1. ИЛС = 1,0 и менее – нормальная регионарная сократимость;
2. ИЛС = 1,1–1,49 – легкое нарушение регионарной сократимости;
3. ИЛС = 1,5–1,99 – средней степени тяжести нарушение регионарной сократимости;
4. ИЛС = 2,0 и более – тяжелое нарушение регионарной сократимости миокарда.

Статистический анализ результатов исследования проводили при помощи пакета прикладных программ

Microsoft Office Excel 2011 и статистических пакетов STATISTICA 10.0 и SPSS Statistics 22.0. При нормальном распределении переменных данные представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее значение,  $SD$  – стандартное отклонение. Количественные показатели с распределением, отличным от нормального, представлены в виде медианы и квартилей –  $Me (Q_1; Q_3)$ . Сравнение показателей осуществляли с использованием критериев Манна–Уитни для несвязанных выборок и Вилкоксона для связанных. Корреляционный анализ выполнен с помощью параметрического критерия Пирсона или точного критерия Фишера. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты

По данным доплер-ЭхоКГ, у всех пациентов с ОИМ была ИМР II степени тяжести (RF 10–29%) [15, 16]. При исследовании количественных показателей ИМР отмечено, что RV составлял в среднем  $14,68 \pm 1,26$  мл, SRO  $0,16 \pm 0,01$  см<sup>2</sup>, и RF  $18,96 \pm 1,51$ %. Через 7 сут после реперфузионной терапии средние величины количественных показателей ИМР существенно не изменились ( $p > 0,05$ ; табл. 2).

Изучение влияния реперфузионной терапии на количественные показатели ИМР выявило некоторые особенности динамики индивидуальных показателей. В зависимости от вариантов динамики показателей ИМР были выделены 3 группы пациентов (табл. 3).

В 1-ю группу вошли 23 (33,8%) из 68 включенных в исследование пациентов, у которых после реперфузии миокарда отмечалось уменьшение показателей ИМР. SRO уменьшилась на 0,06 см<sup>2</sup>, RV на 8,33 мл и RF на 11,14% по сравнению с показателями ИМР до реперфузионной терапии,

Во 2-ю группу – 28 (41,1%) пациентов, у которых увеличились показатели ИМР, SRO увеличилась на 0,03 см<sup>2</sup>, RV на 10,54 мл и RF на 9,5%.

В 3-й группе, включающей 17 (25,1%) пациентов, показатели ИМР практически не изменились. Следует отметить, что у пациентов всех трех групп количественные показатели ИМР изменялись в пределах II степени тяжести митральной регургитации (от 10 до 29%) и не переходили в более легкую I или более тяжелую III степень. Так, например, у пациентки Д. показатели ИМР до ЧКВ были: R=0,73 см, RTVI=114,3 см, RV=31,2 мл, RF=26,8%. Через 7 сут после ЧКВ: R=0,43 см, RTVI=122,2 см, RV=8 мл, RF=10,5%.

При исследовании систолической функции ЛЖ у всех пациентов до ЧКВ и реперфузионной терапии отмечено умеренное уменьшение фракции выброса (ФВ) ЛЖ, составлявшей в среднем  $49,05 \pm 1,19$ %. Средние значения конечного диастолического объема (КДО) ЛЖ, конечного систолического объема (КСО) ЛЖ и объема ЛП при поступлении в стационар не были увеличены. Через 7 сут после реперфузионной терапии во 2-й группе (уве-

**Таблица 2.** Динамика количественных показателей ИМР и систолической функции ЛЖ до и после ЧКВ (n=68)

Показатель	До ЧКВ	На 7-е сутки после ЧКВ	p
SRO, см <sup>2</sup>	0,16±0,01	0,16±0,01	>0,05
RV, мл	14,68±1,26	14,94±1,74	>0,05
RF, %	18,96±1,51	18,51±1,79	>0,05
КДО ЛЖ, мл	123,63±4,88	129,48±6,51	>0,05
КСО ЛЖ, мл	58,96±3,53	65,50±5,30	>0,05
ФВ ЛЖ, %	49,05±1,19	49,46±1,38	>0,05
ИЛС	1,87±0,10	1,86±0,10	>0,05
Объем ЛП, мл	47,47±2,44	51,82±3,26	>0,05

ИМР – ишемическая митральная регургитация; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ЛЖ – левый желудочек; SRO – площадь регургитационного отверстия; RV – объем регургитации; RF – фракция регургитации; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ФВ – фракция выброса; ИЛС – индекс локальной сократимости; ЛП – левое предсердие.

**Таблица 3.** Динамика количественных показателей ИМР у пациентов с ОИМ

Группа	SRO, см <sup>2</sup>			RV, мл			RF, %		
	до ЧКВ	7-е сутки	p	до ЧКВ	7-е сутки	p	до ЧКВ	7-е сутки	p
1-я (n=23)	0,16 (0,13; 0,20)	0,10 (0,08; 0,12)	0,01	16,15 (11,40; 20,10)	7,82 (4,47; 12,65)	0,002	22,50 (17,32; 30,25)	11,36 (6,75; 18,25)	0,002
2-я (n=28)	0,17 (0,13; 0,18)	0,20 (0,17; 0,23)	0,02	14,66 (11,10; 19,35)	25,20 (20,16; 27,60)	0,005	18,00 (16,50; 22,60)	27,50 (26,00; 33,80)	0,002
3-я (n=17)	0,12 (0,09; 0,21)	0,13 (0,07; 0,21)	0,13	8,50 (4,30; 14,40)	9,48 (6,45; 14,00)	0,75	11,75 (5,40; 19,50)	13,23 (10,41; 17,40)	0,45

Данные представлены в виде медианы и квартилей –  $Me (Q_1; Q_3)$ . ОИМ – острый инфаркт миокарда; ИМР – ишемическая митральная регургитация; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; SRO – площадь регургитационного отверстия; RV – объем регургитации; RF – фракция регургитации.

Таблица 4. Динамика показателей ЭхоКГ у пациентов с ОИМ и ИМР

Группа	КДО ЛЖ, мл			КСО ЛЖ, мл			Объем ЛП, мл			ФВ ЛЖ, %			ИЛС		
	до ЧКВ	7-е сутки	p	до ЧКВ	7-е сутки	p	до ЧКВ	7-е сутки	p	до ЧКВ	7-е сутки	p	до ЧКВ	7-е сутки	p
1-я (n=23)	115,80 (104,70; 127,50)	115,35 (95,40; 127,50)	0,87	51,60 (47,95; 61,50)	53,45 (28,90; 65,15)	0,87	43,30 (35,5; 50,0)	37,10 (31,80; 45,10)	0,05	48,50 (45,00; 52,50)	51,00 (47,00; 55,50)	0,17	1,97 (1,38; 2,34)	1,88 (1,38; 2,33)	0,59
2-я (n=28)	143,45 (96,10; 126,20)	146,20 (137,70; 165,00)	0,16	64,70 (46,10; 82,60)	76,46 (56,61; 121,6)	0,01	49,95 (42,00; 59,40)	73,85 (48,70; 89,40)	0,01	48,50 (45,00; 52,00)	49,50 (44,00; 54,00)	0,58	1,66 (1,50; 2,65)	1,66 (1,50; 2,65)	0,29
3-я (n=17)	117,60 (92,40; 129,50)	146,20 (119,60; 160,00)	0,02	64,00 (49,10; 81,30)	66,40 (39,90; 79,90)	0,65	52,10 (44,50; 55,30)	52,90 (47,90; 61,00)	0,13	50,50 (44,00; 54,00)	52,00 (48,00; 56,00)	0,37	1,50 (1,25; 2,25)	1,43 (1,25; 2,25)	0,27

Данные представлены в виде медианы и квартилей – Ме (Q1; Q3). ЭхоКГ – эхокардиография. ОИМ – острый инфаркт миокарда; ИМР – ишемическая митральная регургитация; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ЛЖ – левый желудочек; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ФВ – фракция выброса; ИЛС – индекс локальной сократимости; ЛП – левое предсердие.

личение показателей регургитации) происходило достоверное увеличение КДО ЛЖ, КСО ЛЖ и объема ЛП, в то время как в 1-й и 3-й группах эти показатели не изменились (табл. 4).

Анализ нарушения региональной сократимости миокарда ЛЖ показал, что у обследуемых пациентов при поступлении имелась средняя степень тяжести нарушения региональной сократимости, составляя в среднем  $1,87 \pm 0,1$  (см. табл. 2).

Через 7 сут после локальной реперфузии миокарда ЛЖ не отмечено существенных изменений ИЛС (см. табл. 2, 4). Не выявлено также связи между степенью тяжести ИМР (величиной RF) и ИЛС миокарда ЛЖ (коэффициент корреляции 0,24).

У пациентов всех трех групп показатели ИЛС существенно не различались как при поступлении в стационар, так и через 7 сут после лечения ( $p > 0,05$ ).

## Обсуждение

При изучении динамики показателей ИМР отмечено, что через 7 сут после реперфузии миокарда в группе в целом не произошло их статистически значимых изменений. В то же время при анализе индивидуальных изменений ИМР были выявлены некоторые особенности динамики показателей митральной регургитации. Так, у 33,8% пациентов (1-я группа) уменьшились показатели ИМР и, соответственно, перегрузка ЛЖ объемом. Это может свидетельствовать о благоприятном влиянии реперфузии на функциональное состояние миокарда ЛЖ у этих пациентов. Обращает внимание, что в данной группе пациентов средний период с момента постановки диагноза ОИМ до процедуры коронарного стентирования составлял  $3,6 \pm 0,5$  ч, в то время как у пациентов 2-й и 3-й групп –  $6 \pm 1,2$  ч ( $p < 0,05$ ). Таким образом, проведение ангиопластики и стентирования в более ранние сроки предупреждает развитие осложнения в виде прогрессирования ИМР. По-видимому, в постреперфузионном

периоде происходят сложные процессы, изменяющие геометрию ЛЖ, в результате чего возникает различная направленность смещения папиллярной мышцы, а, следовательно, уменьшение или увеличение показателей ИМР. Так, среди наблюдаемых пациентов у 33,8% показатели ИМР после реперфузии уменьшились, у 41,1% увеличились и у 25,1% не изменились. Таким образом, определение количественных показателей ИМР в отличие от качественных и полуколичественных методов позволяет объективно оценить тяжесть перегрузки миокарда ЛЖ объемом в реперфузионном периоде ОИМ.

Восстановление кровотока в окклюзированной КА у пациентов с ИМ с использованием ЧКВ позволяет значительно уменьшить размеры зоны некроза миокарда и улучшить прогноз заболевания [18]. Результаты многочисленных экспериментальных исследований показывают, что реперфузия миокарда наряду с благоприятным действием может вызывать повреждение и гибель кардиомиоцитов в зоне восстановленного кровотока (острая ишемическая реперфузионная травма), что может полностью или частично устранить ее положительное влияние. Реперфузионное повреждение миокарда (реперфузионный синдром) характеризуется комплексом сложных патофизиологических процессов, развивающихся в ишемизированной зоне вследствие восстановления кровотока и приводящих к электрофизиологической и миокардиальной дисфункции. Вследствие локальной ишемии и реперфузии развивается так называемый огушенный миокард с преходящей инотропной дисфункцией [19]. Скорость восстановления сократимости миокарда зависит от величины зоны ишемического поражения миокарда и выраженности реперфузионного повреждения [20].

Кроме того, необходимо отметить, что в некоторых случаях после успешной реканализации инфаркт-ответственной артерии может наблюдаться возникновение феномена *no-reflow*.

Развитие этого феномена объясняют отсутствием адекватного кровотока в реперфузионной зоне миокарда вследствие повреждения микроциркуляторного сосудистого русла и микроэмболии сосудов [6]. Нарушения микроциркуляции происходят вследствие патологических процессов, обусловленных преходящей ишемией при ОИМ. В этой зоне миокарда наблюдается микроэмболия атероматозными и тромботическими массами, образующимися вследствие разрушения атеросклеротической бляшки инфарктсвязанной артерии. Кроме того, развиваются дисфункция эндотелия в капиллярах и артериолах, активация каскада провоспалительных медиаторов, локальная гиперкоагуляция, спазм сосудов, шунтирование крови и другие сложные патофизиологические процессы. Феномен *no-reflow* развивается в 10–40% случаев после реваскуляризации при ОИМ. Диагностика этого феномена в практической кардиологии затруднительна. В исследовательских работах при изучении этого феномена используют сцинтиграфию, контрастную ЭхоКГ, позитронную эмиссионную томографию, внутрисосудистое ультразвуковое исследование, но для повседневной практики эти методы исследования пока недоступны. Даже после успешной реканализации инфарктсвязанной артерии при возникновении феномена *no-reflow* восстановление замедлено, может осложниться развитием систолической дисфункции и другими проблемами. Возникновение феномена *no-reflow* прогностически крайне неблагоприятно.

Проведенные нами исследования показали, что у пациентов с ОИМ в ранние сроки реперфузионного периода (на 7-е сутки) не отмечено существенных положительных изменений функционального состояния ЛЖ. Сократительная функция ЛЖ, несколько сниженная до реперфузии вследствие некроза миокарда, практически не изменилась. При этом ФВ ЛЖ составляла в среднем  $49,05 \pm 1,19\%$ , а через 7 сут после реперфузии была в среднем  $49,46 \pm 1,38\%$  ( $p > 0,05$ ). Не наблюдалось также существенной динамики ИЛС ЛЖ. В результате развития ОИМ у пациентов была средняя степень тяжести нарушения регионарной сократимости и ИЛС составлял в среднем  $1,87 \pm 0,10$ , а через 7 сут после реперфузии миокарда –  $1,86 \pm 0,10$  ( $p > 0,05$ ). Отмеченная нами замедленная динамика репаративных процессов локальной и общей сократимости миокарда ЛЖ, возможно, обусловлена наличием у обследованных пациентов феномена *no-reflow*.

В клинической практике для диагностики реперфузионного повреждения миокарда предлагается определение матриксной металлопротеиназы, миелопероксидазы плазмы. Уже в ранние сроки эффективной реперфузии миокарда отмечено повышение уровня матриксной металлопротеиназы и установлена взаимосвязь между

величиной реперфузионного повреждения миокарда и ее уровнем [21].

Реперфузионное повреждение миокарда необходимо дифференцировать от ишемического с помощью анализа клинических данных, динамики маркеров некроза, электрокардиографии, магнитно-резонансной томографии и ЭхоКГ. Наряду с диагностикой реперфузионного повреждения миокарда в последние годы ведутся исследования по разработке лечебных мероприятий для предупреждения и уменьшения этого нежелательного проявления реперфузии миокарда.

В настоящее время установлено существование эндогенного механизма – прекондиционирования, возникающего после одного или нескольких коротких эпизодов ишемии и обеспечивающего повышение устойчивости миокарда к длительной ишемии и реперфузии. Практическое применение этого механизма позволяет уменьшить зону ишемии и благоприятно воздействовать на функциональное состояние миокарда ЛЖ [22]. Прекондиционирование должно предшествовать возникновению окклюзии КА, но это практически невозможно осуществить, потому что время возникновения окклюзии непредсказуемо. С целью уменьшения очага некроза миокарда также используется посткондиционирование – прерывание раннего периода реперфузии несколькими короткими эпизодами ишемии (прерывистая реперфузия) [23]. Для повышения устойчивости миокарда к ишемическому и реперфузионному повреждению используют кратковременную (5-минутную) ишемию (прекондиционирование – дистантное ишемическое кондиционирование) анатомически удаленного от сердца органа или ткани (нижних конечностей). Для защиты миокарда от реперфузионного повреждения применяют также метаболическую лекарственную кардиопротекцию и гипотермию [24]. В экспериментальных исследованиях на животных и в клинической практике показана эффективность защиты миокарда при использовании аденозина, триметазидина и других лекарственных препаратов. Хотя эти результаты, свидетельствующие о возможности защиты миокарда от реперфузионного повреждения, по-видимому, нельзя полностью экстраполировать в клиническую практику, но они позволяют надеяться на успешное решение этой проблемы.

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что через 7 сут после реперфузии миокарда у пациентов с ОИМ без эндогенной и лекарственной защиты миокарда от реперфузионного повреждения отсутствуют изменения ИЛС и имеется разнонаправленная динамика количественных показателей ИМР. Примерно у  $1/3$  пациентов с ОИМ (1-я группа) через 7 сут после реперфузии миокарда отмечена реверсификация регургитации (уменьшились фракция регургитации, регургитацион-

ный объем и площадь регургитационного отверстия). Возможность возникновения процессов реверсификации ИМР у пациентов с ИМ известны [25], но этот процесс не рассматривается как обратное развитие митральной регургитации, а считается динамическим процессом функционального ремоделирования ЛЖ у пациентов с ОИМ. По-видимому, у пациентов этой группы не завершился процесс функционального и морфологического ремоделирования ЛЖ, и они нуждаются в динамическом наблюдении с оценкой количественных показателей ИМР, что, несомненно, имеет большое практическое значение для определения прогноза и тактики лечения.

### Ограничения исследования

Относительно небольшая группа исследованных пациентов не позволяет полностью экстраполировать полученные данные на целевую популяцию пациентов

с ОИМ и ИМР. Несомненно, увеличение числа наблюдений даст возможность повысить достоверность и доказуемость полученных результатов исследования. В соответствии с ограничениями данного исследования результаты могут быть определены как предварительные. Однако оценка количественных показателей ИМР, в отличие от качественных и полуколичественных, позволяет сопоставлять результаты разных исследований, что является достоинством такого подхода к решению поставленной задачи.

### Конфликт интересов:

Конфликт интересов отсутствует.

*Поддерживается Проектом повышения конкурентоспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров.*

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Benjamin MM, Smith RL, Grayburn PA. Ischemic and Functional Mitral Regurgitation in Heart Failure: Natural History and Treatment. *Current Cardiology Reports*. 2014;16(8):517. DOI: 10.1007/s11886-014-0517-0
- Tu Y, Zeng Q-C, Huang Y, Li J-Y. Percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction with mitral regurgitation. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13(6):521–7. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.06.010
- Smith PK, Puskas JD, Ascheim DD, Voisine P, Gelijns AC, Moskowitz AJ et al. Surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2178–88. DOI: 10.1056/NEJMoa1410490
- Mentias A, Raza MQ, Barakat AF, Hill E, Youssef D, Krishnaswamy A et al. Prognostic Significance of Ischemic Mitral Regurgitation on Outcomes in Acute ST-Elevation Myocardial Infarction Managed by Primary Percutaneous Coronary Intervention. *The American Journal of Cardiology*. 2017;119(1):20–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.09.007
- Kim T-H, Lee KY, Choi Y, Park H-W, Lee YS, Koh YS et al. Prognostic importance of mitral regurgitation complicated by acute myocardial infarction during a 5-year follow-up period in the drug-eluting stent era: *Coronary Artery Disease*. 2016;27(2):109–15. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000324
- Dangas GD, Schoos MM, Steg PG, Mehran R, Clemmensen P, van't Hof A et al. Early Stent Thrombosis and Mortality After Primary Percutaneous Coronary Intervention in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: A Patient-Level Analysis of 2 Randomized Trials. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2016;9(5):e003272. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003272
- Head SJ, Milojevic M, Daemen J, Ahn J-M, Boersma E, Christiansen EH et al. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. *The Lancet*. 2018;391(10124):939–48. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30423-9
- Stergiopoulos K, Boden WE, Hartigan P, Möbius-Winkler S, Hambrecht R, Hueb W et al. Percutaneous Coronary Intervention Outcomes in Patients With Stable Obstructive Coronary Artery Disease and Myocardial Ischemia: A Collaborative Meta-analysis of Contemporary Randomized Clinical Trials. *JAMA Internal Medicine*. 2014;174(2):232. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.12855
- Ibanez B, Heusch G, Ovize M, Van de Werf F. Evolving Therapies for Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(14):1454–71. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.02.032
- Andrianova A. M., Saidova M. A. Ischemic Mitral Regurgitation: Modern Criteria of Evaluation Using Transthoracic Echocardiography. *Medical business*. 2015;3:93–102. [Russian: Андрианова А.М., Саидова М.А. Ишемическая митральная недостаточность: современные критерии оценки по данным трансторакальной эхокардиографии. *Лечебное дело*. 2015;3:93-102]
- Third universal definition of myocardial infarction [Internet]. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;2(100 Suppl. 1):3-6; 2013. [Russian: Третье универсальное определение инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2013;2(100 прил. 1):3-6. Доступно на: [http://www.scardio.ru/content/Guidelines/Rek\\_infarct\\_2013.pdf](http://www.scardio.ru/content/Guidelines/Rek_infarct_2013.pdf)]
- Hausenloy DJ, Botker HE, Engstrom T, Erlinge D, Heusch G, Ibanez B et al. Targeting reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: trials and tribulations. *European Heart Journal*. 2017;38(13):935–41. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw145
- Blumlein S, Bouchard A, Schiller NB, Dae M, Byrd BF, Ports T et al. Quantitation of mitral regurgitation by Doppler echocardiography. *Circulation*. 1986;74(2):306–14. PMID:3731421
- Enriquez-Sarano M, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ, Krohn MJ, Mays JM. Quantitative Doppler assessment of valvular regurgitation. *Circulation*. 1993;87(3):841–8. PMID:8443904
- Zhelnov V. V., Komarova I. S., Mikhaylov A. A. Echocardiographic evaluation of functional mitral regurgitation in patients with acute myocardial infarction. *Echography*. 2003;4(3):273–80. [Russian: Желнов В.В., Комарова И.С., Михайлов А.А. Эхокардиографическая количественная оценка функциональной митральной регургитации у больных острым инфарктом миокарда. *Эхография*. 2003;4(3):273–80]
- Zhelnov V. V., Komarova I. S., Mikhaylov A. A. Mitral regurgitation in patients with myocardial infarction. *Ultrasonic and functional diagnostics*. 2004;1:75–80. [Russian: Желнов В.В., Комарова И.С., Михайлов А.А. Митральная регургитация у больных инфарктом миокарда. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2004;1:75–80]
- Lang R, Bierig M, Devereux R, Flachskampf F, Foster E, Pellikka P et al. Recommendations for chamber quantification. *European*

- Journal of Echocardiography. 2006;7(2):79–108. DOI: 10.1016/j.euje.2005.12.014
18. Kalra S, Bhatt H, Kirtane AJ. Stenting in Primary Percutaneous Coronary Intervention for Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2018;14(1):14–22. DOI: 10.14797/mdcj-14-1-14
  19. Bell RM, Bøtker HE, Carr RD, Davidson SM, Downey JM, Dutka DP et al. 9th Hatter Biannual Meeting: position document on ischaemia/reperfusion injury, conditioning and the ten commandments of cardioprotection. *Basic Research in Cardiology.* 2016;111(4):1–13. DOI: 10.1007/s00395-016-0558-1
  20. Lüscher TF. Acute coronary syndromes: mechanisms, reperfusion injury, antithrombotic therapy, and current outcomes. *European Heart Journal.* 2016;37(16):1257–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw142
  21. Ferrari R, Balla C, Malagù M, Guardigli G, Morciano G, Bertini M et al. Reperfusion Damage – A Story of Success, Failure, and Hope. *Circulation Journal.* 2017;81(2):131–41. DOI: 10.1253/circj.CJ-16-1124
  22. Lau JK, Pennings GJ, Yong A, Kritharides L. Cardiac Remote Ischaemic Preconditioning: Mechanistic and Clinical Considerations. *Heart, Lung and Circulation.* 2017;26(6):545–53. DOI: 10.1016/j.hlc.2016.11.006
  23. Iliodromitis EK, Andreadou I, Iliodromitis K, Dargès N. Ischemic and Postischemic Conditioning of the Myocardium in Clinical Practice: Challenges, Expectations and Obstacles. *Cardiology.* 2014;129(2):117–25. DOI: 10.1159/000362499
  24. Li X, Liu M, Sun R, Zeng Y, Chen S, Zhang P. Protective approaches against myocardial ischemia reperfusion injury. *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2016;12(6):3823–9. DOI:10.3892/etm.2016.3877
  25. Varma P, Krishna N, Jose R, Madkaiker A. Ischemic mitral regurgitation. *Annals of Cardiac Anaesthesia.* 2017;20(4):432. DOI: 10.4103/aca.ACA\_58\_17

Поступила 31.07.18 (Received 31.07.18)

Аверина И. И., Бокерия О. Л., Мироненко М. Ю., Александрова С. А.

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

## РАЗВИТИЕ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ С ПРИОБРЕТЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Ключевые слова: диастолическая дисфункция, фиброз, функция межжелудочковой перегородки.

Ссылка для цитирования: Аверина И. И., Бокерия О. Л., Мироненко М. Ю., Александрова С. А. Развитие диастолической дисфункции в послеоперационном периоде у пациентов с приобретенными пороками сердца. Кардиология. 2019;59(5):26–35.

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Оценить динамику диастолической функции, выявить вновь возникшую диастолическую дисфункцию (ДД) в послеоперационном периоде и ее причины, влияние на прогноз у пациентов с приобретенными пороками сердца. **Материалы и методы.** Обследованы 112 пациентов с аортальными и митральными пороками (за исключением пациентов с митральным стенозом): 90 мужчин и 22 женщины в возрасте от 14 до 70 лет (51 [35; 57]). Пациентов обследовали до операции, в раннем послеоперационном периоде (8–14 дней) и через 12–36 мес после хирургической коррекции порока. Пациенты разделены на группы, отражающие прогноз: 0 – больные без осложнений; 1-я – с развившейся после операции сердечной недостаточностью (СН) и сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка – ЛЖ (>50%); 2-я – пациенты с СН и ФВ <45%. ДД определяли с помощью следующих параметров: септальная скорость фиброзного кольца митрального клапана (ФК МК)  $e_s < 7$  см/с, латеральная  $e_l < 10$  см/с, среднее отношение ранней скорости митрального потока к скорости движения (ФК МК)  $E/e > 14$ , индексированный объем левого предсердия  $> 34$  мл/м<sup>2</sup>, пиковая трикуспидальная скорость регургитации  $> 2,8$  м/с и отношение  $E/A$  соответственно типам ДД. **Результаты.** Нормальные систолическая и диастолическая функции ЛЖ были исходно определены у 34 (30,4%) из 112 пациентов. В раннем периоде после операции ДД возникла у 9 (26,5%) пациентов из 34 обследованных с исходно нормальной диастолической функцией. Появление ДД после операции было связано с тем, что диастолическая скорость ФК МК в области межжелудочковой перегородки (МЖП)  $e_s$  не увеличилась, как у остальных пациентов, а уменьшилась сразу после операции и продолжала прогрессивно уменьшаться с  $8,50 \pm 0,71$  до  $4,60 \pm 0,53$  см/с ( $p=0,005$ ) в отдаленном периоде после операции. Ухудшение диастолической функции и уменьшение септальной скорости движения выявлено именно у пациентов с наличием фиброза. В общей группе, в которой не изучался фиброз и увеличилась степень ДД, выявлено снижение диастолической скорости боковой стенки ЛЖ ( $e_l$ ) с  $10,2 \pm 3,1$  до  $7,5 \pm 2,43$  см/с ( $p=0,035$ ) и увеличение отношения  $E/e_l$  с  $10,53 \pm 4,07$  до  $14,5 \pm 5,23$  см/с ( $p=0,05$ ) в раннем периоде после операции. Через 12 мес  $e_l$  возвращалась к исходным значениям. Не выявлено корреляции между ДД и показателями ФВ, объемами ЛЖ и развитием аритмий. Создана прогностическая модель ДД, включающая среднюю продольную деформацию (GLSt) левого предсердия и отношение  $E/e$ , измеренное в правых отделах. **Заключение.** После операции ДД появлялась за счет повреждения диастолической функции МЖП, которое коррелировало с фиброзом и было показателем неадекватной защиты миокарда. Представлена динамика ДД и прогностическая модель развития сердечной недостаточности с нормальной ФВ после операции.

Averina I. I., Bockeria O. L., Mironenko M. Yu., Aleksandrova S. A.

A. N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

## DEVELOPMENT OF DIASTOLIC DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ACQUIRED HEART DISEASES IN THE POSTOPERATIVE PERIOD

Keywords: diastolic function; fibrosis; septum function.

For citation: Averina I. I., Bockeria O. L., Mironenko M. Yu., Aleksandrova S. A. Development of Diastolic Dysfunction in Patients with Acquired Heart Diseases in the Postoperative Period. Kardiologia. 2019;59(5):26–35.

### SUMMARY

**Objective:** to assess dynamics of diastolic function for detection of development of diastolic dysfunction (DD) and its causes, to evaluate the effect of DD on prognosis in the postoperative period in patients with acquired heart diseases. **Materials and methods.** We included in this study 112 patients with aortic and mitral valve diseases (90 men, 22 women, median age 51 [35; 57] years). All patients underwent echocardiography (echo), tissue Doppler, speckle tracking echo prior to surgery, in the early postoperative period (8–14 days) and in 12–36 months after surgery. In 28 patients dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging was also performed. Patients were divided into groups according to prognosis: group 0 – without complications; group 1 – with postoperative heart failure (HF)

and preserved left ventricular ejection fraction (EF); group 2 – with HF and EF <45%. The following parameters were used for identifying left ventricular (LV) DD: septal velocity  $e_s < 7$  cm/sec, lateral  $e_l < 10$  cm/sec, average E/e ratio >14, left atrial (LA) volume index >34 ml/m<sup>2</sup>, peak tricuspid regurgitation velocity >2.8 m/sec. *Results.* Initially diastolic LV function was normal in 34 of 112 patients (30.4%), in early postoperative period DD emerged in 9 (26.5%) of these patients. The appearance of LV DD was associated with decrease of septal  $e_s$  immediately after surgery and its subsequent progressive decline in the long-term postoperative period from  $8.5 \pm 0.71$  to  $4.6 \pm 0.53$  cm/sec ( $p=0.005$ ). Worsening of diastolic function and lowering of septal velocity was detected namely in patients with presence of fibrosis. In the group of other patients in whom fibrosis was not studied and the degree of DD increased there was a transient decrease of lateral  $e_l$  (from  $10.2 \pm 3.1$  to  $7.5 \pm 2.43$  cm/sec,  $p=0.035$ ) and an increase of the E/ $e_l$  (from  $10.53 \pm 4.07$  to  $14.5 \pm 5.23$ ,  $p=0.05$ ) in the early period after the operation. There were no correlations between DD and LV EF, LV volumes, and development of arrhythmias. The prognostic model for DD included average longitudinal deformation of LA (global LA longitudinal strain) and E/e ratio on the tricuspid lateral annular velocity. *Conclusions.* Appearance of DD in postoperative period after correction of acquired heart defects was due to damage of the septal diastolic function which correlated with fibrosis and was indicative of inadequate myocardial protection. The model of development of heart failure with normal EF after operation was designed.

**Information about the corresponding author:**

Averina Irina I. – MD. E-mail: averina\_ii@mail.ru

Диастолическая дисфункция (ДД) левого желудочка (ЛЖ) определяется как неспособность желудочка раскручиваться и наполняться до нормального конечного диастолического объема во время физической нагрузки и в состоянии покоя при давлении в предсердии, не превышающем 12 мм рт.ст. [1]. ДД встречается у 44–75% пациентов с сердечной недостаточностью (СН) после операции [2, 3]. Значение и тяжесть ДД желудочков у пациентов с пороками сердца недостаточно изучены. Кроме того, ДД остается недооцененной в условиях оперативного вмешательства. В предоперационном периоде важно выявить пациентов с диастолической СН или риском ее развития, чтобы предотвратить дальнейшее ухудшение диастолической функции и выбрать правильную тактику лечения в послеоперационном периоде. Факторы риска развития ДД включают пожилой возраст, женский пол, артериальную гипертензию, увеличение массы ЛЖ, сахарный диабет, ожирение и ишемическую болезнь сердца [4]. Дооперационная ДД связана с рядом неблагоприятных исходов, включая более высокую смертность, гемодинамически более значимую митральную регургитацию и более длительное пребывание в стационаре у пациентов, которым требуется хирургическая реконструкция желудочков, аннулопластика митрального клапана или плановая сосудистая хирургия [5–7].

Оценка степени ДД в послеоперационном периоде может быть затруднена по нескольким причинам: нарушения ритма, изменения пред- и посленагрузки, наличие патологии клапанов, пожилой возраст, трудности визуализации [3, 8]. Стресс, который испытывает миокард во время хирургической операции или тахикардии, уменьшает время диастолического наполнения, что приводит к нарушению релаксации, наполнения и раскручивания ЛЖ, увеличению конечного диастолического давления (КДА) ЛЖ и переполнению легких [1, 9]. Кроме того, ДД часто ассоциируется с систолической дисфункцией,

гипертрофией ЛЖ и легочной гипертензией. Ежегодная смертность от диастолической СН колеблется в пределах 9–28% (в 4 раза выше, чем у пациентов с нормальной диастолической функцией) [9]. Показано, что высокая смертность связана именно с ухудшением диастолической функции после кардиохирургических операций [10, 11]. Реваскуляризация ишемизированного миокарда способствует восстановлению диастолической функции спустя несколько недель после восстановления кровотока. Нарушение диастолической функции после операции связано с эффектом глобальной ишемии во время кардиopleгической остановки сердца в комбинации с интерстициальным отеком миокарда [12, 13]. Послеоперационная ишемия миокарда является важной обратимой причиной ДД в послеоперационном периоде, так как ишемия значительно замедляет активную релаксацию миокарда во время ранней диастолы, влияя на наполнение ЛЖ. Ишемия может также приводить к нарушениям ритма, что еще больше усугубит ДД ЛЖ. В послеоперационном периоде ухудшение диастолической функции происходит также на фоне анестезии, вентилиации с положительным давлением, при уменьшении венозного возврата и снижении сократительной функции предсердий. У пациентов, нуждающихся в кардиохирургических вмешательствах, ДД является более значимым предиктором гемодинамической нестабильности, чем систолическая дисфункция [14, 15].

В мире мало исследований, которые освещают хирургические исходы у пациентов с ДД. Кроме того, послеоперационная диагностика и тактика лечения пациентов с ДД ЛЖ требуют дальнейшего изучения, осмысления и внедрения в клинику, поскольку тактика в корне отличается от лечения пациентов со сниженной систолической функцией ЛЖ. В отличие от пациентов с уменьшенной фракцией выброса (ФВ), прогноз для пациентов с СН и сохраненной ФВ не улучшился за последние 3 десятилетия [16].

По данным литературы, проведено только несколько исследований, в которых рассматривается влияние ДД на результаты кардиохирургического пособия. Несомненно, ДД с повышенным КДД ЛЖ может predispose к увеличению периоперационной смертности и заболеваемости [16,17]. Актуальность и нерешенность многих вопросов периоперационной диагностики и лечения ДД инициировали проведение нашего исследования. Нас интересовали не только динамика диастолической функции, но и чрезвычайно интересный вопрос: возникает ли ДД после операции у пациентов с нормальной диастолической функцией? И если возникает, то в чем причина такого ухудшения.

Цель исследования – оценить динамику диастолической функции, выявить вновь возникшую ДД в послеоперационном периоде и ее причины, влияние на прогноз у пациентов с приобретенными пороками сердца.

### Материалы и методы

Обследованы 112 пациентов с аортальными и митральными пороками (за исключением пациентов с митральным стенозом): 90 мужчин и 22 женщины в возрасте от 14 до 70 лет (51 [35; 57]). Критерии включения в исследование: аортальная недостаточность 2–4-й степени, аортальный стеноз, стеноз и недостаточность (более 1-й степени) аортального клапана, митральная недостаточность 2–4-й степени. Критериями исключения из исследования были наличие у пациентов сопутствующей хронической почечной недостаточности, ишемической болезни сердца, нарушений функции щитовидной железы, противопоказаний к проведению операции с искусственным кровообращением. Пациентам выполняли протезирование аортального, протезирование или пластику митрального клапанов, при необходимости пластику трикуспидального клапана.

Всем больным при поступлении проводили обследование по стандартной методике: рентгенография, электрокардиография, эхокардиография (ЭхоКГ), тканевая доплер-эхокардиография (ТД-ЭхоКГ), векторный анализ ультразвукового 2D-изображения (VVI), метод слежения или трекинга акустических частиц миокарда speckle tracking (ST). По показаниям проводили холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ), коронарографию, магнитно-резонансную томографию (МРТ). Общеклиническое обследование, электрокардиографию, ТД-ЭхоКГ, VVI и ST выполняли также через 8–14 дней и через 12–36 мес после хирургической коррекции порока. У 28 пациентов выполнена МРТ с контрастированием до и через 6–12 мес после коррекции порока.

Конечные точки исследования были следующие: симптомы декомпенсации СН с сохраненной ФВ (одышка, отек легких), проявления синдрома низкого сердечно-

го выброса (СВ), появление ДД или ухудшение диастолической функции по данным ЭхоКГ и ТД-ЭхоКГ, смерть. Исходно отдельно выделены пациенты с ДД 1, 2 и 3-го типов; после операции проводился анализ динамики диастолической функции. В послеоперационном периоде пациенты были разделены на группы, отражающие прогноз. Группа 0 – больные без СН, 1-я группа – пациенты с СН и сохраненной ФВ более 50%, 2-я группа – пациенты с СН и ФВ <45%. Ультразвуковое исследование выполняли на аппарате Vivid 7 и на системе эхокардиографии iE33/. Для векторного анализа 2D-изображения VVI использовали рабочую станцию с программой Syngo (Version 3.5.6.34). 2D трекинг (отслеживание) частиц миокарда (2D-ST) проводили с помощью программного обеспечения для количественного анализа QLAB.

ДД определяли с помощью следующих параметров: септальная скорость фиброзного кольца (ФК) митрального клапана (МК)  $e_s < 7$  см/с, латеральная или скорость боковой части ФК  $e_l < 10$  см/с, среднее отношение ранней скорости митрального потока к скорости движения ФК МК  $E/e_1 > 14$ , индексированный объем левого предсердия  $> 34$  мл/м<sup>2</sup> и пиковая трикуспидальная скорость регургитации  $> 2,8$  м/с и отношение E/A соответственно типам ДД. Кроме того, по данным метода 2D-SE определяли среднюю глобальную продольную деформацию (GLSt) ЛЖ, левого предсердия (ЛП) и правого желудочка (ПЖ). В зависимости от количества пораженных сегментов и распространенности в толще миокарда, по данным МРТ с контрастированием сердца, были выделены группы: 0 – отсутствие фиброза и группы с фиброзом: А – умеренный фиброз (3 пораженных сегмента и <25% фиброза от толщины миокарда), В – выраженный фиброз (более 4 сегментов и 25–70% фиброза), С – сильно выраженный фиброз (6 сегментов с учетом межжелудочковой перегородки – МЖП и более 70% фиброза от толщины миокарда).

Для статистического анализа данных использовали следующие статистические методы: критерий Колмогорова–Смирнова для проверки на нормальность распределений наблюдаемых признаков; для определения различий между группами – критерий t Стьюдента, непараметрические статистические методы (критерий Манна–Уитни); проверку гипотезы о равенстве распределения дихотомических показателей в группах осуществляли с помощью критерия  $\chi^2$ , применяли корреляционный анализ Пирсона или Спирмана, проводили построение регрессионных моделей Кокса. Количественные величины были представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение, медиана (Me), интерквартильный размах (Q1–Q3). Величину

уровня значимости  $p$  принимали равной 0,05, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях.

## Результаты

Исходно пациентов с ДД беспокоили одышка (80% пациентов), повышение артериального давления (70%), фибрилляция предсердий (52%). У 9 (8%) пациентов по данным ЭКГ и анамнеза была выявлена постоянная форма фибрилляции предсердий (ФП), у 14 (13%) – персистирующая форма ФП, у 35 (31%) – пароксизмальная форма ФП, у 8 (6%) – пароксизмальная форма трепетания предсердий, у 9 (8%) – полная блокада левой ножки пучка Гиса. Длительность заболевания составила в среднем  $16,4 \pm 7,2$  года. Ангинозные боли при физической нагрузке беспокоили большинство пациентов с аортальным стенозом – 28 (из 39) и 25 (из 36) больных со стенозом и недостаточностью аортального клапана. Жалобы на обмороки предъявляли 15 больных с аортальным стенозом, 7 – с комбинированным пороком аортального клапана и 4 – с аортальной недостаточностью. Выраженная утомляемость выявлена у 98 пациентов, у 77 – одышка при минимальной физической нагрузке. В покое одышка отмечена у 31 пациента. Клинические признаки правожелудочковой СН в виде увеличения печени, отеков нижних конечностей наблюдались у 26 больных с различной этиологией пороков. Таким образом, выраженные проявления заболевания отмечены во всех группах больных. Различия по клинической симптоматике были обусловлены видом порока и нарушением диастолической функции.

У 81 (82%) больного из 112 отмечено гладкое течение послеоперационного периода без проявлений СН (группа 0). В 1-ю группу вошли 10 (9%) больных с СН и сохраненной ФВ (>50%). В этой группе после операции отмечены одышка и выраженная дыхательная недостаточность у 2 больных, отек легких у 1 пациента, продленное пребывание в реанимации, длительная искусственная вентиляция легких (у 4), нарушения ритма сердца в виде ФП (у 4), нарушения перфузии внутренних органов в результате синдрома низкого СВ (почечная недостаточность – у 2 пациентов, постгипоксическая энцефалопатия – у 2). Из этой группы 3 пациента с тяжелым аортальным стенозом умерли в результате фибрилляции желудочков и полиорганной недостаточности. У 21 пациента после операции выявлено снижение ФВ <45% с клиническими признаками СН (2-я группа). Клиническая картина у них была представлена одышкой, отеками нижних конечностей, нарушениями ритма сердца в виде пароксизмов ФП. У всех этих пациентов было продленное пребывание в реанимации, проводилось лечение левосименданом, использовалась наружная бивентрикулярная стимуляция при ФВ <35%. Исходно 2-й и 3-й типы ДД в 1-й группе

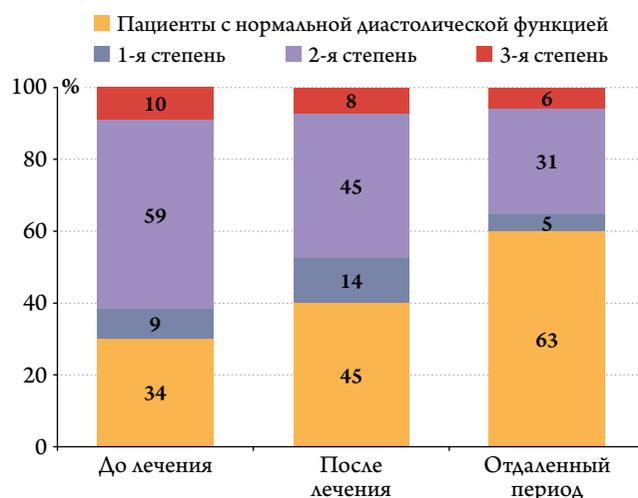
с развитием после операции СН с нормальной ФВ выявлены у 80% больных и у 66% пациентов из 2-й группы, смертельные исходы зафиксированы в 1-й группе. Таким образом, во 2-й группе ДД сочеталась с ухудшением систолической функции после операции.

В динамике после операции диастолическая функция улучшилась у 34 (30%) пациентов, ухудшилась у 15 (13,4%) и не изменилась у 63 (56,3%). В раннем периоде после операции ДД возникла у 9 (26,5%) пациентов. Нормальная диастолическая функция определена исходно у 34 (30,4%) из 112 человек. На рис. 1 представлена динамика ДД после оперативного лечения. Наблюдается уменьшение числа пациентов со всеми типами ДД и увеличение числа больных с нормальной диастолической функцией.

Самым распространенным типом нарушения диастолической функции был 2-й тип, который составил до операции 44%, в раннем периоде – 32% и через 12 мес – 22% (рис. 2). На рис. 2, Б представлена динамика диастолической функции у пациентов с фиброзом. Видно, что после операции у таких пациентов чаще сохраняются 2-й и 3-й типы ДД.

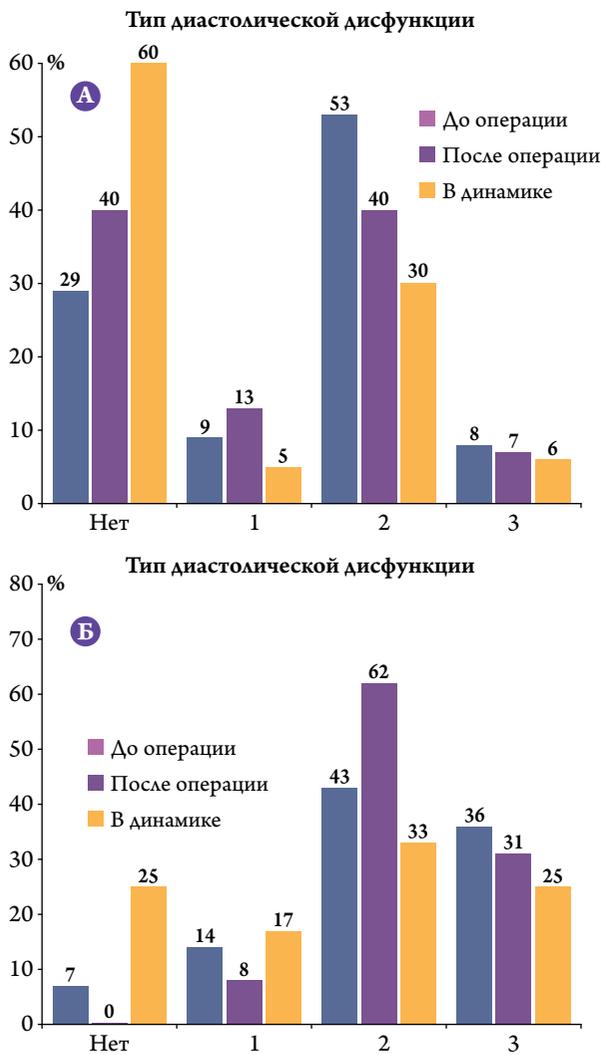
У пациентов с ДД 1-го типа в раннем периоде после операции снижался индексированный объем ЛП с  $28,49 \pm 6,9$  до  $13,8 \pm 5,4$  мл/м<sup>2</sup> ( $p=0,05$ ), увеличилась диастолическая скорость боковой стенки ЛЖ с  $6,9 \pm 1,8$  до  $11 \pm 2,3$  см/с ( $p=0,037$ ); в группе с ДД 2-го типа также статистически значимо увеличилась диастолическая скорость боковой стенки ЛЖ (с  $6,48 \pm 1,5$  до  $8,46 \pm 2,8$  см/с;  $p=0,0007$ ) и в меньшей степени увеличилась скорость движения МЖП (с  $5,3 \pm 1,5$  до  $6,4 \pm 2,0$  см/с;  $p=0,004$ ).

**Рисунок 1.** Распределение пациентов в зависимости от диастолической функции исходно и в послеоперационном периоде.



Оранжевый цвет – пациенты с нормальной диастолической функцией, синий цвет – 1-я степень, фиолетовый – 2-я степень и красный – 3-я степень диастолической дисфункции.

**Рисунок 2.** Изменение диастолической функции у всех пациентов в динамике (А) и у пациентов с фиброзом ЛЖ до операции (Б).



Столбцы синего цвета отражают исходные данные, фиолетового цвета – ранний период после операции, оранжевого – поздний период; 0 – нормальная диастолическая функция, 1, 2, 3 – типы ДД (ДД – диастолическая дисфункция, ЛЖ – левый желудочек).

Функция МЖП улучшилась сразу после операции, но не до нормы, с  $5,3 \pm 1,5$  до  $6,4 \pm 2,0$  см/с ( $p=0,004$ ), и в дальнейшем улучшения не отмечено. Функция боковой стенки ЛЖ улучшилась до нормы только в отдаленном периоде после операции с  $6,8 \pm 1,8$  до  $10,0 \pm 2,8$  см/с ( $p=0,0001$ ), отношение  $E/e_1$  снизилось до нормы сразу после операции (с  $16,3 \pm 5,0$  до  $10,2 \pm 5,9$ ;  $p=0,0001$ ), а у больных с 3-м типом ДД статистически значимо снизилось отношение  $E/A$  – с  $2,6 \pm 0,6$  до  $1,6 \pm 0,6$  ( $p=0,007$ ) в отдаленном периоде (табл. 1).

Таким образом, отмечена положительная динамика после операции показателей, определяющих диастолическую функцию сердца, улучшение продолжалось в течение 1–2 лет, показатели функции МЖП не достигли нормы.

**Таблица 1.** Динамика статистически значимых изменений показателей ДД через 10–12 дней и 9–12 мес после операции

Тип ДД	Показатель	Исходно	После операции	p
1-й	$IV_{\text{ЛП}} 1-3$ , мл/м <sup>2</sup>	$28,49 \pm 6,9$	$13,8 \pm 5,4$	0,05
	$e_1 1-2$ , см/с	$6,9 \pm 1,8$	$10,9 \pm 3,3$	0,045
	$e_1 1-3$ , см/с	$6,9 \pm 1,8$	$11,0 \pm 2,3$	0,037
2-й	$e_s 1-2$ , см/с	$4,6 \pm 0,97$	$6,11 \pm 1,62$	0,022
	$e_1 1-2$ , см/с	$6,48 \pm 1,5$	$8,46 \pm 2,80$	0,0007
	$e_1 1-3$ , см/с	$6,8 \pm 1,8$	$10,0 \pm 2,8$	0,0001
	$e_s 1-2$ , см/с	$5,3 \pm 1,5$	$6,4 \pm 2,0$	0,004
	$E/e_1 1-2$	$16,3 \pm 5,0$	$11,9 \pm 6,2$	0,0001
	$E/e_1 1-3$	$16,3 \pm 5,0$	$10,2 \pm 5,9$	0,0001
	$E/e_s$	$18,7 \pm 7,8$	$14,6 \pm 7,9$	0,008

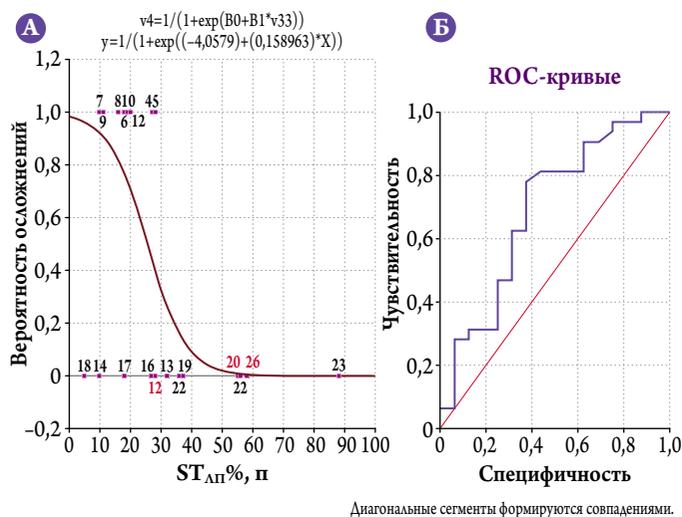
$IV_{\text{ЛП}}$  – индексированный объем ЛП;  $e_1$  – диастолическая скорость движения боковой части ФК МК;  $e_s$  – диастолическая скорость септальной части ФК МК;  $E/e_1$  – отношение скорости раннего диастолического потока к ранней скорости движения ФК; 1 – измерения по боковой стенке; s – измерения в области септальной стенки; 1–2 – сравнение исходных данных и показателей в раннем послеоперационном периоде; 1–3 – сравнение исходных данных с показателями в отдаленном периоде после операции. ДД – диастолическая дисфункция; ЛП – левое предсердие; ФК – фиброзное кольцо; МК – митральный клапан.

Исходно нормальная диастолическая функция и нормальная функция МЖП определены у 34 (30,4%) из 112 человек. В раннем периоде после операции ДД возникла у 9 (26,5%), причем 1-й тип ДД развился у 1 пациента, 2-й тип – у 8. ДД сохранилась в отдаленном периоде после операции у 4 пациентов.

У 9 пациентов ДД возникла сразу после операции, была обусловлена хирургическим вмешательством. У пациентов с вновь возникшей ДД после операции диастолическая скорость ФК МК в области МЖП уменьшилась сразу после операции и продолжала прогрессивно уменьшаться с  $8,50 \pm 0,71$  до  $4,60 \pm 0,53$  см/с ( $p=0,005$ ) в отдаленном периоде после операции. Уменьшение септальной скорости движения выявлено именно у пациентов с наличием фиброза. В общей группе, в которой не изучался фиброз и ухудшилась диастолическая функция, выявлено снижение диастолической скорости боковой стенки  $e_1$  ЛЖ с  $10,2 \pm 3,1$  до  $7,5 \pm 2,43$  см/с ( $p=0,035$ ) и увеличение отношения  $E/e_1$  с  $10,53 \pm 4,07$  до  $14,5 \pm 5,23$  ( $p=0,05$ ) в раннем периоде после операции. Через 12 мес  $e_1$  возвращалась к исходным значениям. Таким образом, длительное ухудшение диастолической функции после операции происходило за счет нарушения функции МЖП, которая не восстанавливалась в дальнейшем, коррелировала с фиброзом. Причиной этого повреждения МЖП была проведенная операция.

Суммируя полученные данные, мы попытались найти основные показатели, по которым можно было бы

**Рисунок 3.** Влияние средней глобальной продольной деформации St ЛП на прогноз СН.



А – прогрессирование СН после операции в зависимости от уменьшения средней глобальной продольной деформации St ЛП в покое исходно: чем меньше деформация ЛП, тем больше вероятность осложнений; Б – влияние St ЛП на прогноз: ROC-кривая St ЛП (AUC=0,691±0,085).

St ЛП – средняя глобальная продольная деформация, СН – сердечная недостаточность, ЛП – левое предсердие.

прогнозировать развитие ДД после операции. По данным многофакторного анализа и регрессионной модели Кокса, максимальное влияние на прогноз развития СН с сохраненной ФВ в послеоперационном периоде было выявлено для средней глобальной продольной деформации St ЛП (p=0,002) и отношения ранней скорости диастолического трикуспидального потока к скорости движения боковой части ФК трикуспидального клапана E/e ПЖ (p=0,05).

Объем ЛП увеличивается с развитием ДД, в то время как всасывающая способность ЛЖ ограничена. В результате происходит растяжение ЛП, что ограничивает его сократимость, способствует развитию легочной гипертензии, приводит к нарушению функции правых отделов, увеличению отношения E/e ПЖ.

СН с сохраненной ФВ прогрессировала после операции у пациентов со сниженным St ЛП. Деформация ЛП статистически значимо влияла на прогноз СН также по данным ROC-анализа (рис. 3).

**Таблица 3.** Корреляция между ДД и наличием фиброза ЛЖ

Параметр	ДД 1-го типа	ДД 2-го типа	ДД 3-го типа
Фиброз умеренный	r=0,523; p=0,015	r=0,663; p=0,001	r=0,538; p=0,017
Фиброз выраженный	r=0,509; p=0,031	r=0,590; p=0,011	r=0,480; p=0,05
НАК	r=0,572; p=0,021	–	–
НМК	r=0,572; p=0,021	r=0,471; p=0,05	r=0,758; p=0,011

r – коэффициент корреляции; ЛЖ – левый желудочек; ДД – диастолическая дисфункция; НАК – недостаточность аортального клапана; НМК – недостаточность митрального клапана.

**Таблица 2.** Показатели диастолической функции в группе с наличием фиброза и без фиброза ЛЖ

Показатель	Фиброз	Без фиброза	p
IVЛП, мл/м <sup>2</sup> *	52,47±22	33,76±11,60	0,05
IVЛП, мл/м <sup>2</sup> **	46,8±20	28,5±8,3	0,045
e <sub>s</sub> , см/с***	5,1±1,4	7,47±2,40	0,023
e <sub>l</sub> , см/с***	8,96±2,9	12,48±2,08	0,045
E/e <sub>l</sub> **	14,3±5,35	6,78±4,53	0,0096
E/e <sub>s</sub> *	22,7±9,66	10,30±4,59	0,008

\* – до операции; \*\* – через 10 дней после операции; \*\*\* – через 12 мес после операции. ЛЖ – левый желудочек; IV лп – индексированный объем ЛП; ЛП – левое предсердие; e<sub>s</sub> – диастолическая скорость септальной части фиброзного кольца митрального клапана, e<sub>l</sub> – диастолическая скорость боковой части фиброзного кольца митрального клапана, E/e – отношение скорости раннего диастолического потока к ранней диастолической скорости движения ФК.

В группе из 28 человек, которым проводилась МРТ, у 9 человек фиброз исходно не выявлен, у 16 пациентов определен умеренный фиброз (группа А), у 1 больного (группа В) исходно выявлен выраженный фиброз, 2 больных вошли в группу С с сильно выраженным фиброзом. В динамике степень диффузного фиброза увеличилась у 5 человек.

Показано, что в группе с фиброзом ЛЖ объем ЛП был значительно больше, чем в группе без фиброза, в группе с фиброзом отмечены сниженные латеральные и септальные скорости движения ФК даже в отдаленном периоде, повышенное отношение E/e (табл. 2).

Выявлена четкая корреляция между степенью фиброза и тяжестью ДД (табл. 3). Анализ данных показал корреляцию между ДД 2-го типа и умеренным, выраженным фиброзом (r=0,663, p=0,001 и r=0,59, p=0,011 соответственно), корреляцию между ДД 3-го типа и умеренным, выраженным фиброзом (r=0,54, p=0,017 и r=0,480, p=0,05 соответственно).

Ухудшение диастолической функции после операции происходило прямо пропорционально степени фиброза ЛЖ. Сохранение и прогрессирование ДД четко коррелировали со степенью и прогрессированием фиброза ЛЖ, т.е с состоянием межклеточного матрикса. Наоборот, в группе без фиброза среди показателей, определяющих ДД, произошло улучшение. Мы не выявили корреляции между ДД и нарушениями ритма сердца в послеоперационном периоде, между ДД и ФВ ЛЖ, смертностью и объемами сердца.

## Обсуждение

Наибольший интерес представляют пациенты с вновь возникшей ДД после операции. Из 34 больных с исходно нормальной диастолической функцией у 9 (27%) ДД возникла после операции и сохранялась в отдаленном периоде у 4. Это были пациенты со стенозом и недостаточностью аортального клапана, у 2 больных имелась недостаточность митрального клапана. В коморбидном статусе, влияющем на развитие ДД, можно отметить исходно наличие гипертонической болезни, ФП. У 3 пациентов с вновь развившейся ДД в раннем периоде после операции возникли пароксизмы фибрилляции предсердий, у 1 пациента возник отек легких, у 1 – снижение ФВ до 34%. Известно, что периоперационная ФП приводит к значительному снижению наполнения ЛЖ и СВ из-за потери предсердного вклада. ФП приводит к проявлению СН с сохраненной ФВ [17]. Пациентам с ДД в послеоперационном периоде необходимо избегать гиповолемии, тахикардии, тахиаритмий и гипертонии, поскольку эти состояния нарушают заполнение ЛЖ путем укорочения диастолической фазы сердечного цикла [18,19].

В динамике после операции диастолическая функция улучшилась у 34 (30%) пациентов, ухудшилась у 15 (13,4%) и не изменилась у 63 (56,3%). Возникновение ДД у 9 (27%) больных с исходно нормальной диастолической функцией было обусловлено хирургическим вмешательством. Диастолическая скорость ФК МК в области МЖП у этих пациентов уменьшилась сразу после операции и продолжала прогрессивно уменьшаться с  $8,50 \pm 0,71$  до  $4,60 \pm 0,53$  см/с ( $p=0,005$ ) в отдаленном периоде. Таким образом, функция МЖП стала своеобразным маркером интраоперационного повреждения миокарда.

В нашей работе выявлена прямая корреляция сохраняющейся и прогрессирующей ДД в отдаленном периоде после операции с состоянием межклеточного матрикса – фиброзом ЛЖ. Выявлена четкая корреляция между степенью фиброза и тяжестью ДД, которая коррелировала с симптоматикой и декомпенсацией СН ( $r=0,416$ ;  $p=0,002$ ) в отдаленном периоде после операции. Не выявлено корреляции между ДД и ФВ, смертностью и объемами сердца. Возможно, полученные данные связаны с небольшим периодом наблюдения. По данным литературы, существует четкая связь между бессимптомной ДД и смертностью. Исследование, проведенное с участием 2 042 пациентов в возрасте 45 лет и старше, показало, что у пациентов с ДД без симптоматики СН значительно повышен риск смерти. По сравнению с лицами с нормальной диастолической функцией, у пациентов с умеренной ДД отношение риска составляет 8,31 (при 95% доверительном интервале – ДИ от 3,00 до 23,10;  $p<0,001$ ), а у пациентов с умеренной и тяжелой ДД – 10,17 (при 95% ДИ от 3,28 до 31,00;  $p<0,001$ ) в течение 5 лет [19, 20].

Повреждение МЖП после операции у пациентов с исходно нормальной ДД, по данным нашего исследования, не восстанавливалось в дальнейшем и коррелировало с выраженностью фиброза. Уменьшение скорости движения боковой стенки ФК МК носило временный характер.

По современным данным, МЖП рассматривается как поле межжелудочкового взаимодействия. ПЖ и ЛЖ соединены общими мышечными волокнами спирально уложенной МЖП и циркулярно расположенными миофибриллами, вплетающимися в оба желудочка. Поэтому сокращение ЛЖ усиливает опорожнение ПЖ, обеспечивает 33% вклад в сократимость ПЖ, определяет взаимодействие желудочков через перегородку, подкрепленное перикардальным сдерживанием. Этот эффект усиливается при перегрузке давлением ЛЖ, как это происходит при СН с сохраненной ФВ. Систолическое межжелудочковое взаимодействие объясняет положительную корреляцию между фракцией изменения площади ПЖ и системным артериальным давлением, а также систолическими скоростями МЖП и функцией ЛЖ [21–24].

Таким образом, полученные нами данные и результаты других исследований подчеркивают важность сохранения систолической функции МЖП для сохранения не только функции ЛЖ, но и выброса ПЖ при СН с сохраненной ФВ.

Диастолическое межжелудочковое взаимодействие также важно при СН с сохраненной ФВ. Около 30–40% диастолического давления в ЛЖ создается внешними силами: давлением в ПЖ и перикардом [25]. Даже небольшое повышение легочного давления приводит к смещению перегородки влево и повреждению диастолической податливости ЛЖ, снижению его заполнения, спровоцированного диастолическим межжелудочковым взаимодействием в отсутствие патологии ЛЖ. Этот эффект существует даже при легкой и умеренной легочной гипертензии и может увеличивать одышку [21, 22, 26, 27]. Диастолическое межжелудочковое взаимодействие с неоднородными движениями МЖП может оцениваться по деформации. Септальная механическая задержка, диссинхрония определяется у 20% пациентов с СН и сохраненной ФВ. Гемодинамические изменения в результате межжелудочкового взаимодействия сопровождаются нейрогормональной активацией [22, 28, 29]. Диастолическое взаимодействие увеличивается у больных с ДД и ожирением, сопровождается ремоделированием правых отделов и их дисфункцией [30]. Важно, что степень диастолического взаимодействия желудочков увеличивается синергично с ростом давления в легочной артерии. В соответствии с этим феноменом увеличение венозного легочного давления приводит к увеличению трансмурального давления в ЛЖ, что ведет к дальнейше-

му увеличению постнагрузки на ПЖ [22, 29]. Собственно, этим можно объяснить и полученные нами данные многофакторного анализа для пациентов с СН и сохраненной ФВ. Максимальное влияние на прогноз развития и декомпенсации СН после операции оказывали средняя глобальная продольная деформация St ЛП ( $p=0,002$ ) и отношение E/e ПЖ ( $p=0,05$ ). Эти данные подчеркивают ценность функции ЛП и правых отделов сердца для развития послеоперационной СН и ДД. Поскольку оба желудочка делают миокардиальные мышечные волокна и МЖП между собой, около 20–40% систолической функции или производительности ПЖ определяет сократимость ЛЖ и наоборот [22].

Таким образом, на появление ДД повлияла непосредственно проведенная операция, которая приводила к дисфункции МЖП, а на ухудшение диастолической функции – степень фиброза ЛЖ, функция ЛП и ПЖ.

По данным литературы, большинство вмешательств с кардиоплегической остановкой сердца приводят к дисфункции миокарда, что обычно является результатом ишемической/реперфузионной травмы сердца. Продолжительность подобной дисфункции может составлять 24 ч и более в случаях стойкого повреждения: глубокой ишемии и инфаркта миокарда. Неадекватная защита миокарда в сочетании с состоянием пациента и многочисленными периоперационными факторами, включая длительное пережатие аорты и ишемию миокарда, может способствовать развитию ДД, синдрома низкого СВ. Факторы, способствующие развитию дисфункции миокарда в послеоперационном периоде, включают пожилой возраст, предоперационные нарушения функции миокарда, степень защиты миокарда, системные воспалительные реакции и изменения в системах сигнальной трансдукции [31, 32]. ДД на фоне патологии клапанов сердца, легочная гипертензия, дисфункция механических клапанов и дыхательная недостаточность способствуют развитию синдрома низкого СВ, который является следствием неспособности желудочковой камеры принимать достаточный объем крови, несмотря на нормальную преднагрузку [33, 34]. Механизмы развития ДД связаны с появлением свободных радикалов и изменением внутриклеточного гомеостаза кальция. К улучшению приводит добавление к терапии диалтиазама перорально или непосредственно в кардиоплегический раствор [35, 36].

В послеоперационном периоде у пациентов с ДД вследствие гипертрофической кардиомиопатии либо гипертрофии на фоне приобретенного стеноза аортального клапана основная проблема заключается в том, чтобы наполнить ЛЖ достаточным объемом – создать преднагрузку. Обычно у этих пациентов, по данным ЭхоКГ, обнаруживаются низкая преднагрузка, снижен-

ная конечная диастолическая площадь ЛЖ, в то время как давление заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) остается высоким [37]. Такие пациенты нуждаются в увеличении нагрузки объемом, но каждое введение жидкости должно тщательно контролироваться по данным ДЗЛА, чтобы избежать резкого увеличения легочного венозного давления и последующего острого отека легких. В послеоперационном периоде использование внутриаортальной баллонной контрпульсации у пациентов с ДД ЛЖ благоприятно влияет на функцию ЛЖ. Возможные объяснения этого эффекта связаны с положительным действием баллона на коронарный кровоток, благоприятным влиянием на систолическую функцию ЛЖ и увеличением его длинной оси [37]. В тех случаях, когда диагностируется рестриктивный тип, следует использовать инотропные агенты. А. D. Maslow и соавт. [38] показали, что использование инотропных средств у 44 пациентов со стенозом аортального клапана, которым было выполнено протезирование, было связано со значительно большим увеличением ФВ ПЖ и СВ. Изменения после операции СВ коррелировали с функцией ПЖ и его ФВ в большей степени, чем с ФВ ЛЖ. Инфузия V-натрийуретического пептида приводила к увеличению СВ у пациентов с ДД и синдромом низкого выброса после операции на сердце [39]. Быстрая диагностика ДД должна приводить к выбору оптимального лечения.

Полученные нами данные о снижении скорости движения МЖП и сохранение нарушенной ее функции после операции можно объяснить преходящей ишемией МЖП во время перфузии. После операций на сердце у пациентов с пороками часто развивается парадоксальное движение МЖП в сторону ПЖ, несмотря на нормальное утолщение. Причина парадоксального движения МЖП неизвестна, но основные гипотезы включают снижение сдерживающего влияния перикарда и грудной клетки, преходящую ишемию. На частоту развития парадоксального движения влияет длительность пережатия аорты [40]. Причины развития парадоксального движения МЖП сходны с причинами, вызывающими ДД. Эти два процесса обобщает то, что в результате операции нарушается функция именно МЖП, приводя к нарушению наполнения ЛЖ.

Таким образом, полученные данные позволяют глубже понять механизм возникновения ДД после операции, который реализуется через продолжительное нарушение функции МЖП как элемента межжелудочкового взаимодействия. На появление ДД после операции повлияла непосредственно проведенная операция, а на ухудшение диастолической функции и состояние межклеточного матрикса – степень фиброза ЛЖ. LSt ЛП ( $p=0,002$ ) и отношение E/e ПЖ, по данным ТД-ЭхоКГ ( $p=0,05$ ),

оказывали максимальное влияние на прогноз декомпенсации СН с сохраненной ФВ после операции по данным многофакторного анализа.

## Заключение

Отмечена положительная динамика после операции показателей, определяющих диастолическую функцию сердца, процесс улучшения продолжался в течение

1–2 лет, однако показатели функции межжелудочковой перегородки не достигали нормы. У пациентов с вновь возникшей диастолической дисфункцией нарушение функции межжелудочковой перегородки сохранялось даже в отдаленном периоде после операции. Динамику функции межжелудочковой перегородки можно использовать как своеобразный маркер интраоперационного повреждения миокарда.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kitzman DW. Pathophysiological Characterization of Isolated Diastolic Heart Failure in Comparison to Systolic Heart Failure. *JAMA*. 2002;288(17):2144. DOI: 10.1001/jama.288.17.2144
- Shi Y, Denault AY, Couture P, Butnaru A, Carrier M, Tardif J-C. Biventricular diastolic filling patterns after coronary artery bypass graft surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2006;131(5):1080-1086.e3. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2006.01.015
- Malouf JF, Enriquez-Sarano M, Pellikka PA, Oh JK, Bailey KR, Chandrasekaran K et al. Severe pulmonary hypertension in patients with severe aortic valve stenosis: clinical profile and prognostic implications. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(4):789–95. PMID: 12204512
- Klapholz M, Maurer M, Lowe AM, Messineo F, Meisner JS, Mitchell J et al. Hospitalization for heart failure in the presence of a normal left ventricular ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(8):1432–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.11.040
- Matyal R, Hess PE, Subramaniam B, Mitchell J, Panzica PJ, Pomposelli F et al. Perioperative diastolic dysfunction during vascular surgery and its association with postoperative outcome. *Journal of Vascular Surgery*. 2009;50(1):70–6. DOI: 10.1016/j.jvs.2008.12.032
- Marui A, Nishina T, Saji Y, Yamazaki K, Shimamoto T, Ikeda T et al. Significance of Left Ventricular Diastolic Function on Outcomes After Surgical Ventricular Restoration. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2010;89(5):1524–31. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.01.067
- Gelsomino S, Lorusso R, Billè G, Rostagno C, De Cicco G, Romagnoli S et al. Left ventricular diastolic function after restrictive mitral ring annuloplasty in chronic ischemic mitral regurgitation and its predictive value on outcome and recurrence of regurgitation. *International Journal of Cardiology*. 2009;132(3):419–28. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.12.058
- Alam M, Hedman A, Nordlander R, Samad B. Right ventricular function before and after an uncomplicated coronary artery bypass graft as assessed by pulsed wave Doppler tissue imaging of the tricuspid annulus. *American Heart Journal*. 2003;146(3):520–6. DOI: 10.1016/S0002-8703(03)00313-2
- Grossman W. Defining diastolic dysfunction. *Circulation*. 2000;101(17):2020–1. PMID: 10790339
- Liu J, Tanaka N, Murata K, Ueda K, Wada Y, Oyama R et al. Prognostic value of pseudonormal and restrictive filling patterns on left ventricular remodeling and cardiac events after coronary artery bypass grafting. *The American Journal of Cardiology*. 2003;91(5):550–4. DOI: 10.1016/S0002-9149(02)03304-0
- Vaskelyte J. Coronary Artery Bypass Grafting in Patients with Severe Left Ventricular Dysfunction: Predictive Significance of Left Ventricular Diastolic Filling Pattern. *European Journal of Echocardiography*. 2001;2(1):62–7. DOI: 10.1053/euje.2000.0051
- Royse CF, Royse AG, Blake DW, Grigg LE. Instantaneous end diastolic stiffness (IEDS): a simple, load independent measurement of left ventricular diastolic function in patients undergoing cardiac surgery. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery: Official Journal of the Association of Thoracic and Cardiovascular Surgeons of Asia*. 2000;6(3):203–10. PMID: 10899694
- Houltz E, Hellström Å, Ricksten S-E, Wikh R, Caidahl K. Early effects of coronary artery bypass surgery and cold cardioplegic ischemia on left ventricular diastolic function: Evaluation by computer-assisted transesophageal echocardiography. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 1996;10(6):728–33. DOI: 10.1016/S1053-0770(96)80197-2
- Denault AY, Couture P, Buithieu J, Haddad F, Carrier M, Babin D et al. Left and right ventricular diastolic dysfunction as predictors of difficult separation from cardiopulmonary bypass. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*. 2006;53(10):1020–9. DOI: 10.1007/BF03022532
- Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *Journal of the American College of Cardiology*. 1988;12(2):426–40. PMID: 3392336
- Malouf PJ, Madani M, Gurudevan S, Waltman TJ, Raisinghani AB, DeMaria AN et al. Assessment of Diastolic Function with Doppler Tissue Imaging After Cardiac Surgery: Effect of the “Postoperative Septum” in On-Pump and Off-Pump Procedures. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2006;19(4):464–7. DOI: 10.1016/j.echo.2005.12.001
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T 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. *Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(4):277–314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011
- Hogg K, McMurray J. The treatment of heart failure with preserved ejection fraction (“diastolic heart failure”). *Heart Failure Reviews*. 2006;11(2):141–6. DOI: 10.1007/s10741-006-9488-6
- Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation*. 2002;105(11):1387–93. PMID: 11901053
- Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003;289(2):194–202. PMID: 12517230
- Aschauer S, Zotter-Tufaro C, Duca F, Kammerlander A, Dalos D, Mascherbauer J et al. Modes of death in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *International Journal of Cardiology*. 2017;228:422–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.154
- Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Bauersachs J, Borlaug BA, Celutkiene J, Coats AJS et al. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology: Right ventricular function in HFpEF. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(1):16–37. DOI: 10.1002/ehf.1029
- Melenovsky V, Hwang S-J, Redfield MM, Zakeri R, Lin G, Borlaug BA. Left Atrial Remodeling and Function in Advanced Heart Failure With Preserved or Reduced Ejection Fraction.

- Circulation: Heart Failure. 2015;8(2):295–303. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001667
24. Márquez-González H, Yáñez-Gutiérrez L, Borraro-Sánchez G, López-Gallegos D, Ortiz-Vázquez IC, Camargo-Zetina CO et al. Ventricular interdependence analysis in patients with congenital heart disease with systolic and diastolic dysfunction of the right ventricle. *Rev Mex Cardiol*. 2015;26(4):174–179. Av. at: <http://www.medigraphic.com/pdfs/cardio/h-2015/h154f.pdf>
  25. Santamore WP, Dell'Italia LJ. Ventricular interdependence: significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 1998;40(4):289–308. PMID: 9449956
  26. Mohammed SF, Hussain I, AbouEzzeddine OF, Takahama H, Kwon SH, Forfia P et al. Right Ventricular Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Community-Based Study. *Circulation*. 2014;130(25):2310–20. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008461
  27. Belenkie I, Horne SG, Dani R, Smith ER, Tyberg JV. Effects of aortic constriction during experimental acute right ventricular pressure loading. Further insights into diastolic and systolic ventricular interaction. *Circulation*. 1995;92(3):546–54. PMID: 7634469
  28. Kasner M, Westermann D, Steendijk P, Dröse S, Poller W, Schultheiss H-P et al. Left Ventricular Dysfunction Induced by Nonsevere Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension: A Pressure – Volume Relationship Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012;186(2):181–9. DOI: 10.1164/rccm.201110-1860OC
  29. Shah AM, Claggett B, Kitzman D, Biering-Sørensen T, Jensen JS, Cheng S et al. Contemporary Assessment of Left Ventricular Diastolic Function in Older Adults: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*. 2017;135(5):426–39. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024825
  30. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, Melenovsky V, Borlaug BA. Evidence Supporting the Existence of a Distinct Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2017;136(1):6–19. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807
  31. Yturralde RF, Gaasch WH. Diagnostic criteria for diastolic heart failure. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2005;47(5):314–9. PMID: 16003646
  32. Kaplan JA, Reich DL, Konstadt SN. *Kaplan's Cardiac Anesthesia: The Echo Era*. -London: Elsevier Health Sciences; 1120 c. ISBN 978-1-4377-0359-7
  33. Alsaddique AA, Royse CF, Fouda MA, Royse AG. Diastolic Heart Failure After Cardiac Surgery. *Coronary Artery Disease*. 2012;30. Av. at: <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/32299.pdf>
  34. Gardin JM, Arnold AM, Bild DE, Smith V-E, Lima JA., Klopfenstein HS et al. Left ventricular diastolic filling in the elderly: the cardiovascular health study. *The American Journal of Cardiology*. 1998;82(3):345–51. DOI: 10.1016/S0002-9149(98)00339-7
  35. Malhotra R. Cardioprotective effects of diltiazem infusion in the perioperative period. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 1997;12(3):420–7. DOI: 10.1016/S1010-7940(97)00140-1
  36. van der Maaten JMAA, de Vries AJ, Henning RH, Epema AH, van den Berg MP, Lip H. Effects of preoperative treatment with diltiazem on diastolic ventricular function after coronary artery bypass graft surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2001;15(6):710–6. DOI: 10.1053/jcan.2001.28314
  37. Michaux I, Filipovic M, Skarvan K, Schneiter S, Schumann R, Zerkowski H-R et al. Effects of on-pump versus off-pump coronary artery bypass graft surgery on right ventricular function. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2006;131(6):1281–8. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2006.01.035
  38. Maslow AD, Regan MM, Schwartz C, Bert A, Singh A. Inotropes Improve Right Heart Function in Patients Undergoing Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis: Anesthesia & Analgesia. 2004;891–902. [av. at: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00000539-200404000-00003>]. DOI: 10.1213/01.ANE.0000107940.23783.33
  39. Gordon GR, Schumann R, Rastegar H, Khabbaz K, England MR. Nesiritide for treatment of perioperative low cardiac output syndromes in cardiac surgical patients: an initial experience. *Journal of Anesthesia*. 2006;20(4):307–11. DOI: 10.1007/s00540-006-0430-9
  40. Reynolds HR, Tunick PA, Grossi EA, Dilmanian H, Colvin SB, Kronzon I. Paradoxical Septal Motion After Cardiac Surgery: A Review of 3,292 Cases. *Clinical Cardiology*. 2007;30(12):621–3. DOI: 10.1002/clc.20201

Поступила 12.08.18 (Received 12.08.18)

Седых Д. Ю.<sup>1,2</sup>, Казанцев А. Н.<sup>1,2</sup>, Тарасов Р. С.<sup>1</sup>, Кашталап В. В.<sup>1,3</sup>,  
Волков А. Н.<sup>2</sup>, Грачев К. И.<sup>3</sup>, Шабаяев А. Р.<sup>1,2</sup>, Барбараш О. Л.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер им. Л. С. Барбараша», Кемерово, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия

## ПРЕДИКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ МУЛЬТИФОКАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

Ключевые слова: инфаркт миокарда, мультифокальный атеросклероз, годовой прогноз, предикторы.

Ссылка для цитирования: Седых Д. Ю., Казанцев А. Н., Тарасов Р. С., Кашталап В. В., Волков А. Н., Грачев К. И., Шабаяев А. Р., Барбараш О. Л. Предикторы прогрессирования мультифокального атеросклероза у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Кардиология. 2019;59(5):36–44.

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Определение клинико-инструментальных предикторов прогрессирования мультифокального атеросклероза (МФА) у пациентов через 1 год после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), исходно имевших гемодинамически незначимые стенозы сонных артерий (СА). **Материалы и методы.** В исследование включен 141 пациент с верифицированным диагнозом ИМ и гемодинамически незначимыми поражениями СА (стеноз до 55%). Выполнен многофакторный анализ возможных предикторов прогрессирования МФА на основании оценки развития сердечно-сосудистых осложнений – ССО (смерть, ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения – ОНМК, транзиторная ишемическая атака – ТИА, реваскуляризация), а также оценки динамики показателей цветового дуплексного сканирования (ЦДС) внутренней сонной артерии (ВСА) через 1 год после ИМ. **Результаты.** Через 1 год наблюдения после ИМ общая частота развития ССО и незапланированных вмешательств на разных сосудистых бассейнах у пациентов составила 16,3% (n=23). Из них в общей структуре 7,1% (n=10) составила смерть от ИМ, по 2,1% (n=3) – смерть от ОНМК и иных причин, 5% (n=7) – нефатальный ИМ, 4,2% (n=6) – ОНМК/ТИА, 2,8% (n=4) – каротидная реваскуляризация, 14,9% (n=21) – коронарная реваскуляризация. При выполнении ЦДС ВСА зарегистрировано 17 (13,6%) случаев прогрессирования атеросклероза: появление двусторонних стенозов у 14 (11,2%) пациентов, стенозов левой ВСА – у 1 и правой ВСА – у 2. В качестве предикторов прогрессирования атеросклероза церебральных артерий выявлены: семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), стеноз ВСА ≥45%, исходная циркулярная атеросклеротическая бляшка (АСБ). Дополнительно определены предикторы высокого риска ОНМК: семейный анамнез ССЗ, инсульт в анамнезе, стеноз ВСА ≥45%, неоднородная гипеохогенная АСБ, а также предикторы летального исхода: ИМ в анамнезе, исходно высокий функциональный класс предшествующей ИМ стенокардии, тяжелое поражение коронарного русла по SYNTAX (>23 баллов), наличие любых двусторонних атеросклеротических поражений ВСА, неоднородная гипеохогенная АСБ. Выполненная оценка вклада в прогноз приверженности к терапии у оставшихся под наблюдением 125 пациентов через 1 год после выписки позволила сделать вывод, что больные с прогрессированием атеросклероза и развитием нефатальных осложнений характеризовались недостаточным приемом стандартной терапии. **Заключение.** В работе выявлены предикторы прогрессирования МФА у пациентов через 1 год после ИМ, что обуславливает необходимость усиления лечебно-профилактических мероприятий, направленных на минимизацию воздействия этих факторов у больных данной категории.

Sedykh D. Yu.<sup>1,2</sup>, Kazantsev A. N.<sup>1,2</sup>, Tarasov R. S.<sup>1</sup>, Kashtalap V. V.<sup>1,3</sup>,  
Volkov A. N.<sup>2</sup>, Grachev K. I.<sup>3</sup>, Shabayev A. R.<sup>1,2</sup>, Barbarash O. L.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

<sup>2</sup> Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary, Kemerovo, Russia

<sup>3</sup> Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

## PREDICTORS OF PROGRESSIVE COURSE OF MULTIFOCAL ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

Keywords: myocardial infarction; multifocal atherosclerosis; annual prognosis; predictors.

For citation: Sedykh D. Yu., Kazantsev A. N., Tarasov R. S., Kashtalap V. V., Volkov A. N., Grachev K. I., Shabayev A. R., Barbarash O. L. Predictors of Progressive Course of Multifocal Atherosclerosis in Patients With Myocardial Infarction. Kardiologiia. 2019;59(5):36–44.

### SUMMARY

**Purpose.** Determination of clinical and instrumental predictors of progressive course of multifocal atherosclerosis (MFA) in patients one year after myocardial infarction (MI), initially having hemodynamically insignificant stenoses of carotid arteries. **Materials and methods.** From database of patients with acute coronary syndrome treated in the Kemerovo Regional Clinical Cardiac Dispensary

in 2009–2010 we selected for this study 141 patients with verified diagnosis of MI and hemodynamically insignificant lesions in the internal carotid artery (ICA) (stenosis up to  $\leq 55\%$ ). All patients had coronary atherosclerosis verified on coronary angiography at admission because of MI. A multivariate analysis of possible predictors of the progressive course of multifocal atherosclerosis was made based on assessment of the development of cardiovascular complications (CVC) (death, MI, stroke and transient cerebral circulatory attacks [TIA]), as well as revascularizations and negative dynamics of parameters of color duplex scanning (CDS) of ICA during one year after MI. *Results.* One year after MI the overall incidence of CVC was 16.3% (n=23). Structure of registered events was as follows: death from MI 7.1% (n=10), deaths from stroke 2.1% (n=3) and other causes 2.1% (n=3), non-fatal MI 5.0% (n=7), non-fatal stroke/TIA 2.1% (n=3), carotid revascularization 2.8% (n=4), coronary revascularization 14.9% (n=21). CDC of ICAs was repeated in 125 patients. There were 17 (13.6%) cases of progression of carotid atherosclerosis in the form of de novo bilateral stenoses in 14 (11.2%) patients, stenoses in the left and right ICA 1 patient and 2 patients, respectively. The following predictors of progression of atherosclerosis of cerebral arteries were identified: family history of cardiovascular diseases (CVD), ICA stenosis  $\geq 45\%$ , baseline circular atherosclerotic plaque (ASP). Predictors of high risk of stroke were family history of CVD, history of stroke, ICA stenosis  $\geq 45\%$ , heterogeneous hypoechoic ASP. As predictors of lethal outcome, we identified history of MI, high functional class of angina preceding the index MI, severe coronary vascular bed involvement (SYNTAX score  $>23$ ), presence of any bilateral atherosclerotic lesion in ICAs, and heterogeneous hypoechoic ASP. Assessment of the contribution of adherence to therapy in the prognosis 1 year after hospital discharge was fulfilled in 125 alive patients. It allowed to conclude that patients with progression of atherosclerosis and nonfatal CVC were characterized by insufficient adherence to standard therapy. *Conclusion.* Predictors of the progressive course of multifocal atherosclerosis during one year after MI were identified in this study. It is necessary to strengthen therapeutic and preventive measures aimed at minimization of the impact of these factors in this category of patients.

**Information about the corresponding author:**

Sedykh Darya Yu. – cardiologist. E-mail: md-sedih@mail.ru

Известно, что около 50% больных ишемической болезнью сердца (ИБС) имеют окклюзионно-стенотические поражения периферических артерий, т. е. проявления мультифокального атеросклероза (МФА) – топически множественного атеросклеротического поражения, в частности, коронарных артерий, в сочетании с другими периферическими артериальными бассейнами [1]. По данным действующих рекомендаций, наличие стенозов внутренних сонных артерий (ВСА), превышающих 60%, служит показанием к хирургической коррекции таких поражений [2]. Однако ишемические церебральные осложнения встречаются и у больных с гемодинамически незначимыми изменениями. Особенно высокий риск имеют пациенты с тяжелым МФА [3].

Известно, что прогрессирование стеноза сонной артерии (СА) является важным предиктором развития ишемического инсульта и косвенно других сердечно-сосудистых осложнений (ССО), включая инфаркт миокарда (ИМ). Более того, отрицательная ультразвуковая динамика, отражающая прогрессирование атеросклероза СА, может быть важным индикатором, свидетельствующим об интенсивности воздействия факторов риска (ФР) развития ССО и о снижении приверженности пациентов к назначенной терапии. Большинство гемодинамически незначимых стенозов ВСА бессимптомны и нередко манифестируют лишь при достижении степени субокклюзии или окклюзии. По данным ряда авторов, годовой темп прогрессирования стеноза по отношению к диаметру сосуда может достигать 16% [4].

Несмотря на то что механизмы прогрессирования атеросклероза брахиоцефальных артерий (БЦА) достаточ-

но хорошо изучены, в литературе имеется мало данных, касающихся динамики структурных изменений сосудистой стенки по результатам цветового дуплексного сканирования (ЦДС). Особенно актуально изучение прогрессирования атеросклероза в группе пациентов, перенесших ИМ, и относящихся в связи с этим к категории очень высокого риска развития ССО.

Цель настоящего исследования заключалась в выявлении клинико-инструментальных предикторов прогрессирования МФА у пациентов через 1 год после перенесенного ИМ, исходно имевших гемодинамически незначимые стенозы СА.

**Материалы и методы**

Из базы данных регистра острых коронарных синдромов Кемеровского областного клинического кардиологического диспансера за период 2009–2010 гг. были отобраны 607 больных с диагностированным ИМ согласно действующим критериям Российского кардиологического общества. В итоговый анализ внесены данные 141 пациента с верифицированными гемодинамически незначимыми стенозами БЦА до 55%. Критериями исключения служили ИМ как осложнение процедуры реваскуляризации и/или отсутствие проявлений церебрального атеросклероза.

Все пациенты, включенные в исследование, помимо стенотических изменений ВСА, имели коронарный атеросклероз, верифицированный на основании экстренной коронарографии (КГ), выполненной по поводу ИМ при поступлении. Выраженность коронарного атеросклероза оценивали при помощи интерактивного калькулятора

SYNTAX Score (шкала оценки выраженности коронарного атеросклероза; <http://www.rnoik.ru/files/syntax>).

Всем пациентам в госпитальном периоде ИМ выполняли скрининговое ультразвуковое исследование (УЗИ) брахиоцефального русла, артерий нижних конечностей, дуги аорты (с использованием линейного датчика с частотой 7–7,5 МГц), сердца (с использованием секторного датчика с частотой 2,5–4 МГц) при помощи аппаратов Acuson 128XP и Sonos 2500. При УЗИ артериальных бассейнов исходно оценивали систолическую и диастолическую скорости кровотока, морфологические особенности атеросклеротической бляшки (АСБ), протяженность, признаки нестабильности АСБ, выраженность кальциноза и степень стеноза. Известно, что атеросклеротическое поражение БЦА – доступный показатель, косвенно отражающий общее прогрессирование атеросклероза и в других бассейнах [1]. Под термином «прогрессирование МФА» в настоящей работе подразумевается любая отрицательная инструментальная (ультразвуковая) динамика в БЦА (учитывали средний размер стенозов в группе пациентов с ИМ на госпитальном этапе и через 12 мес наблюдения, а также появление любых «новых» стенозов БЦА), а также развитие ССО в течение 12 мес наблюдения после выписки из стационара.

Во избежание ошибки, обусловленной субъективностью УЗИ, через 1 год динамическую оценку стенотических поражений ВСА осуществлял один и тот же специалист функциональной диагностики. Техническая погрешность методики, по данным литературы, не превышает 5% [5].

Помимо анализа динамики стенотических поражений ВСА через 12 мес, выполнена оценка частоты и структуры сердечно-сосудистых «конечных точек»: смертей, нефатальных ИМ, нефатальных острых нарушений мозгового кровообращения или транзиторных ишемических атак (ОНМК/ТИА), незапланированных реваскуляризаций сердца и головного мозга, а также приверженности к терапии у оставшихся под наблюдением 125 пациентов с помощью опроса о принимаемых на текущий момент лекарственных препаратах. Для определения клиничко-анамнестических предикторов, значимо влияющих на развитие ССО, все пациенты были разделены на 2 группы: с наличием неблагоприятных исходов (ИМ, ОНМК/ТИА, смерть) и их отсутствием.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 8.0. При анализе количественных показателей рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ). Качественные показатели представлены частотами в процентах. Нормальность распределения количественных данных проверена с помощью критерия Шапиро–Уилка. Различия количественных показате-

лей оценивали с помощью критерия Вилкоксона, качественных – с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Динамику показателей ЦДС ВСА определяли с использованием многофакторного анализа ANOVA. Относительный риск развития ССО был рассчитан с использованием отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Критическим уровнем статистической значимости в работе принимали значение двустороннего  $p < 0,05$ .

## Результаты

В выборке пациентов с ИМ и гемодинамически незначимым церебральным атеросклерозом преобладали мужчины. Почти в 50% случаев в анамнезе пациентов имелось указание на наличие гиперхолестеринемии. Большинство пациентов до развития ИМ имели стенокардию высокого функционального класса (ФК) и артериальную гипертензию (АГ), у 27% больных в анамнезе был ИМ, 18% страдали сахарным диабетом (СД) 2-го типа (табл. 1).

У 1/3 всех больных имелся семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). У большинства пациентов течение ИМ характеризовалось подъемом сегмента ST. По результатам КГ, у большинства пациентов имелось многососудистое поражение коронарного русла с умеренной средней оценкой по шкале SYNTAX. Доля пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда в виде чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), не достигала 60%. Это было связано с организационным становлением сосудистой программы в рамках национальной и локальной систем здравоохранения в 2009–2010 гг. В настоящее время в Кемеровском областном клиническом кардиологическом диспансере более 90% пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST и более 70% пациентов с ИМ без подъема сегмента ST и нестабильной стенокардией высокого риска по GRACE получают ЧКВ в качестве первичной реваскуляризации миокарда.

Через 1 год наблюдения пациентов после ИМ летальный исход наступил в результате повторного ИМ у 10 (7,1%) пациентов (табл. 2). Несмотря на исходное отсутствие гемодинамически значимых стенозов церебральных артерий, в результате ОНМК и иных некардиальных причин умерли по 3 (2,1%) больных. Комбинированная конечная точка, включающая совокупность таких осложнений, как кардиоваскулярная смерть + ОНМК/ТИА + ИМ, отмечалась в 23 (16,3%) случаях.

Для оценки динамики атеросклероза в БЦА оставшимся под наблюдением 125 пациентам через 1 год после ИМ повторно выполняли ЦДС (табл. 3). У 30 (24%) больных определено незначимое прогрессирование ранее существующих стенозов ВСА (ни один из них не стал гемодинамически значимым, что может свидетель-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Значение
<b>Клинико-демографические показатели</b>	
Возраст, годы	66,28±6,3
Мужской пол	83 (58,8)
Курение	76 (51,7)
Стенокардия напряжения I-II ФК	8 (5,7)
Стенокардия напряжения III-IV ФК	86 (61)
Постинфарктный кардиосклероз	38 (27)
СД 2-го типа	25 (17,7)
АГ	121 (86)
ХИНК	21 (15)
ХОБЛ	13 (9,2)
Хроническая почечная недостаточность	15 (10,6)
Гиперхолестеринемия	68 (48,2)
Фракция выброса левого желудочка, %	46,2±5,2
Постинфарктная аневризма левого желудочка	1 (0,7)
<b>Прием лекарственных препаратов до текущего ИМ</b>	
антиагрегантов	21 (16,8)
β-адреноблокаторов	36 (28,8)
ингибиторов АПФ	41 (32,8)
статинов	8 (6,4)
<b>Анамнестические показатели</b>	
Семейный анамнез ССЗ	49 (34,7)
ОНМК/ТИА в прошлом	16 (11,3)
ЧКВ в прошлом	1 (0,7)
<b>Текущий ИМ</b>	
без подъема сегмента ST	36 (25,5)
с подъемом сегмента ST	105 (74,4)
КГ	141 (100)
ЧКВ (в данную госпитализацию)	80 (56,7)
КШ (срочное)	4 (2,8)
<b>Ангиографическая характеристика</b>	
однососудистое поражение КА	55 (39)
многососудистое поражение КА	82 (58,1)
СтЛКА + 1 КА	3 (2,1)
СтЛКА + 2 КА	1 (0,7)
Оценка по SYNTAX, баллы	18,6±7,4

Здесь и в табл. 2–5: данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±SD) или абсолютных и относительных частот – абс. число (%). ФК – функциональный класс; СД – сахарный диабет; АГ – артериальная гипертензия; ХИНК – хроническая ишемия нижних конечностей; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИМ – инфаркт миокарда; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; КГ – коронарография; КШ – коронарное шунтирование; КА – коронарная артерия; СтЛКА – ствол левой коронарной артерии; SYNTAX – шкала оценки выраженности коронарного атеросклероза.

ствовать и об определенной погрешности при ультразвуковой оценке атеросклеротических поражений). Однако обращает внимание факт появления новых двусторонних стенозов у 14 (11,2%) пациентов, стенозов левой ВСА – у 1 и правой ВСА – у 2.

Таблица 2. Неблагоприятные исходы по данным наблюдения пациентов в течение 1 года

Показатель	Число пациентов	
	абс.	%
Смерть от ИМ	10	7,1
Смерть от ОНМК	3	2,1
Смерть от иных причин	3	2,1
ИМ	17	12,1
ОНМК/ТИА	6	4,2
Незапланированная реваскуляризация БЦА	4	2,8
Незапланированная реваскуляризация КА	21	14,9
Комбинированная конечная точка (кардио-васкулярная смерть + ИМ + ОНМК/ТИА)	23	16,3

БЦА – брахиоцефальные артерии.

Таблица 3. Динамика показателей ультразвукового исследования сонных артерий

Показатель	Госпитальный период	Через 1 год	p
<b>Средний стеноз ВСА, %</b>			
слева	7,12±13,8	10,1±15,4	0,885
справа	8,9±15,2	9,6±12,7	0,971
Двусторонние поражения ВСА	60 (48,2)	74 (59,2)	0,075
<b>Стеноз ВСА</b>			
слева	41 (32,8)	42 (33,6)	0,893
справа	43 (34,4)	45 (36)	0,791
<b>Неоднородная гипозоженная АСБ</b>			
справа	66 (52,8)	69 (55,2)	0,703
слева	37 (29,6)	38 (30,4)	0,890
<b>Однородная гипозоженная АСБ</b>			
справа	21 (16)	22 (17,6)	0,866
слева	15 (12)	13 (10,4)	0,688
Кальциноз	44 (35,2)	50 (40)	0,433
Протяженность АСБ, мм	13,2±3,2	14,9±2,8	0,689
Циркулярная АСБ	36 (28,8)	38 (30,4)	0,781
Стенка ВСА неравномерно утолщена	59 (47,2)	63 (50,4)	0,612
V <sub>max</sub> в зоне стеноза, см/с	65,4±27,9	73,1±30,6	0,852
С-образная извитость ВСА	19 (15,2)	20 (16)	0,861

ВСА – внутренняя сонная артерия; АСБ – атеросклеротическая бляшка; V<sub>max</sub> – максимальный скоростной показатель в области стенозирования артерии.

По результатам многофакторного анализа выявлены следующие предикторы клинического и инструментального прогрессирования МФА в течение 12 мес наблюдения: семейный анамнез ССЗ, исходный стеноз ВСА ≥45%, исходная циркулярная АСБ. Причем наличие СД 2-го типа у пациентов с ИМ являлось протективным показателем, что, по всей видимости, можно объяснить более высокой приверженностью к назначенному лечению в этой когорте больных. Значительно повышали риск развития ОНМК/ТИА такие факторы, как семейный анамнез ССЗ, ОНМК/ТИА в анамнезе, стеноз ВСА ≥45%, неоднородная гипозоженная АСБ. Предикторами

Таблица 4. Предикторы неблагоприятного прогноза в течение 1 года наблюдения после ИМ

Группа предикторов	Показатель	ОШ	95% ДИ	p
Предикторы прогрессирования атеросклероза ВСА	СД 2-го типа	0,6	От 0,4 до 1,1	<0,001
	Семейный анамнез ССЗ	3,06	От 1,8 до 5,22	0,049
	Стеноз ВСА $\geq 45\%$	3,62	От 1,16 до 11,30	0,007
	Циркулярная АСБ	2,8	От 1,6 до 4,7	0,001
Предикторы развития ОНМК/ТИА	Семейный анамнез ССЗ	5,18	От 2,17 до 12,34	0,001
	ОНМК/ТИА в анамнезе	10,9	От 0,7 до 181,7	<0,001
	Стеноз ВСА $\geq 45\%$	4,1	От 2,5 до 6,8	<0,001
	Неоднородная гипеохогенная АСБ	2,21	От 1,11 до 4,38	0,049
Предикторы летального исхода	ИМ в анамнезе	4,11	От 2,10 до 8,03	0,022
	Стенокардия III–IV ФК	2,83	От 1,13 до 7,08	0,008
	Оценка по SYNTAX 23 балла и выше	3,8	От 1,2 до 11,9	0,001
	Двустороннее поражение ВСА	4,2	От 2,3 до 7,9	<0,001
	Неоднородная гипеохогенная АСБ	7,25	От 1,91 до 27,52	0,007

ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал. ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ВСА – внутренняя сонная артерия; АСБ – атеросклеротическая бляшка; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ИМ – инфаркт миокарда; ФК – функциональный класс; SYNTAX – шкала оценки выраженности коронарного атеросклероза.

Таблица 5. Приверженность к лечению у пациентов через 1 год после ИМ

Показатель	Пациенты без прогрессирования атеросклероза (n=85)	Пациенты с прогрессированием атеросклероза (n=40)	p
Антиагреганты	68 (80)	24 (60)	0,018
$\beta$ -Адреноблокаторы	65 (76,4)	38 (95)	0,011
Ингибиторы АПФ	75 (88,2)	20 (50)	<0,001
Статины	39 (45,8)	16 (40)	0,536

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

летального исхода в отдаленном периоде наблюдения стали ИМ в анамнезе, высокий ФК стенокардии, тяжелое поражение коронарного русла по шкале SYNTAX более 23 баллов, наличие двусторонних поражений ВСА, неоднородная гипеохогенная АСБ, выявленные в остром периоде ИМ (табл. 4).

Для оценки вклада приверженности к назначенной терапии в прогноз у 125 оставшихся под наблюдением пациентов проведена оценка регулярно принимаемой в течение 1 года после выписки терапии: антиагреганты принимали 92 (73,6%) пациента;  $\beta$ -адреноблокаторы – 103 (82,4%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) – 95 (76%), статины – 55 (44%). Дополнительно оценена приверженность к лечению среди пациентов с прогрессированием атеросклероза и без него (табл. 5).

По результатам оценки приверженности пациентов к лечению выявлено, что через 1 год после ИМ при 100% назначенных в выписках стандартных рекомендаций по базисной терапии ИБС отмечалась недостаточная приверженность пациентов к приему препаратов основных классов, особенно у пациентов с признаками прогрессирования атеросклероза (морфологическими и клиническими).

Все указанное подтверждает, что феномен неблагоприятного течения МФА (повторных ССО и про-

грессирования морфологических проявлений) связан не только с большей исходной клинической тяжестью состояния пациентов, перенесших ИМ, но и с их приверженностью к назначенной терапии, что свидетельствует о необходимости активного мониторинга и управления этим важным фактором, влияющим на прогноз.

## Обсуждение

Пациенты с МФА относятся к группе очень высокого риска развития ССО как при острых, так и при хронических формах ИБС [6]. Ввиду системности атеросклероза и его склонности к прогрессированию велика вероятность его распространения за пределы клинически манифестирующего бассейна [7, 8], что ассоциируется с большей тяжестью и неблагоприятным прогнозом [9]. Даже при наличии гемодинамически незначимых стенозов у пациентов с ИМ наблюдается высокий риск развития острых сосудистых осложнений в указанных некоронарных бассейнах с последующей инвалидизацией и социальной дезадаптацией пациентов [10–12]. При этом в ряде исследований отмечено, что прогрессирование АСБ коронарного бассейна под действием любого известного ФР со временем заметно увеличивает риск развития клинических осложнений в любом сегменте артериального

руса [9, 13]. Значимость вклада объема исходного атеросклеротического поражения для степени его прогрессирования описана в работе Н. С. Носенко и соавт. [14].

Феномен прогрессирования особенно важно оценивать в динамике на фоне лечения пациентов с МФА, поскольку клинически «немые» поражения магистральных бассейнов со временем могут стать симптомными, с развитием острой или хронической ишемии кровоснабжаемых органов [15].

Показано, что существующие подходы к оценке динамики атеросклеротических поражений взаимодополняемы (определение толщины интимы – медиа сосудов по данным УЗИ, лодыжечно-плечевого индекса, индекса коронарного кальция по данным мультиспиральной компьютерной томографии и др.), ввиду того что имеют ряд индивидуальных преимуществ и недостатков. В дальнейшем во избежание погрешностей это требует унифицирования подходов к диагностике феномена прогрессирования атеросклероза [16].

Связь прогрессирования атеросклероза с различными клинико-анамнестическими факторами у пациентов с ИМ в анамнезе ранее была изучена в работе О.Л. Барбараш и соавт. [17]. Так, было показано, что тяжесть прогрессирования некоронарного атеросклероза через 12 мес после ИМ напрямую ассоциируется с пожилым возрастом, наличием неконтролируемой АГ, отсутствием эффекта от назначенной липидснижающей терапии. В этом же исследовании было показано, что феномен прогрессирования атеросклероза («значимого» или «незначимого») выявляется более чем у 70% больных через 12 мес после ИМ. В настоящем исследовании незначимое прогрессирование атеросклероза БЦА через 12 мес после ИМ выявлено у 24% обследованных в динамике пациентов, что может свидетельствовать о значительном улучшении ситуации с приемом после эпизода острой коронарной катастрофы медикаментозной терапии, улучшающей прогноз.

Кроме того, в исследовании О.Л. Барбараш и соавт. выявлена связь прогрессирования некоронарного атеросклероза у пациентов после ИМ с активностью показателей системного воспалительного ответа, С-реактивным белком, в частности [18–20]. Ранее в литературе также была отмечена связь других показателей системного сосудистого воспаления (интерлейкинов-6, -10, -12) с ранним и отдаленным прогнозом после ИМ, что определяет перспективность биомаркерного подхода в комплексной оценке феномена прогрессирования МФА, а также в оценке плейотропных эффектов липидснижающей терапии у пациентов после ИМ [15, 21]. В целом же феномен прогрессирования латентного некоронарного атеросклероза следует оценивать у всех пациентов, перенесших любое острое ССО. Основным информативным

методом оценки динамики атеросклероза следует считать ультразвуковой [21].

В настоящем исследовании при анализе частоты развития «конечных точек» установлено, что среди больных с ИМ и атеросклерозом БЦА наибольшее число осложнений развивается у пациентов с прогрессированием атеросклеротического процесса. Анализ данных ЦДС показал, что на протяжении 1 года наблюдения у пациентов, перенесших ИМ и имевших гемодинамически незначимые стенозы ВСА, отмечалось прогрессирование стенотических поражений ВСА. Так, уже через год после ИМ была получена отрицательная динамика в виде увеличения числа больных с двусторонними поражениями ВСА, возрастания скоростных показателей, нарастания степени стеноза.

На основании однородности и экзогенности выделяются различные типы АСБ. В проведенном исследовании выявлено, что преобладающее большинство АСБ относится к гипозоногенным, преимущественно неоднородным. В динамике наблюдения их число увеличивается. Такая структура АСБ является наименее стабильной и потенциально более эмбологенной. Этот факт в числе прочих может служить объяснением патогенеза ОНМК, которые произошли в течение года и более наблюдения у больных с исходно гемодинамически незначимыми стенозами ВСА [4, 22]. Так, в проведенном анализе наличие неоднородной гипозоногенной АСБ стало мощным предиктором развития ОНМК/ТИА и летального исхода в отдаленном периоде наблюдения.

Полученные результаты согласуются с данными исследования S. Sabeti и соавт. [9], по данным которого, у больных с прогрессированием атеросклероза на экстракраниальном уровне достоверно чаще развиваются клинически значимые осложнения. В исследовании ICARAS [15], в котором оценивалось влияние прогрессирования атеросклероза на развитие осложнений у пациентов с бессимптомными АСБ БЦА, отмечено, что за 7,5 мес наблюдения у пациентов с прогрессированием атеросклеротического процесса инсульт развивался чаще (3,9%), чем у пациентов без прогрессирования (0,9%). При этом независимыми предикторами прогрессирования заболевания выступали возраст, курение, ОНМК в анамнезе и степень исходного стеноза БЦА.

В литературе описаны основные ФР прогрессирования атеросклероза: пожилой возраст, курение, избыточная масса тела, нарушения липидного обмена, отягощенная наследственность, АГ, низкая приверженность пациентов к лечению. По мнению J. Garjery и соавт. [23], чувствительность периферических сосудистых бассейнов к действию различных ФР неодинакова. Превалирующее влияние одних ФР над другими на прогрессирование МФА в разных бассейнах остается дискуссионным.

Например, в исследовании E. B. Mathiesen и S. H. Johnsen [5] независимыми предикторами прогрессирования АСБ БЦА, по данным 7-летнего периода наблюдения, названы высокий уровень холестерина, пожилой возраст, систолическая АГ и курение. По другим же источникам, достоверно чаще отмечается связь отдаленных неблагоприятных исходов с мужским полом, повышенными уровнями артериального давления и глюкозы крови натощак, курением, избыточной массой тела, высокими показателями общего холестерина и холестерина липопротеинов высокой плотности. Тем не менее в известном Роттердамском исследовании все перечисленные ФР были ассоциированы лишь с умеренным и выраженным прогрессированием атеросклероза в БЦА и только СД – с выраженным [24]. По данным исследования APRIS выдвинута ведущая роль АГ, установленная у пациентов с большей площадью АСБ в аорте [25]. G. Romano и соавт. [26] и F. A. Spencer и соавт. [27] показали превалирующую роль возрастного фактора в дальнейшем прогрессировании атеросклеротического процесса.

Еще одним фактором, который влияет на скорость прогрессирования атеросклероза, является недостаточная приверженность пациента к назначенной терапии. Многочисленные проспективные регистровые исследования (ПРЕМЬЕРА, EUROASPIRE, EURICA, CEPHEUS, РЕКОРД, REACH) акцентируют внимание на низкой приверженности больных ССЗ к лечению до развития острого сосудистого осложнения. После острого осложнения она парадоксально продолжает оставаться низкой и после выписки больного из стационара, что повышает риск прогрессирования МФА с развитием последующих ССО, повторных госпитализаций и преждевременной смерти [28–35]. Этот факт был подтвержден и результатами настоящего исследования, однако многофакторный анализ не подтвердил значения приверженности для феномена прогрессирования МФА. По всей видимости, отсутствие эффекта от назначенного лечения (невыпол-

нение рекомендаций врача) влияет на больший вклад известных клинических факторов в неблагоприятное течение атеросклероза. Выявленная в ходе исследования мультифакторность прогрессирования атеросклероза требует индивидуальной идентификации предикторов у пациентов после ИМ, активного динамического мониторинга и строгого выполнения пациентами назначенных профилактических мероприятий.

Ограничения исследования: в настоящей работе в группе пациентов с ИМ не оценивалась эффективность липидснижающей терапии в отношении достижения целевых показателей липидограммы через 12 мес наблюдения.

### Заключение

В проведенном исследовании в течение 12 мес после перенесенного инфаркта миокарда выявлено клиническое прогрессирование мультифокального атеросклероза и развитие неблагоприятных исходов у 16,3% пациентов, морфологическое прогрессирование в виде появления новых стенозов внутренней сонной артерии – у 13,6% больных. Определены предикторы прогрессирования атеросклероза брахиоцефальных артерий в течение 1 года после инфаркта миокарда. Мониторинг и модификация данных факторов в клинической практике наряду с мерами, способствующими увеличению приверженности пациентов к лечению, позволят уменьшить вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений, а также прогрессирования атеросклероза у пациентов с гемодинамически незначимыми стенозическими поражениями внутренней сонной артерии после инфаркта миокарда.

*Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований Сибирского отделения Российской академии наук. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Berns S.A., Schmidt E.A., Klimenkova A.V., Naglrnyak O.A., Frolova S., Barbarash O.L. Causes of poor outcomes in patients with non-st-segment elevation acute coronary syndrome concurrent with multifocal atherosclerosis. The Doctor. 2015;2:12–6. [Russian: Бернс С.А., Шмидт Е.А., Клименкова А.В., Нагирняк О.А., Фролова С., Барбараш О.Л. Причины неблагоприятного исхода при остром коронарном синдроме и мультифокальном атеросклерозе. Врач. 2015;2:12–6]
- Vokeria L.A., Pokrovskiy A.V. National guidelines for the management of patients with diseases of the brachiocephalic arteries. Angiology and Vascular Surgery. 2013;19(2 Suppl):1–72. [Russian: Бокерия Л.А., Покровский А.В. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий. Ангиология и сосудистая хирургия. 2013;19(2 Прил):1–72]
- Semenova V.V., Zakirova A.N. Hemodynamic insignificant carotid arteries stenosis and risk of embolic stroke in patients with ischemic heart disease. Rational pharmacotherapy in cardiology. 2009;5(3):62–6. [Russian: Семенова В.В., Закирова А.Н. Гемодинамически незначимые стенозы сонных артерий и риск развития эмбологенных инсультов у больных ишемической болезнью сердца. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2009;5(3):62–6]
- Dolz S, Górriz D, Tembl JI, Sánchez D, Fortea G, Parkhutik V et al. Circulating MicroRNAs as Novel Biomarkers of Stenosis Progression in Asymptomatic Carotid Stenosis. Stroke. 2017;48(1):10–6. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.013650
- Mathiesen EB, Johnsen SH. Ultrasonographic measurements of sub-clinical carotid atherosclerosis in prediction of ischemic stroke. Acta Neurologica Scandinavica. 2009;120:68–72. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2009.01210.x
- de Vreede JJ, Gorgels AP, Verstraaten GM, Vermeer F, Dassen WR, Wellens HJ. Did prognosis after acute myocardial infarction change

- during the past 30 years? A meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 1991;18(3):698–706. PMID: 1831213
7. Bokeria L.A., Sigayev I.Yu., Berishvili I.I., Buziashvili Yu.I., Kiryaev A.A. Atherosclerotic lesion of the ascending aorta in patients with ischemic heart disease: the results of surgical treatment. *Annals of Surgery*. 2000;4:24–31. [Russian: Бокерия Л.А., Сигаев И.Ю., Беришвили И.И., Бузиашвили Ю.И., Киряев А.А. Атеросклеротическое поражение восходящей аорты у больных ишемической болезнью сердца: результаты хирургического лечения. *Анналы хирургии*. 2000;4:24–31]
  8. Sigaev A. A., Shvalb P. G. Myocardial infarction as a provoking factor of thrombotic complications in angiosurgery. *Kardiologiya*. 1994;34(3):37–8. [Russian: Сигаев А. А., Швальб П. Г. Инфаркт миокарда как провоцирующий фактор тромботических осложнений в ангиохирургии. *Кардиология*. 1994;34(3):37–8]
  9. Sabeti S, Schlager O, Exner M, Mlekusch W, Amighi J, Dick P et al. Progression of Carotid Stenosis Detected by Duplex Ultrasonography Predicts Adverse Outcomes in Cardiovascular High-Risk Patients. *Stroke*. 2007;38(11):2887–94. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.488387
  10. Avaliani V.M. Features of aortocoronary shunting in patients with systemic atherosclerosis. –Arkhangelsk: SGMU; 2007. –224p. [Russian: Авалиани В.М. Особенности аортокоронарного шунтирования у больных системным атеросклерозом. – Архангельск: СГМУ; 2007. –224с]. ISBN 978-5-86279-127-3
  11. Erlich A. D., Barbarash O.L., Kashtalap V.V., Gratsiansky N.A. Compliance with clinical practice guidelines for non st-segment elevation acute coronary syndrome: association between outcomes and predictors of poor management (record-3 registry data). *Complex problems of cardiovascular diseases*. 2016;5(2):75–82. [Russian: Эрлих А.Д., Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Грацианский Н.А. Степень следования клиническим руководствам при остром коронарном синдроме без подъема ST: связь с исходами, предикторы «плохого» лечения (результаты регистра «Рекорд-3»). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2016;5(2):75–82]
  12. Munger MA, Van Tassel BW, LaFleur J. Medication nonadherence: an unrecognized cardiovascular risk factor. *MedGenMed: Medscape General Medicine*. 2007;9(3):58. PMID: 18092064
  13. Stavenow L, Karlsson S, Lilja B, Lindgårde F. High prevalence of coronary heart disease in patients with intermittent claudication. A preliminary report. *Acta Chirurgica Scandinavica*. 1988;154(7–8):447–51. PMID: 3055377
  14. Nosenko N.S., Nosenko E.M., Dadova L.V., Sidorenko B.A. Risk factors and predictors of clinically significant progression of atherosclerosis in patients with chronic lower limb ischemia. *Therapeutic archive*. 2010;82 (10):56–60. [Russian: Носенко Н.С., Носенко Е.М., Дадова Л.В., Сидоренко Б.А. Факторы риска и предикторы клинически значимого прогрессирования атеросклероза у больных с хронической ишемией нижних конечностей. *Терапевтический архив*. 2010;82(10):56–60]
  15. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, Sabeti S, Amighi J, Nikowitsch R et al. Inflammation and Carotid Artery – Risk for Atherosclerosis Study (ICARAS). *Circulation*. 2005;111(17):2203–9. DOI: 10.1161/01.CIR.0000163569.97918.C0
  16. Bezdenezhnykh AV, Sumin AN, Kazachek YV, Osokina AV, Kondrikova NV, Bayrakova YV et al. The risk factors and evaluation criteria for progression of atherosclerosis in one year post coronary bypass. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(5):117–25. [Russian: Безденежных А.В., Сумин А.Н., Казачек Я.В., Осокина А.В., Кондрикова Н.В., Байракова Ю.В. и др. Факторы риска и критерии оценки прогрессирования некоронарного атеросклероза у пациентов через год после коронарного шунтирования. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(5):117–25]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-5-117-125
  17. Barbarash O. L., Zykov M.V., Kashtalap V.V., Barbarash L.S. Prevalence and clinical significance of multifocal atherosclerosis in patients with ischemic heart disease. *Kardiologiya*. 2011;51(8):66–71. [Russian: Барбараш О.Л., Зыков М.В., Кашталап В.В., Барбараш Л.С. Распространенность и клиническая значимость мультифокального атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2011;51(8):66–71]
  18. Kashtalap V.V., Barbarash O.L., Kolomytseva I.S., Volykova M.A., Shibanova I.A., Zykov M.V. et al. Progression of multifocal atherosclerosis after myocardial infarction. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2013;6(3):23–8. [Russian: Кашталап В.В., Барбараш О.Л., Коломыцева И.С., Волькова М.А., Шибанова И.А., Зыков М.В., Сизова И.Н. Прогрессирование мультифокального атеросклероза после инфаркта миокарда. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2013;6(3):23–8]
  19. Barbarash O.L., Kolomytseva I.S., Usoltseva E.N., Volykova M.A., Shibanova I.A., Sizova I.N. et al. Interrelation between time-dependent changes in non-coronary atherosclerosis and C-reactive protein concentrations during a year after myocardial infarction. *Russian Heart Journal*. 2013;12(5):287–94. [Russian: Барбараш О.Л., Коломыцева И.С., Усольцева Е.Н., Волькова М.А., Шибанова И.А., Сизова И.Н. и др. Взаимосвязь динамики некоронарного атеросклероза с концентрацией С-реактивного белка в течение года после инфаркта миокарда. *Сердце. Журнал для практикующих врачей*. 2013;12(5):287–94]
  20. Barbarash O.L., Zykov M.V., Kashtalap V.V., Osokina A.V., Berns S.A., Karetnikova V.N. et al. Prognostic value of various markers of inflammation at myocardial infarction with ST segment. *Kardiologiya*. 2011;51(3):24–30. [Russian: Барбараш О.Л., Зыков М.В., Кашталап В.В., Осокина А.В., Бернс С.А., Каретникова В.Н., Барбараш Л.С. Прогностическая ценность различных маркеров воспаления при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиология*. 2011;51(3):24–30]
  21. Barbarash O.L., Kashtalap V.V. Detection of latent non-coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome. Is there any reason? *Complex problems of cardiovascular diseases*. 2012;1:12–6. [Russian: Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Выявление латентного некоронарного атеросклероза у пациентов с острым коронарным синдромом. Есть ли смысл? *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2012;1:12–6]
  22. Barbarash LS, Tarasov RS, Kazantsev AN, Ivanov SV, Golovin AA, Burkov NN et al. The factors of unfavorable prognosis of various surgical strategies in patients with combined coronary and brachiocephalic lesion in remote postoperative period. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2017;10(2):22–39. [Russian: Барбараш Л.С., Тарасов Р.С., Казанцев А.Н., Иванов С.В., Головин А.А., Бурков Н.Н. и др. Факторы неблагоприятного прогноза различных хирургических стратегий лечения пациентов с сочетанным поражением коронарных и брахиоцефальных артерий в отдаленном послеоперационном периоде. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2017;10(2):22–39]. DOI: 10.17116/kardio201710222-39
  23. Garipey J, Salomon J, Denarié N, Laskri F, Mégnien JL, Levenson J et al. Sex and topographic differences in associations between large artery wall thickness and coronary risk profile in a French working cohort: the AXA Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1998;18(4):584–90. PMID: 9555864
  24. van der Meer IM, Iglesias del Sol A, Hak AE, Bots ML, Hofman A, Witteman JCM. Risk Factors for Progression of Atherosclerosis Measured at Multiple Sites in the Arterial Tree: The Rotterdam Study. *Stroke*. 2003;34(10):2374–9. DOI: 10.1161/01.STR.0000088643.07108.19
  25. Russo C, Jin Z, Rundek T, Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR. Atherosclerotic Disease of the Proximal Aorta and the Risk of Vascular Events in a Population-Based Cohort: The Aortic Plaques and Risk of Ischemic Stroke (APRIS) Study. *Stroke*. 2009;40(7):2313–8. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.548313
  26. Romano G, Corrado E, Murotori I, Novo G, Andolina G, Cospite V et al. Carotid and peripheral atherosclerosis in patients who underwent primary percutaneous coronary intervention and outcome associated with multifocal atherosclerosis. *International Angiology: A Journal of the International Union of Angiology*. 2006;25(4):389–94. PMID: 17164746

27. Spencer FA, Lessard D, Doubeni C, Yarzebski J, Gore JM, Goldberg RJ. Treatment practices and outcomes of patients with established peripheral arterial disease hospitalized with acute myocardial infarction in a community setting. *American Heart Journal*. 2007;153(1):140–6. DOI: 10.1016/j.ahj.2006.09.009
28. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clinical Therapeutics*. 2001;23(8):1296–310. PMID: 11558866
29. Zubareva M. Yu., Solovyeva E. Yu., Rozhkova T. A., Gornyakova N. B., Boytsov S. A., Susekov A. V. Results of the SIM-84 study: adherence to prolonged therapy with simvastatin. Reference book of the polyclinic doctor. 2010;2:20–4. [Russian: Зубарева М. Ю., Соловьева Е. Ю., Рожкова Т. А., Горнякова Н. Б., Бойцов С. А., Сусеков А. В. Результаты исследования СИМ-84: приверженность к длительной терапии симвастатином. Справочник поликлинического врача 2010;2:20–4]
30. Fofanova T. V., Ageev F. T. Adherence to treatment in medical practice and possible methods for its improvement. *Cardiological bulletin*. 2011;6(2):46–53. [Russian: Фофанова Т. В., Агеев Ф. Т. Приверженность к лечению в медицинской практике и возможные методы ее повышения. Кардиологический вестник. 2011;6(2):46–53]
31. Chazova I. E., Zhernakova Yu. V., Oschepkova E. V., Shal'nova S. A., Yaroyaya E. B., Konradi A. O. et al. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Russian Population of Patients With Arterial Hypertension. *Kardiologiya*. 2014;54(10):4–12. [Russian: Чазова И. Е., Жернакова Ю. В., Ощепкова Е. В., Шальнова С. А., Яровая Е. Б., Конради А. О. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией. Кардиология. 2014;54(10):4–12]
32. Chukaeva I. I. What is adherence to treatment and what can be done to improve it (on the example of arterial hypertension). *Medical case*. 2012;2:21–6. [Russian: Чукаева И. И. Что такое приверженность к лечению и что можно сделать для ее улучшения (на примере артериальной гипертонии). Лечебное дело. 2012;2:21–6]
33. Bosworth HB, Granger BB, Mendys P, Brindis R, Burkholder R, Czajkowski SM. et al. Medication adherence: A call for action. *American Heart Journal*. 2011;162(3):412–24. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.06.007
34. Mancia G, Zambon A, Soranna D, Merlino L, Corrao G. Factors involved in the discontinuation of antihypertensive drug therapy: an analysis from real life data. *Journal of Hypertension*. 2014;32(8):1708–16. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000222
35. Kulkarni SP, Alexander KP, Lytle B, Heiss G, Peterson ED. Long-term adherence with cardiovascular drug regimens. *American Heart Journal*. 2006;151(1):185–91. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.02.038

Поступила 12.02.18 (Received 12.02.18)

Генкель В. В., Шапошник И. И.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

## ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СКОРОСТИ СДВИГА В СОННОЙ АРТЕРИИ КАК МАРКЕР СИСТЕМНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Ключевые слова: скорость сдвига, атеросклероз, периферические артерии, сердечно-сосудистые заболевания.

Ссылка для цитирования: Генкель В. В., Шапошник И. И. Показатели эндотелиальной скорости сдвига в сонной артерии как маркер системного атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом. *Кардиология*. 2019;59(5):45–52.

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Оценить возможность использования скорости сдвига на эндотелии (ССЭ) сонной артерии в качестве маркера системного атеросклероза и атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). **Материалы и методы.** В исследование включили 200 пациентов с различным риском развития ССЗ, из которых 142 пациента имели одно или более атеросклеротических ССЗ. Всем пациентам проводили ультразвуковое сканирование сонных артерий (СА) и артерий нижних конечностей с измерением лодыжечно-плечевого индекса. Каротидную ССЭ определяли при ультразвуковом сканировании СА в соответствии с законом Хагена–Пуазейля. **Результаты.** ССЭ в исследуемой когорте пациентов составляла  $434 \pm 139 \text{ с}^{-1}$ . По результатам ROC-анализа было установлено, что ССЭ ниже порогового значения  $300 \text{ с}^{-1}$  позволяла прогнозировать у пациента атеросклеротическое ССЗ с чувствительностью 97,1% и специфичностью 84,6%. ЭСС менее  $300 \text{ с}^{-1}$  ассоциировалась с увеличением относительного риска (ОР) наличия у пациента атеросклеротических ССЗ в 11,2 раза (при 95% доверительном интервале от 1,26 до 99,3;  $p=0,03$ ) с поправкой на такие факторы, как пол, возраст, курение, ожирение, артериальная гипертензия, скорость клубочковой фильтрации, уровень холестерина липопротеинов низкой плотности, высокочувствительного С-реактивного белка, толщина интимы–медии общей сонной артерии. Модель, включающая каротидную ССЭ, а также такие факторы, как сахарный диабет 2-го типа, ожирение, пол, возраст пациента и скорость клубочковой фильтрации, позволяют диагностировать сочетанное атеросклеротическое поражение периферических артерий с чувствительностью 73,1% и специфичностью 90,3%. **Заключение.** Оценка ССЭ сонной артерии позволяет с удовлетворительной чувствительностью и специфичностью диагностировать у пациентов сочетанный атеросклероз периферических артерий и атеросклеротических ССЗ.

Genkel V. V., Shaposhnik I. I.

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

## CAROTID WALL SHEAR RATE AS A MARKER OF SYSTEMIC ATHEROSCLEROSIS AND ATHEROSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASE

Keywords: wall shear rate; atherosclerosis; peripheral arteries; cardiovascular diseases.

For citation: Genkel V. V., Shaposhnik I. I. Carotid Wall Shear Rate as a Marker of Systemic Atherosclerosis and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Kardiologiia*. 2019;59(5):45–52.

### SUMMARY

**Aim:** to assess possibility of the use of carotid wall shear rate (WSR) as a marker of systemic atherosclerosis and atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). **Materials and methods.** We included into this study 200 patients with different cardiovascular risk (142 patients already had one or more ASCVD). All patients underwent ultrasound scanning of carotid and lower limb arteries with measurement of the ankle-brachial index. Carotid WSR was determined during ultrasonic scanning of carotid arteries in accordance with the Hagen-Poiseuille law. **Results.** Mean WSR value in this cohort of patients was  $434 \pm 139 \text{ s}^{-1}$ . Based on the results of the ROC-analysis, it was found that WSR below the threshold value of  $300 \text{ s}^{-1}$  allowed to predict the presence of ASCVD with sensitivity of 97.1% and specificity of 84.6%. WSR  $< 300 \text{ s}^{-1}$  was associated with relative risk (RR) of ASCVD presence 11.2 (95% CI 1.26–99.3,  $p=0.03$ ), adjusted for factors such as sex, age, smoking, obesity, hypertension, estimated glomerular filtration rate (eGFR), low density lipoprotein cholesterol, and high sensitivity C-reactive protein, carotid intima-media thickness. The model which included carotid WSR, as well as factors such as the presence of type 2 diabetes, obesity, sex, age, eGFR, allowed to diagnose combined atherosclerotic lesions of peripheral arteries with a sensitivity of 73.1% and a specificity of 90.3%. **Conclusion.** Evaluation of the carotid WSR allows to diagnose with satisfactory sensitivity and specificity the presence of combined atherosclerosis of peripheral arteries and ASCVD.

Information about the corresponding author:

Genkel Vadim V. – research assistant. E-mail: henkel-07@mail.ru

Ранняя диагностика системного атеросклероза является важнейшей мерой в стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), что способствует своевременному началу и расширению профилактических мероприятий. Использование различных неинвазивных маркеров, в том числе при ультразвуковом сканировании артерий каротидного бассейна, в течение многих лет является неотъемлемым компонентом в системе оценки риска развития ССО в различных популяциях пациентов. Измерение толщины комплекса интима–медиа (ТКИМ) общих сонных артерий (ОСА) наряду с выявлением атеросклеротических бляшек (АСБ) длительное время регулярно проводили в клинической практике с целью оценки риска развития ССО. Однако по ряду веских причин в рекомендациях Европейского общества кардиологов от 2016 г. по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ССО регулярная оценка ТКИМ ОСА с целью оценки риска не рекомендуется (класс рекомендаций III, уровень доказательности A) [1]. Это придает особое значение поиску и внедрению в клиническую практику новых неинвазивных маркеров, отражающих ремоделирование сердечно-сосудистой системы и тяжесть системного атеросклероза [2].

Напряжение сдвига на эндотелии (НСЭ) – сила, возникающая в результате тангенциального действия вязкостных сил на эндотелиальные клетки, генерируемая движущимся потоком крови в сосуде [3]. В соответствии с законом Хагена–Пуазейля НСЭ прямо пропорционально вязкости крови и скорости сдвига – градиенту скорости, с которыми слои жидкости в потоке движутся относительно друг друга, увеличиваясь по направлению от стенки сосуда к его центру [4, 5]. НСЭ, генерируемое током крови, посредством механотрансдукции запускает каскад биохимических реакций и влияет на многочисленные сигнальные пути, результатом чего является изменение метаболизма клетки вплоть до трансформации фенотипа эндотелиоцита [6, 7]. Доказана важнейшая роль НСЭ и скорости сдвига на этапах инициации, прогрессирования и дестабилизации атеросклеротического поражения сосудов, установлен локальный проатерогенный профиль кровотока, характеризующийся снижением скорости и напряжения сдвига, увеличением индекса осцилляционного напряжения сдвига [8]. При этом скорость сдвига на эндотелии (ССЭ) имеет комплексное диагностическое значение. Во-первых, ЭСС является адекватным суррогатным маркером напряжения сдвига, позволяющим косвенно оценивать его без прямого инвазивного определения вязкости крови. Во-вторых, ЭСС характеризует время, в течение которого поток крови и содержащиеся в нем атерогенные компоненты задерживаются над конкретным участком сосудистой стенки и, следовательно, определяют локальную концентрацию проатерогенных веществ и скорости химических реакций

в сосудистой стенке [9, 10]. В целом ряде клинических исследований установлена исключительная диагностическая ценность ССЭ и НСЭ в отношении атеросклеротического поражения различных сосудистых бассейнов в различных категориях пациентов [11]. Требуются дальнейшие исследования, направленные на уточнение роли ЭСС в качестве маркера системного атеросклероза.

Цель исследования: оценить возможность использования ССЭ сонной артерии в качестве маркера системного атеросклероза и атеросклеротических ССЗ.

## Материалы и методы

В исследование включали пациентов в возрасте 40–75 лет, прошедших ультразвуковое исследование на базе МАУЗ ОТКЗ ГКБ № 1 Челябинска, подписавших информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование были включены 200 пациентов с различным риском развития ССО: 11 (5,5%) – с низким риском (риск по шкале SCORE <1%); 47 (23,5%) – с высоким риском (у 6 пациентов – один выраженный фактор риска развития ССЗ; у 22 – хроническая болезнь почек умеренной тяжести, скорость клубочковой фильтрации – СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; у 18 – риск развития ССО по шкале SCORE 5–9%); 142 – с очень высоким риском (у 132 – ишемическая болезнь сердца – ИБС, у 10 – цереброваскулярная болезнь: ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе). Оценку риска развития ССО проводили в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов по профилактике ССЗ в клинической практике от 2016 г. [1].

Критериями исключения являлись острый коронарный синдром; острые нарушения мозгового кровообращения; тяжелые нарушения функции печени, почек (СКФ менее 30 мл/мин/1,72 м<sup>2</sup>); оперативные вмешательства в предшествующие 3 мес; злокачественные новообразования.

В план лабораторного исследования входило определение следующих показателей: общий холестерин (ХС), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицериды (ТГ); креатинин сыворотки крови с последующим расчетом СКФ по формуле СКД–ЕРІ; высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ); гликированный гемоглобин; фибриноген.

Всем пациентам проводили ультразвуковое дуплексное сканирование артерий каротидного бассейна и артерий нижних конечностей (АНК). Осматривали с обеих сторон в продольном и поперечном сечении на всем протяжении следующие сосуды: ОСА с бифуркацией ОСА, внутренние сонные артерии (ВСА), наружные сонные артерии (НСА), общие бедренные артерии (ОБА), поверхностные бедренные артерии (ПБА), подколенные

артерии (ПКА), артерии берцового сегмента и тыла стопы. ТКИМ ОСА определяли в автоматическом режиме с обеих сторон в дистальной трети ОСА на 1 см проксимальнее бифуркации ОСА. ТКИМ ОБА и ПБА измеряли в ручном режиме по дальней стенке сосуда на 1 см проксимальнее бифуркации сосуда. Среднюю ТКИМ ОСА (ТКИМ<sub>ср</sub>) определяли по формуле:

$$ТКИМ_{ср} = (ТКИМ\text{ ОСА}_{слева} + ТКИМ\text{ ОСА}_{справа}) / 2.$$

АСБ считали фокальное увеличение ТКИМ более 1,5 мм или на 0,5 мм больше окружающей ТКИМ, либо на 50% больше ТКИМ прилежащих участков ОСА [12]. Процент стенозирования измеряли планиметрически в В-режиме по диаметру в поперечном сечении сосуда и с использованием гемодинамических доплерографических критериев. Процент стенозирования определяли непосредственно в месте локализации АСБ, что соответствовало методу ECST (European Carotid Surgery Trial). В случае выявления АСБ, стенозирующих просвет сосудов, рассчитывали суммарное значение стенозирования сонных артерий (СуммСтСА), представляющее собой сумму процентов всех стенозов СА с обеих сторон, а также определяли максимальный процент стеноза у конкретного пациента (МакСтСА). Исследования сосудов проводили на цифровом ультразвуковом многофункциональном диагностическом сканере экспертного класса Samsung Medison ЕКО7.

Измерение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) артериального давления проводили в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации сердца [13]. Систолическое артериальное давление (САД) измеряли в доплерографическом режиме. Последовательно измеряли АД сначала на правом плече, затем – на правой нижней конечности, располагая датчик сначала над задней большеберцовой артерией, потом – над артерией тыла стопы. В дальнейшем измеряли САД на левой нижней конечности и левой руке. Для расчета ЛПИ использовали наибольшее САД на одной из артерий нижней конечности и наибольшее значение САД на одной из верхних конечностей.

ЭСС сонной артерии определяли при ультразвуковом сканировании артерий каротидного бассейна. Достигали оптимальной визуализации правой ОСА в В-режиме в продольном сечении. Затем в М-режиме в дистальной трети ОСА на 1 см проксимальнее бифуркации ОСА измеряли систолический диаметр ОСА, после чего оценивали пиковую систолическую скорость кровотока в импульсном доплеровском режиме.

ЭСС рассчитывали по формуле:

$$Скорость\ сдвига = (4 \times V_{ps}) / D_s,$$

где  $V_{ps}$  – пиковая систолическая скорость кровотока в ОСА,  $D_s$  – систолический диаметр ОСА.

Данная формула является производным уравнения Хагена–Пуазейля для определения напряжения сдвига:

$$Напряжение\ сдвига = 4\eta q r^3,$$

где  $\eta$  – вязкость крови,  $q$  – объемная скорость кровотока,  $r$  – радиус сосуда.

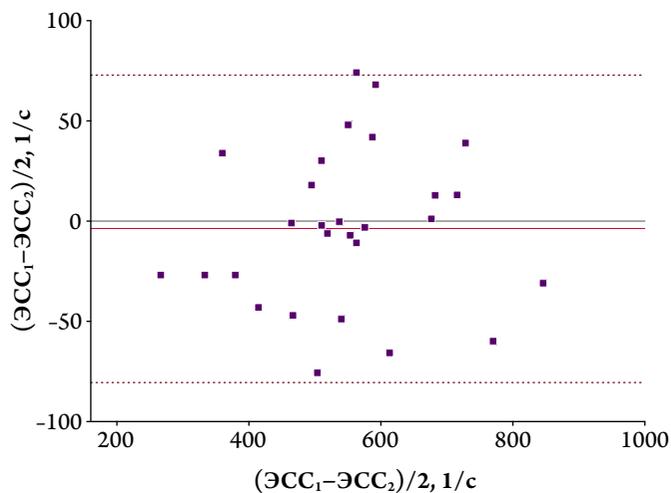
Коэффициент, равный 4, используется в формуле в случае, если оценивается пиковая систолическая скорость кровотока; коэффициент, равный 8, – в случае использования средней скорости кровотока [4].

Воспроизводимость измерения ЭСС одним оператором оценивали по методу Блэнда–Алтмана (рис. 1). Одним оператором было проведено 28 исследований у здоровых добровольцев с временным промежутком между расчетами, составляющим 24 ч.

Данные, представленные на рис. 1, свидетельствуют о высокой воспроизводимости исследования, выполняемого одним оператором, так как большинство значений разницы показателей попадают в интервал  $\pm 1,96$  SD.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета статистического анализа данных IBM SPSS Statistics, версия 18. Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами (процентами). Количественные переменные описывали медианой (Me) с указанием интерквартильного интервала [25-й процентиль; 75-й процентиль] в случае несоответствия распределения величины нормальному, средним (M) и стандартным отклонением (SD) – в случае нормального распределения величины. В целях определения взаимосвязей показателей использовали корреляционный анализ Спирмена. Для выявления независимых предикторов зависимой переменной использовали множественный логистический регрессионный

Рисунок 1. График Блэнда–Алтмана воспроизводимости значений ЭСС.



ЭСС<sub>1</sub> – скорость сдвига на эндотелии при первом измерении; ЭСС<sub>2</sub> – скорость сдвига на эндотелии при втором измерении.

**Таблица 1.** Характеристика пациентов, включенных в исследование (n=200)

Показатель	Значение
Возраст, годы	60,0 [53,0; 66,0]
Мужчины/женщины	110 (55)/90 (45)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,7 [25,0; 31,3]
Ожирение	78 (39)
Окружность талии, см	95,0 [84,0; 104]
Курение	63 (31,5)
Ишемическая болезнь сердца	132 (66)
Постинфарктный кардиосклероз	60 (30)
Реваскуляризация миокарда	51 (25,5)
Инсульт в анамнезе	12 (6)
Сахарный диабет 2-го типа	74 (37)
Артериальная гипертензия	172 (86)
Хроническая сердечная недостаточность	113 (56,5)
Антиагреганты	143 (71,5)
β-Адреноблокаторы	114 (57)
Ингибиторы РААС	140 (70)
Диуретики	32 (16)
Статины	122 (61)
Пероральные сахароснижающие препараты	49 (24,5)
Инсулиноterapiи	26 (13)
ОХС, ммоль/л	5,02 [3,96; 5,90]
ХС ЛНП, ммоль/л	2,96 [1,96; 3,81]
ХС ЛВП, ммоль/л	1,23 [1,03; 1,55]
ТГ, ммоль/л	1,54 [1,10; 2,07]
Вч-СРБ, мг/л	1,89 [0,87; 4,10]
Фибриноген, г/л	3,33 [2,85; 4,03]
Гликированный гемоглобин, %	5,30 [4,70; 5,95]
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	59,0 [51,0; 70,0]

Данные представлены в виде (Me) [25-й процентиль; 75-й процентиль] или абсолютного числа больных (%). ИМТ – индекс массы тела; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ОХС – общий холестерин; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды; вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

анализ, позволяющий выявить зависимость бинарной категориальной переменной от ряда других переменных, как непрерывных, так и категориальных. С целью установления пороговых значений исследуемых показателей проводили ROC-анализ с определением чувствительности и специфичности, а также расчетом площади под характеристической кривой (AUC) с 95% достоверным интервалом (ДИ). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Подробная клиническая и лабораторная характеристика пациентов исследуемой когорты представлена в табл. 1.

Таким образом, обусловленные атеросклерозом ССЗ были диагностированы у 71% пациентов. При этом

**Таблица 2.** Данные ультразвукового сканирования периферических артерий (n=200)

Показатель	Значение
ТКИМср ОСА, мм	0,90 [0,77; 1,00]
АСБ в сонных артериях	152 (76,0)
Билатеральное поражение ОСА	85 (42,5)
Билатеральное поражение ВСА	60 (30,0)
МаксСтСА, %	35,0 [21,0; 43,0]
СумСтСА, %	58,0 [21,0; 117]
ТКИМср ОБА, мм	0,96 [0,78; 1,10]
ТКИМср ПБА, мм	0,66 [0,56; 0,82]
АСБ в АНК	133 (66,5)
ЛПИ <0,9	39 (19,5)
АСБ в ОБА	119 (59,5)
Билатеральное поражение ОБА	66 (33)
Стеноз ЛОБА, %	18,0 [0,00; 35,0]
Стеноз ПОБА, %	0,00 [0,00; 34,7]
АСБ в ПБА	75 (37,5)
Билатеральное поражение ПБА	42 (21)
Стеноз ЛПБА, %	0,00 [0,00; 30,0]
Стеноз ППБА, %	0,00 [0,00; 30,7]
АСБ в ПКА	74 (37)
Билатеральное поражение ПКА	40 (20)
Стеноз ЛПКА, %	0,00 [0,00; 35,0]
Стеноз ППКА, %	0,00 [0,00; 35,0]
Стенозы берцовых артерий ≥70%	35 (17,5)
АСБ в сонных артериях и АНК	120 (60)
Стенозы сонных артерий и АНК ≥50%	21 (10,5)

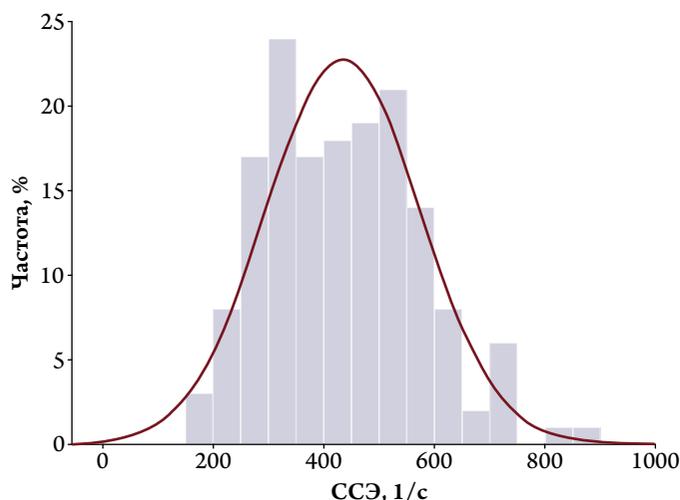
ТКИМ – толщина комплекса интима–медиа; ОСА – общая сонная артерия; АСБ – атеросклеротическая бляшка; ВСА – внутренняя сонная артерия; МаксСтСА – максимальный стеноз сонной артерии; СумСтСА – суммарный стеноз сонной артерии; ОБА – общая бедренная артерия; ПБА – поверхностная бедренная артерия; АНК – артерии нижних конечностей; ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс; ПКА – подколенная артерия; ОБА – общая бедренная артерия; ЛОБА – левая общая бедренная артерия; ПОБА – правая общая бедренная артерия; ПБА – поверхностная бедренная артерия; ЛПБА – левая поверхностная бедренная артерия; ППБА – правая поверхностная бедренная артерия; ПКА – подколенная артерия; ЛПКА – левая подколенная артерия; ППКА – правая подколенная артерия.

острые ССО в анамнезе наблюдались более чем у 30% больных. Большинство больных получали оптимальную медикаментозную терапию, включающую антиагреганты, статины, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и β-адреноблокаторы. Вч-СРБ ≥ 2 мг/л был выявлен у 42,5% пациентов, уровень гликированного гемоглобина ≥6,5% – у 17,5%.

В табл. 2 отражены результаты ультразвукового сканирования периферических артерий.

Как следует из табл. 2, атеросклероз артерий каротидного бассейна был диагностирован у 76% пациентов, АНК – у 66,5%. При этом ЛПИ <0,9 наблюдался лишь у 19,5% больных. Сочетанное атеросклеротическое поражение периферических артерий установлено у 60% пациентов.

**Рисунок 2.** Распределение значений ССЭ в исследуемой когорте пациентов.



Здесь и на рис. 3: ССЭ – скорость сдвига на эндотелии.

Значения ЭСС в исследуемой когорте пациентов составляли  $434 \pm 139 \text{ с}^{-1}$ . На рис.2 представлено распределение значений ЭСС в исследуемой когорте пациентов.

С целью выявления взаимосвязей между каротидной ЭСС и факторами риска развития ССЗ, а также маркерами поражения периферических артерий был проведен корреляционный анализ. Выявлены очень слабые негативные корреляции между ЭСС и возрастом пациентов ( $r = -0,248$ ;  $p = 0,002$ ), длительностью сахарного диабета (СД) 2-го типа ( $r = -0,168$ ;  $p = 0,035$ ), МаксСтСА

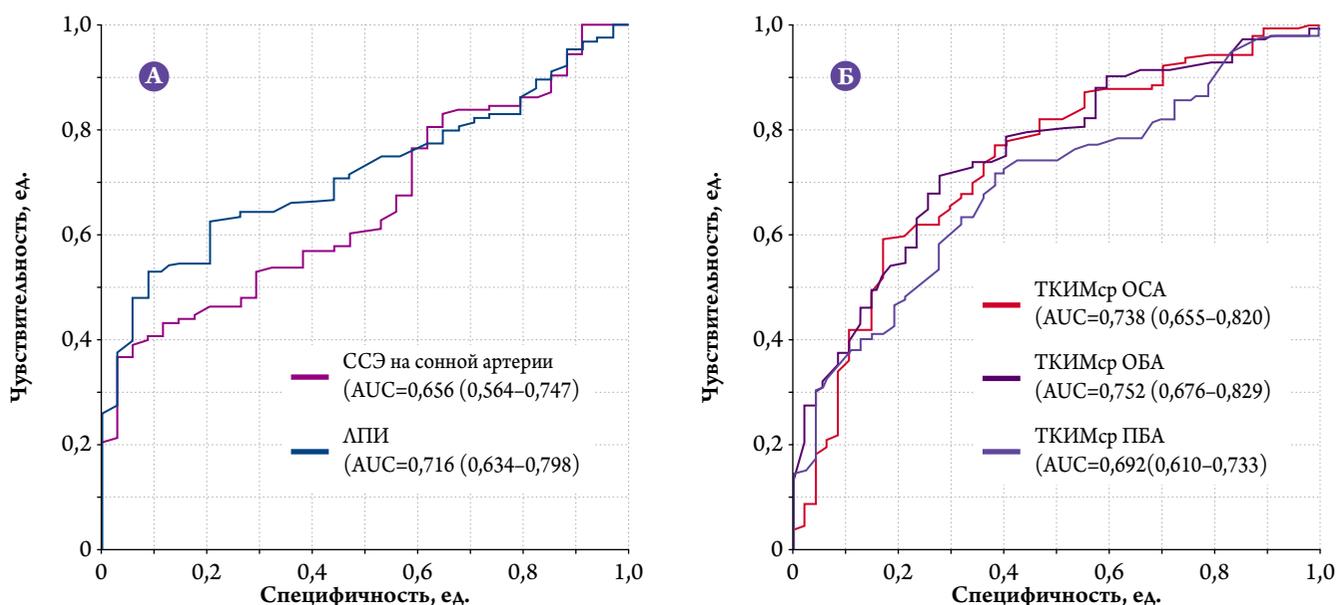
( $r = -0,192$ ;  $p = 0,015$ ), СумСтСА ( $r = -0,174$ ;  $p = 0,029$ ), ТКИМ<sub>ср</sub> ОБА ( $r = -0,173$ ;  $p = 0,030$ ). Кроме того, снижение ЭСС также ассоциировалось со снижением ЛПИ ( $r = 0,166$ ;  $p = 0,037$ ) и СКФ ( $r = 0,167$ ;  $p = 0,035$ ).

Для сравнительной оценки диагностической эффективности различных изучаемых показателей в отношении наличия атеросклеротических ССЗ был проведен ROC-анализ, результаты которого представлены на рис. 3.

Следует отметить, что диагностическая ценность каротидной ЭСС, оцениваемая по площади под кривой (AUC), является сопоставимой с таковой у ЛПИ и ТКИМ, измеренной в ОСА и бедренных артериях. Кроме того, по результатам ROC-анализа было установлено, что ЭСС ниже порогового значения, равного  $300 \text{ с}^{-1}$ , позволяла прогнозировать у пациента наличие атеросклеротических ССЗ с чувствительностью 97,1% и специфичностью 84,6%.

С целью уточнения роли ЭСС в качестве самостоятельного маркера атеросклеротических ССЗ был проведен логистический регрессионный анализ. Независимой переменной являлись атеросклеротические ССЗ (ИБС, реваскуляризация коронарных или периферических артерий, цереброваскулярная болезнь, перемежающаяся хромота), зависимой – ЭСС. Снижение ЭСС менее  $300 \text{ с}^{-1}$  ассоциировалось с увеличением относительного риска (ОР) наличия у пациента атеросклеротических ССЗ в 11,2 раза (при 95% ДИ от 1,26 до 99,3;  $p = 0,03$ ) с поправкой на такие факторы, как пол, возраст, курение, ожирение, артериальная гипертензия (АГ), СКФ, уровень ХС ЛНП и вч-СРБ, ТКИМ ОСА.

**Рисунок 3.** ROC-кривые, отражающие предиктивную ценность ССЭ и ЛПИ (А) и ТКИМ в различных сосудах (Б) в отношении наличия у пациента атеросклеротических ССЗ.



ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс; ТКИМ – толщина комплекса интима–медиа; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ТКИМ<sub>ср</sub> ОСА – средняя толщина комплекса интима–медиа общей сонной артерии; ТКИМ<sub>ср</sub> ОБА – средняя толщина комплекса интима–медиа общей бедренной артерии; ТКИМ<sub>ср</sub> ПБА – средняя толщина комплекса интима–медиа поверхностной бедренной артерии; ед. – доли единицы.

Таблица 3. Результаты логистического регрессионного анализа

Показатель	В	Ошибка В	ОШ	95% ДИ	р
Пол (X1)	2,32	0,61	10,2	От 3,08 до 33,7	0,0001
ЭСС <300 с <sup>-1</sup> (X2)	2,08	0,91	8,06	От 1,36 до 47,6	0,021
СД 2-го типа (X3)	1,76	0,53	5,84	От 2,08 до 16,4	0,001
Ожирение (X4)	1,37	0,53	3,97	От 1,39 до 11,2	0,015
Возраст (X5)	0,16	0,03	1,17	От 1,10 до 1,25	0,0001
СКФ (X6)	-0,05	0,02	0,95	От 0,91 до 0,99	0,015
Константа	-9,98	2,24	-	-	0,0001

Уравнение логистической регрессии, коэффициенты которого (В) представлены в табл. 3, позволяет рассчитать вероятность (Р) выявления сочетанного атеросклеротического поражения периферических артерий по формуле:

$$P = 1 / [1 + e^{(-7,70 + 2,25 \cdot X1 + 1,84 \cdot X2 + 1,80 \cdot X3 + 1,37 \cdot X4 + 0,14 \cdot X5 - 0,04 \cdot X6)}].$$

ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ЭСС – эндотелиальная скорость сдвига; СД – сахарный диабет; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

С целью создания математической модели, позволяющей определить вероятность наличия у пациента сочетанного атеросклеротического поражения артерий каротидного бассейна и АНК (АСБ со стенозированием просвета  $\geq 20\%$ ), был проведен пошаговый логистический регрессионный анализ. Параметры уравнения логистической регрессии представлены в табл. 3.

Таким образом, представленная модель, включающая каротидную ЭСС, а также такие факторы, как наличие СД 2-го типа, ожирения, пол и возраст пациента, СКФ позволяют диагностировать у пациента сочетанное атеросклеротическое поражение периферических артерий с чувствительностью 73,1% и специфичностью 90,3%.

### Обсуждение

Напряжение и скорость сдвига на эндотелии являются важнейшими характеристиками локального сосудистого микроокружения, детерминирующими физиологические процессы в сосудистой стенке на данном конкретном участке сосуда [14, 15]. В свою очередь НСЭ и ССЭ также детерминированы различными факторами – как локальными (локальная геометрия сосуда и профиль кровотока), так и системными [16, 17]. Так, известно, что различные факторы риска развития атеросклероза и ССЗ инициируют каскад адаптивных реакций сосудистой стенки, проявляющихся на уровне сосуда увеличением ее внутреннего и наружного диаметров [18]. Прогрессирующий рост атеромы (до определенной степени стенозирования сосуда) также ведет к положительному ремоделированию артерии (феномен Глагова) [19]. Кроме того, в немногочисленных исследованиях было выявлено прогрессирующее снижение скорости кровотока в сонных артериях, связанное, вероятно, как с физиологическим старением, так и с экспозицией факторами риска развития ССЗ [20]. В соответствии с законом Хагена–Пуазейля данные изменения неизбежно вызывают снижение НСЭ и ССЭ.

Основной гипотезой, основанной на данных литературы и проведенных нами ранее исследованиях, явля-

лась возможность локальной каротидной ССЭ отражать системный атеросклероз и связанные с ним ССЗ [21–23]. В проведенном исследовании получены данные, свидетельствующие, что ССЭ менее 315 с<sup>-1</sup> ассоциировалась с увеличением ОР обнаружения у пациента атеросклеротических ССЗ в 11,2 раза с поправкой на пол, возраст, курение, ожирение, АГ, СКФ, уровень ХС ЛНП и вч-СРБ, ТКИМ ОСА. Предложена также модель, включающая оценку ССЭ и ряда клинических параметров и позволяющая диагностировать сочетанное атеросклеротическое поражение периферических артерий и стенозирование  $\geq 20\%$  с чувствительностью 75% и специфичностью 91,3%. Кроме того, ценность каротидной ССЭ в диагностике атеросклеротических ССЗ была сопоставима с таковой ЛПИ и ТКИМ сонных и бедренных артерий.

Возможность использования НСЭ и ССЭ в качестве маркеров атеросклероза и связанных с ним ССЗ основывается на результатах ряда экспериментальных и клинических исследований, в которых установлены характерные локальные изменения данных показателей по мере прогрессирования атеросклеротического поражения. В экспериментальной работе R. Xing и соавт. было зафиксировано прогрессирующее снижение каротидного НСЭ и ССЭ после создания стеноза сонной артерии *in vivo*. Следует отметить, что НСЭ и ССЭ снижались в течение периода 9-недельного наблюдения, несмотря на то что степень стеноза оставалась неизменной [24]. В исследовании В. Zhang и соавт. было продемонстрировано снижение НСЭ и увеличение ТКИМ ОСА по мере прогрессирования атеросклероза на фоне богатой жирами диеты. При этом снижение НСЭ наблюдалось уже с 1-й недели эксперимента, в то время как увеличение ТКИМ было зафиксировано только на 5-й неделе наблюдения. Это свидетельствует о том, что диагностическая ценность каротидного НСЭ и ССЭ достаточно высока, и может превосходить таковую у традиционных показателей, таких как ТКИМ ОСА [25].

Кроме того, необходимо отметить полимодальную прогностическую и диагностическую ценность каротидных НСЭ и ССЭ, установленную в проведенных ранее исследованиях. В работе С. Carallo и соавт. снижение НСЭ в течение 12-летнего периода наблюдения являлось фактором, независимо ассоциирующимся с прогрессированием каротидного атеросклероза [26]. В исследовании К. I. Cho и соавт. у пациентов с подозрением на ИБС оценивали каротидное НСЭ. Было установлено, что пациенты с верифицированным диагнозом ИБС отличались значительно меньшими значениями НСЭ от пациентов без ИБС. Кроме того, снижение каротидного НСЭ ассоциировалось с тяжестью атеросклеротического поражения сонных артерий и являлось независимым предиктором обнаружения у пациента ангиографически подтвержденной ИБС. Немаловажно, что прогностическая ценность НСЭ была выше, чем ТКИМ ОСА и площади АСБ в сонных артериях [27]. При этом АUC НСЭ в работе К. I. Cho и соавт. составляла 0,632, что соответствует полученным нами значениям АUC для ССЭ. Кроме того, следует отметить, что снижение каротидного НСЭ (менее 25-го перцентиля) являлось независимым предиктором снижения когнитивных функций и прогрессирования поражения белого вещества головного мозга у пожилых пациентов в течение 5,4 года наблюдения [28].

Таким образом, с учетом простоты измерения ССЭ и высокой чувствительности данного показателя в отношении диагностики атеросклеротических ССЭ является перспективной возможность оценки ССЭ в рамках стандартного протокола ультразвукового сканирования артерий каротидного бассейна.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 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):2315–81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106
2. Tarkin JM, Dweck MR, Evans NR, Takx RAP, Brown AJ, Tawakol A et al. Imaging Atherosclerosis. Circulation Research. 2016;118(4):750–69. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306247
3. Brown AJ, Teng Z, Evans PC, Gillard JH, Samady H, Bennett MR. Role of biomechanical forces in the natural history of coronary atherosclerosis. Nature Reviews Cardiology. 2016;13(4):210–20. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.203
4. Parker BA, Trehearn TL, Meendering JR. Pick your Poiseuille: normalizing the shear stimulus in studies of flow-mediated dilation. Journal of Applied Physiology. 2009;107(4):1357–9. DOI: 10.1152/jappphysiol.91302.2009
5. Papaioannou TG, Stefanadis C. Vascular wall shear stress: basic principles and methods. Hellenic journal of cardiology: HJC = Hellenike kardiologike epitheorese. 2005;46(1):9–15. PMID: 15807389
6. Moskovtsev A. A., Kolesov D. V., Mylnikova A. N., Zaychenko D. M., Sokolovskaya A. A., Kubatiev A. A. Endothelial shear stress responses: mechanotransduction, cell stress and adaptation. Pathological physiology and experimental therapy. 2017;61(4):112–25. [Russian: Московцев А. А., Колесов Д. В., Мыльникова А. Н., Зайченко Д. М., Соколовская А. А., Кубатиев А. А. Ответы эндотелиальных клеток на деформацию сдвига: механотрансдукция, клеточный стресс и адаптация. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2017;61(4):112–25]. DOI: 10.25557/igpp.2017.4.8531
7. Ivanova O.V., Rogoza A.N., Balakhonova T.V., Soboleva G.N., At'kov O.Yu., Karpov Yu.A. Sensitivity of endothelium of the brachial artery to shear stress-method to evaluate endothelial function in patients with hypertension. Kardiologiya. 1998;38(3):37–42. [Russian: Иванова О.В., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В., Соболева Г.Н., Атьков О.Ю., Карпов Ю.А. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазоди-

Необходимы дальнейшие исследования с целью уточнения диагностической и прогностической роли ССЭ в различных группах пациентов.

#### Выводы

У пациентов из группы высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений снижение скорости сдвига на эндотелии общей сонной артерии ассоциировалось с увеличением возраста и длительности течения сахарного диабета 2-го типа, степенью стенозирования сонных артерий, а также снижением скорости клубочковой фильтрации и лодыжечно-плечевого индекса.

Снижение скорости сдвига на эндотелии менее  $300\text{ с}^{-1}$  ассоциировалось с увеличением относительного риска наличия у пациента атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний в 11,2 раза (95% доверительный интервал от 1,26 до 99,3;  $p=0,03$ ) с поправкой на такие факторы, как пол, возраст, курение, ожирение, артериальная гипертензия, скорость клубочковой фильтрации, холестерин липопротеинов низкой плотности, высокочувствительный С-реактивный белок, толщина интимы–медии общей сонной артерии. Снижение скорости сдвига на эндотелии сонной артерии менее  $300\text{ с}^{-1}$  позволяет прогнозировать у пациента наличие атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний с чувствительностью 97,1% и специфичностью 84,6%.

Диагностическая модель, включающая скорость сдвига на эндотелии, позволяет выявлять сочетанное атеросклеротическое поражение артерий каротидного бассейна и артерий нижних конечностей с чувствительностью 73,1% и специфичностью 90,3%.

#### Конфликт интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

- латации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией. *Кардиология*. 1998;38(3):37–42]
8. Thondapu V, Bourantas CV, Foin N, Jang I-K, Serruys PW, Barlis P. Biomechanical stress in coronary atherosclerosis: emerging insights from computational modelling. *European Heart Journal*. 2017;38(2):81–92. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv689
  9. Vascular engineering: new prospects of vascular medicine and biology with a multidiscipline approach. -Tokyo: Springer; Редакторы: Tanishita, K, Yamamoto, K 401 с. ISBN 978-4-431-54800-3
  10. Arzani A, Gambaruto AM, Chen G, Shadden SC. Wall shear stress exposure time: a Lagrangian measure of near-wall stagnation and concentration in cardiovascular flows. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*. 2017;16(3):787–803. DOI: 10.1007/s10237-016-0853-7
  11. Cecchi E, Giglioli C, Valente S, Lazzeri C, Gensini GF, Abbate R et al. Role of hemodynamic shear stress in cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2011;214(2):249–56. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.09.008
  12. Touboul P-J, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N et al. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus (2004 - 2006 - 2011). *Cerebrovascular Diseases*. 2012;34(4):290–6. DOI: 10.1159/000343145
  13. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C et al. Measurement and Interpretation of the Ankle-Brachial Index: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2012;126(24):2890–909. DOI: 10.1161/CIR.0b013e318276fbc
  14. LaFoya B, Munroe JA, Mia MM, Detweiler MA, Crow JJ, Wood T et al. Notch: A multi-functional integrating system of microenvironmental signals. *Developmental Biology*. 2016;418(2):227–41. DOI: 10.1016/j.ydbio.2016.08.023
  15. Fong-Chin S, Chia-Ching W, Shu C. Roles of Microenvironment and Mechanical Forces in Cell and Tissue Remodeling. *Journal of Medical and Biological Engineering*. 2011;31(4):233–44. DOI: 10.5405/jmbe.944
  16. Azar D, Ohadi D, Rachev A, Eberth JF, Uline MJ, Shazly T. Mechanical and geometrical determinants of wall stress in abdominal aortic aneurysms: A computational study. *PLOS ONE*. 2018;13(2):e0192032. DOI: 10.1371/journal.pone.0192032
  17. Chen Z, Yu H, Shi Y, Zhu M, Wang Y, Hu X et al. Vascular Remodelling Relates to an Elevated Oscillatory Shear Index and Relative Residence Time in Spontaneously Hypertensive Rats. *Scientific Reports*. 2017;7(1). DOI: 10.1038/s41598-017-01906-x
  18. Maruhashi T, Soga J, Fujimura N, Idei N, Mikami S, Iwamoto Y et al. Brachial artery diameter as a marker for cardiovascular risk assessment: FMD-J study. *Atherosclerosis*. 2018;268:92–8. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.11.022
  19. Fok P-W. Multi-Layer Mechanical Model of Glagov Remodeling in Coronary Arteries: Differences between In-Vivo and Ex-Vivo Measurements. *PLOS ONE*. 2016;11(7):e0159304. DOI: 10.1371/journal.pone.0159304
  20. Homma S, Sloop GD, Zieske AW. The Effect of Age and Other Atherosclerotic Risk Factors on Carotid Artery Blood Velocity in Individuals Ranging From Young Adults to Centenarians. *Angiology*. 2009;60(5):637–43. DOI: 10.1177/0003319708325447
  21. Genkel V.V., Salashenko A.O., Alekseeva O.A., Denisenko M.N., Shaposhnik I.I. Investigation of endothelial shear rate in patients with atherosclerosis of the carotid arteries. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2016;2(23):58–64. [Russian: Генкель В.В., Салашенко А.О., Алексеева О.А., Денисенко М.Н., Шапошник И.И. Показатели эндотелиальной скорости сдвига у больных с атеросклеротическим поражением артерий каротидного бассейна. *Атеросклероз И Дислипидемии*. 2016;2(23):58–64]
  22. Genkel V, Salashenko AO, Toropova LR, Ilinykh EI, Sumerkina VA, Shaposhnik II. Wall shear rate in patients with hypertension at different stages of atherosclerosis. *European Heart Journal*. 2017;38(suppl\_1):282–3. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx502.P1415
  23. Kuznecova A.S., Dolgushina A.I., Shaposhnik I.I., Savochkina A. Yu., Genkel V.V., Melnikov I.Yu. Research of hemodynamic in visceral branches of the abdominal aorta in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Ural medical journal*. 2016;1(134):91–5. [Russian: Кузнецова А.С., Долгушина А.И., Шапошник И.И., Савочкина А.Ю., Генкель В.В., Мельников И.Ю. Изучение гемодинамики в непарных висцеральных ветвях брюшной аорты у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Уральский Медицинский Журнал*. 2016;1(134):91–5]
  24. Xing R, Moerman AM, Ridwan Y, Daemen MJ, van der Steen AFW, Gijzen FJH et al. Temporal and spatial changes in wall shear stress during atherosclerotic plaque progression in mice. *Royal Society Open Science*. 2018;5(3):171447. DOI: 10.1098/rsos.171447
  25. Zhang B, Gu J, Qian M, Niu L, Zhou H, Ghista D. Correlation between quantitative analysis of wall shear stress and intima-media thickness in atherosclerosis development in carotid arteries. *BioMedical Engineering OnLine*. 2017;16(1). DOI: 10.1186/s12938-017-0425-9
  26. Carallo C, Tripolino C, De Franceschi MS, Irace C, Xu XY, Gnasso A. Carotid endothelial shear stress reduction with aging is associated with plaque development in twelve years. *Atherosclerosis*. 2016;251:63–9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.048
  27. Cho KI, Kim BH, Kim HS, Heo JH. Low Carotid Artery Wall Shear Stress is Associated with Significant Coronary Artery Disease in Patients with Chest Pain. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2016;23(3):297–308. DOI: 10.5551/jat.31377
  28. Zhang H, Liu H, Dong Y, Wang J, Zhao Y, Cui Y et al. Low carotid wall shear stress independently accelerates the progression of cognitive impairment and white matter lesions in the elderly. *Oncotarget*. 2018;9(13):11402–11413. DOI: 10.18632/oncotarget.23191

Поступила 21.09.18 (Received 21.09.18)

Дергилев К. В.<sup>1</sup>, Цоколаева З. И.<sup>1</sup>, Белоглазова И. Б.<sup>1</sup>, Ратнер Е. И.<sup>1</sup>, Парфенова Е. В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва, Россия

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК СЕРДЦА В ВИДЕ КЛЕТОЧНЫХ ПЛАСТОВ И ИНТРАМИОКАРДИАЛЬНЫХ ИНЪЕКЦИЙ ПРИ СТИМУЛЯЦИИ РЕГЕНЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ В ПОСТИНФАРКТНОМ СЕРДЦЕ

Ключевые слова: прогениторные клетки сердца, инфаркт миокарда, васкуляризация, тканеинженерная конструкция на основе пласта клеток.

Ссылка для цитирования: Дергилев К. В., Цоколаева З. И., Белоглазова И. Б., Ратнер Е. И., Парфенова Е. В. Сравнительная эффективность эпикардиальной трансплантации прогениторных клеток сердца в виде клеточных пластов и интрамиокардиальных инъекций при стимуляции регенеративных процессов в постинфарктном сердце. *Кардиология*. 2019;59(5):53–60.

### РЕЗЮМЕ

В настоящее время трансплантация стволовых/прогениторных клеток является перспективным направлением в лечении пациентов с заболеваниями сердца. Терапевтический потенциал трансплантированных клеток напрямую зависит от способа их доставки в миокард, что определяет регенеративные свойства этих клеток и важно для разработки эффективных методов клеточной терапии. В данной работе проведена сравнительная оценка эффективности трансплантации прогениторных клеток сердца (ПКС) в виде интрамиокардиальных инъекций и тканеинженерных конструкций (ТИК), состоящих из сформированных *in vitro* пластов клеток и наработанного ими внеклеточного матрикса. Показано, что трансплантация ТИК на основе ПКС по сравнению с интрамиокардиальным способом доставки обеспечивает более обширное распределение и сохранение значительно большего числа пролиферирующих клеточных элементов в поврежденном миокарде, замедляет негативное ремоделирование левого желудочка и способствует его васкуляризации.

Dergilev K. V.<sup>1</sup>, Tsokolayeva Z. I.<sup>1</sup>, Beloglazova I. B.<sup>1</sup>, Ratner E. I.<sup>1</sup>, Parfyonova E. V.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

## EPICARDIAL TRANSPLANTATION OF CARDIAC PROGENITOR CELLS BASED CELLS SHEETS IS MORE PROMISING METHOD FOR STIMULATION OF MYOCARDIAL REGENERATION, THAN CONVENTIONAL CELL INJECTIONS

Keywords: cardiac progenitor cells; myocardial infarction; vascularization; cell sheet

For citation: Dergilev K. V., Tsokolayeva Z. I., Beloglazova I. B., Ratner E. I., Parfyonova E. V.

*Epicardial Transplantation of Cardiac Progenitor Cells Based Cells Sheets is More Promising Method for Stimulation of Myocardial Regeneration, Than Conventional Cell Injections. Kardiologiia*. 2019;59(5):53–60.

### SUMMARY

Today, transplantation of stem/progenitor cells is a promising approach for the treatment of heart diseases. The therapeutic potential of transplanted cells directly depends on the method of delivery to the myocardium, which determines their regenerative properties. It is important for the development of effective methods of cell therapy. In this paper, we performed a comparative study of efficacy of cardiac progenitor cell (CPC) transplantation by intramyocardial needle injections and by tissue engineering constructs (TEC) – “cell sheets” consisting of cells and their extracellular matrix. It has been shown, that transplantation of TEC in comparison with the intramyocardial delivery provides more extensive distribution and retains more proliferating cellular elements in the damaged myocardium, attenuates the negative cardiac remodeling of the left ventricle and promotes its vascularization.

Information about the corresponding author:

Dergilev Konstantin V. – MD, PhD, leading researcher. E-mail: doctorkote@gmail.com

Сердечно-сосудистые заболевания на протяжении нескольких десятилетий лидируют в списке причин смертности населения в мире, опережая значительно все другие болезни [1]. Одной из важнейших проблем в этой области является сердечная недостаточность, увеличение распространенности которой в последние годы приобретает характер эпидемии [2]. В настоящее время кардиология столкнулась с исчерпанием возможностей современной терапии существенно улучшить прогноз у этих больных. Отчасти проблема решается пересадкой сердца, но она ограничена недостатком доноров и необходимостью длительной иммуносупрессии. Поэтому современная медицина оказалась перед серьезным вызовом, а именно необходимостью разработки средств, позволяющих восстанавливать необратимо утраченные клетки миокарда. Определенные надежды в этой области возлагаются на клеточную терапию. Однако ее эффективность напрямую зависит от способа доставки клеточного материала – чаще всего в виде локального инъекционного введения суспензии клеток, что приводит к их повреждению и снижению выживаемости после трансплантации. Возможной альтернативой в этой ситуации может являться трансплантация клеток в виде сформированных ткане-инженерных конструкций (ТИК), состоящих из пластов клеток и наработанного внеклеточного матрикса, которые широко используются в различных областях медицины [3]. Особый интерес для создания ТИК представляют прогениторные клетки сердца (ПКС), которые участвуют в поддержании клеточного гомеостаза сердца в норме и после повреждения [4–7]. Эти клетки могут быть выделены из образцов миокарда, культивированы *in vitro* и после трансплантации осуществлять функции индуктора регенеративных процессов при повреждении сердца ишемической и неишемической природы [8–11].

Целью данного исследования была сравнительная оценка эффективности трансплантации ПКС после инфаркта миокарда (ИМ) в виде клеточной суспензии и ТИК на основе пластов клеток.

## Материалы и методы

Эксперименты проводили на крысах линии Wistar, приобретенных в питомнике лабораторных животных «Пушино» (Пушино, Россия). Животных содержали в условиях вивария при свободном доступе к пище и воде в соответствии с требованиями ГОСТ. Эвтаназию крыс проводили после ингаляционной наркотизации изофлюраном с помощью метода дислокации шейного отдела позвоночника. Все необходимые манипуляции, которые выполняли в соответствии с Директивой ЕС 2010/63/ЕС по экспериментам на животных, были одобрены этическим комитетом института (ФГБУ «Национальный центр медицинских исследований кардиологии» МЗ РФ).

**Получение и культивирование резидентных ПКС.** Получение культуры C-kit+ ПКС крысы проводили в соответствии с методом, описанным ранее [12]. Сердца самцов крыс измельчали с помощью ножниц до получения кусочков размером 2–3 мм<sup>3</sup>, промывали раствором фосфатно-солевого буфера (ФСБ) и обрабатывали ферментативным раствором, 0,1% коллагеназы А, и 0,2% трипсина в течение 15 мин. После этого к смеси добавляли тройной объем среды DMEM/F12 с 10% фетальной бычьей сывороткой и центрифугировали в течение 3 мин при 50g. Обработанные кусочки миокарда промывали ФСБ и высаживали на культуральные чашки, покрытые фибронектином, для получения эксплантной культуры. Через 2 нед клетки экспланта использовали для иммуномагнитной селекции с помощью первичных антител к маркерам c-kit, CD 45 и вторичных антител, конъюгированных с магнитными бусинами. Иммуномагнитную селекцию проводили в соответствии с инструкцией фирмы-изготовителя реагентов. Культивирование c-kit+CD45-ПКС проводили в среде DMEM/F12, дополненной 10% фетальной телячьей сывороткой, 100 ед/мл пенициллина/стрептомицина, 2 мМ L-глутамин, 2% B27, раствором инсулинтрансферринселината и факторами роста: 20 нг/мл bFGF, 20 нг/мл EGF, 10 нг/мл LIF.

**Получение ТИК на основе пластов ПКС.** Получение ТИК на основе пластов ПКС проводили с использованием культуральных чашек, покрытых термочувствительным полимером, в соответствии с методом, описанным ранее [12]. Клетки высаживали на 12-луночные культуральные чашки Nunc™ Dishes с термочувствительным покрытием (100·10<sup>4</sup> клеток/луноку) и культивировали в течение 72 ч в инкубаторе при 5% CO<sub>2</sub> и температуре 37 °С. Затем температуру культуральной чашки с клетками понижали до менее 37 °С, что приводило к спонтанному откреплению сформированной ТИК.

**Моделирование ИМ и трансплантация клеток.** ИМ индуцировали путем перевязки передней нисходящей коронарной артерии крыс Wistar [13]. Перед трансплантацией ПКС метили флуоресцентным красителем CM-Dil в соответствии с рекомендациями фирмы-изготовителя реагента. Экспериментальных животных разделяли на 3 группы по 24 особи в каждой: контрольная группа (интрамиокардиально выполняли 4 инъекции среды M199 без добавок по 50 мкл каждая), группа интрамиокардиального способа доставки клеток (клеточный препарат ПКС трансплантировали с помощью интрамиокардиального способа введения – 4 инъекции по 25·10<sup>4</sup> клеток/50 мкл среды M199) и группа эпикардиальной трансплантации ПКС (ТИК, сформированную из 100·10<sup>4</sup> клеток, накладывали на эпикардиальную поверхность сердца над областью повреждения). Забой животных выполняли через 14 дней после трансплантации клеточного препарата.

*Оценка миграции ПКС из области трансплантации.* Забой животных выполняли через 7 и 14 дней после трансплантации клеток в виде инъекции или в составе ТИК. Перед забором сердец в полость миокарда левого желудочка (ЛЖ) вводили 0,1 мл насыщенного раствора КС1, что приводило к остановке сокращений в диастолу. Предсердия и крупные сосуды иссекали, сердца промывали изотоническим раствором натрия хлорида, помещали в криосреду ОСТ и замораживали в жидком азоте. Криосрезы сердец (7 мкм толщина каждого, порезанные с интервалом 300 мкм между срезами попеременно от верхушки до основания ЛЖ) хранили при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$ .

Площадь миокарда, содержащую ПКС с флуоресцентной меткой CM-Dil, оценивали на криосрезях сердца с помощью флуоресцентного микроскопа Zeiss Axiovert 200 M и обсчитывали программой Image J.

*Морфометрический анализ.* Все полученные криосрезы сердец окрашивали с помощью метода Мэллори с использованием следующих растворов: А (1% кислый фуксин), В (1% фосфомолибденовая кислота) и С (2% оранжевый G, 0,5% метиловый синий, 2% щавелевая кислота). Зафиксированные криосрезы инкубировали последовательно в растворе А (2 мин), растворе В (4 мин) и растворе С (15 мин). Слайды промывали дистиллированной водой между окрашиванием красителями, обезвоживали и монтировали, используя среду на основе ксилола.

Количественный анализ размеров рубца и других морфометрических параметров выполняли с помощью пакета программ MetaMorph Microscopy Automation & Image Analysis Software. Размер инфаркта оценивали на основании подсчета площади рубца по отношению к площади ЛЖ и выражали в процентах.

Для количественного определения степени дилатации ЛЖ использовали модифицированный метод Хохмана:

*Индекс дилатации = (площадь полости ЛЖ/общая площадь ЛЖ) × (средняя толщина неповрежденной области ЛЖ/средняя толщина стенки ЛЖ в зонах риска).*

Для расчета индекса трансмурального поражения использовали следующую формулу [14]:

*(Индекс трансмурального поражения (%)) = (длина трансмурального инфаркта, затрагивающая эпикард/общая длина инфаркта) × 100.*

*Гистологическая оценка состояния клеток имплантата и васкуляризации.* Замороженные криосрезы миокарда фиксировали 3,7% параформальдегидом (20 мин) и промывали ФСБ (5 мин). Срезы миокарда блокировали раствором, содержащим 1% бычьего сывороточного альбумина, 10% сыворотки донора вторых антител в ФСБ (30 мин). После этого криосрезы окрашивали антителами к маркерам Ki67, cleavedcaspase-3, CD31,  $\alpha$ -SMA в течение 1 ч, затем промывали и окрашивали вторич-

ными антителами, конъюгированными с AlexaFluor 488 (1:800, 1 ч при температуре  $37^{\circ}\text{C}$ ).

Анализ плотности сосудистой сети в перинфарктной области включал подсчет CD31+капилляров без просвета, CD31+-структур с просветом и количество  $\alpha$ -SMA+CD31+-артериол. Подсчет проводили в программе Image J software. Данные представлены в формате количество сосудов на 1 мм<sup>2</sup> площади стенки ЛЖ.

Количество сохранившихся после трансплантации ПКС, содержащих флуоресцентную метку Cell Tracker CM-Dil, оценивали с помощью флуоресцентного микроскопа Zeiss Axiovert 200 M и ручного подсчета в программе Image J software.

*Отслеживание «судьбы» трансплантированных ПКС.* Для отслеживания дифференцировочной способности ПКС после трансплантации проводили доставку клеток крыс-самцов в миокард самок-реципиентов (n=15). Экспериментальных животных разделили на 3 группы по 5 в каждой: контрольная группа (интрамиокардиально выполняли 4 инъекции среды M199 без добавок, по 50 мкл каждая), группа интрамиокардиального способа доставки клеток (клеточный препарат ПКС трансплантировали с помощью интрамиокардиального способа введения (4 инъекции по  $25 \cdot 10^4$  клеток/50 мкл среды M199) и группа эпикардиальной трансплантации ПКС (ТИК, сформированную из  $100 \cdot 10^4$  клеток, накладывали на эпикардиальную поверхность сердца над областью повреждения). Животных забивали через 14 дней после трансплантации клеточного препарата. Детекцию Y-хромосомы в трансплантированных ПКС проводили с помощью набора Mouse & Rat IDetect Chromosome Paint Probes FISH. Дифференцировку трансплантированных ПКС в эндотелиальном направлении оценивали на основании наличия Y-хромосомы и одновременного окрашивания на маркер клеток эндотелия CD31.

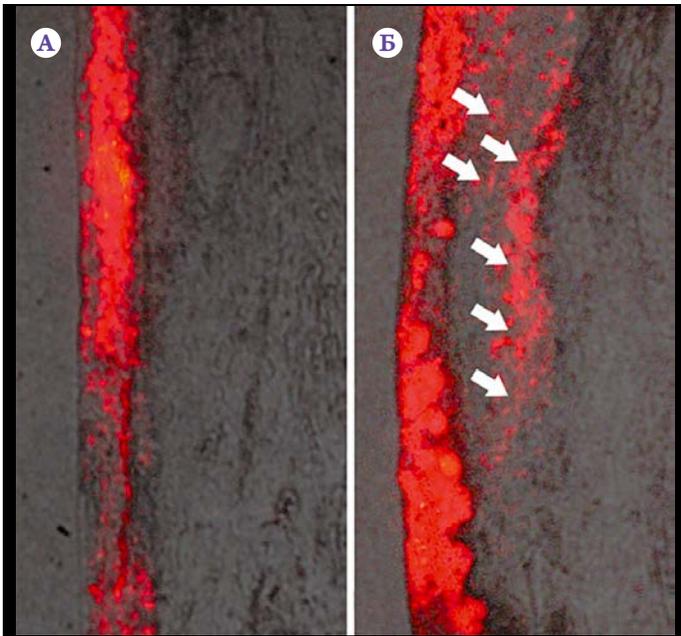
*Микроскопия и анализ изображений.* Анализ клеток и криосрезьов миокарда проводили с использованием флуоресцентного микроскопа Zeiss Axiovert 200 M и программного обеспечения Axiovision 3.1.

*Статистический анализ данных.* Данные представлены в формате среднее  $\pm$ SD. Статистическую оценку достоверности различий проводили с использованием теста Манна-Уитни и программного пакета Statistica 8.0.

## Результаты

В данной работе было проведено сравнение эффективности трансплантации ПКС в виде клеточной суспензии и в составе ТИК на модели ИМ у крысы. Было показано, что оба способа трансплантации обеспечивают сохранение ПКС в миокарде на протяжении всего периода наблюдения. При эпикардиальной трансплантации наблюдалась выраженная миграция ПКС, мечен-

**Рисунок 1.** Миграция ПКС из трансплантированной ТИК в поврежденный миокард: через 7 (А) и 14 (Б) дней после эпикардиальной трансплантации ТИК.



ПКС помечены Cell Tracker CM-Dil (красный), стрелки указывают на мигрирующие клетки. Здесь и на рис. 2, 3: ТИК – тканеинженерные конструкции; ПКС – прогениторные клетки сердца.

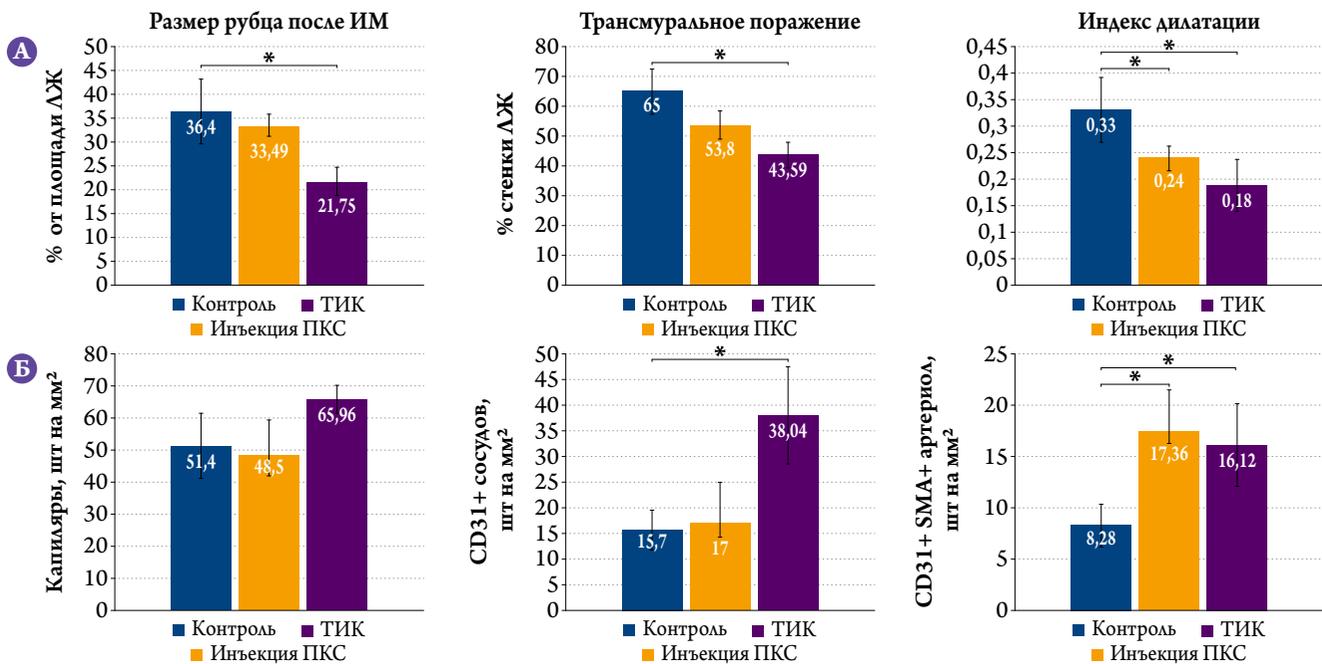
ных флуоресцентным красителем Cell Tracker CM-Dil, из ТИК в подлежащие слои миокарда ЛЖ (рис. 1). При интрамиокардиальном способе трансплантации

ПКС локализовались исключительно в виде обширных скоплений и практически не мигрировали из зоны первичного введения. Площадь ЛЖ, содержащая трансплантированные ПКС, при эпикардиальной трансплантации была в 2,7 раза больше, чем при введении суспензии. Использование ТИК по сравнению с интрамиокардиальным способом доставки способствовало более выраженной интеграции в миокард и сохранению значительно большего количества трансплантированных клеток ( $128 \pm 43$  и  $38 \pm 16$  клеток/мм<sup>2</sup> соответственно;  $p < 0,05$ ).

Для оценки жизнеспособности ПКС мы провели сравнение пролиферации и уровня гибели ПКС, трансплантированных с помощью двух способов. Результаты количественного подсчета показали, что число меченых ПКС, экспрессирующих маркер пролиферации Ki67 после эпикардиальной трансплантации, было существенно больше, чем при интрамиокардиальном способе введения клеток ( $26 \pm 4$  и  $8 \pm 3$  клетки/мм<sup>2</sup> соответственно;  $p < 0,05$ ). Достоверных различий по количеству трансплантированных ПКС, содержащих маркер апоптоза (cleavedcaspase-3), выявлено не было.

Результаты гистоморфометрических исследований срезов сердца указывали на существенные изменения структуры и архитектоники миокарда во всех исследуемых группах, что отражает глубокие тканевые изменения, возникающие после ИМ. Выраженные нарушения перфузии миокарда явились причиной развития обшир-

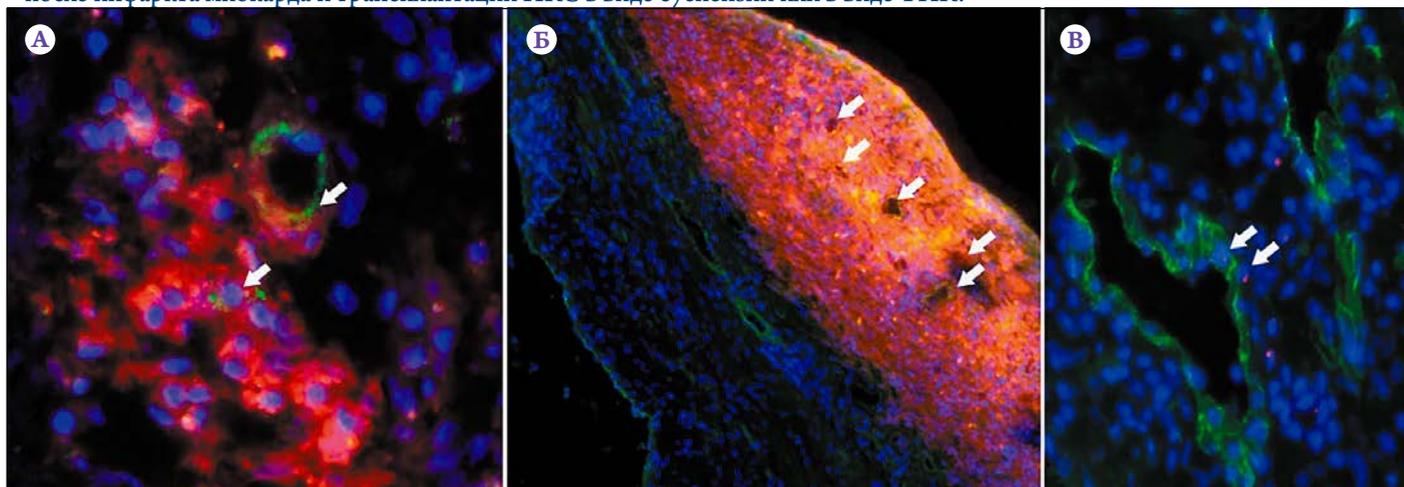
**Рисунок 2.** Морфометрическая оценка ремоделирования и васкуляризации в стенке левого желудочка сердца крысы через 14 дней после инфаркта миокарда и трансплантации ПКС в виде суспензии или в виде ТИК.



На гистограммах суммированы количественные данные: А – о размере инфаркта, распространенности трансмурального поражения, дилатации полости ЛЖ; Б – о плотности капилляров, сосудов с просветом и артериол в перинфарктной области.

Данные представлены в виде среднего значения  $\pm$  SD. \* –  $p < 0,05$ . ЛЖ – левый желудочек.

**Рисунок 3.** Формирование CD31+-сосудистых структур в стенке левого желудочка сердца после инфаркта миокарда и трансплантации ПКС в виде суспензии или в виде ТИК.



Иммунофлуоресцентное окрашивание ткани миокарда антителами к маркеру сосудов CD31: А – трансплантированные в виде суспензии ПКС помечены флуоресцентным красителем Cell Tracker CM-Dil (красный), стрелки указывают на CM-Dil+ ПКС, интегрированные в состав новообразованных сосудов; Б – трансплантированные в виде ТИК ПКС помечены флуоресцентным красителем Cell Tracker CM-Dil (красный), стрелки указывают на CM-Dil+ ПКС, интегрированные в состав новообразованных сосудов; В – иммунофлуоресцентное окрашивание ткани миокарда антителами к маркеру сосудов CD31 и Y-хромосоме, позволяющих подтвердить ангиогенный потенциал трансплантированных клеток; стрелки указывают на CD31 + Y-хромосома + ПКС формирующие сосуды.

ных полей фиброза в сердечной мышце. Количественные исследования показали, что достоверных различий по площади рубцовой ткани между контрольной группой и у животных после интрамиокардиальной трансплантации ПКС не было. Между тем трансплантация ТИК вызывала статистически значимое уменьшение размера рубцовой ткани, а также выраженности трансмурального поражения стенки ЛЖ (рис. 2, А). Другим важным показателем, коррелирующим с риском внезапной сердечной смерти и систолической дисфункции [15], является степень дилатации полости ЛЖ. Расширение полости ЛЖ в раннем периоде после ИМ относится к компенсаторному механизму, поддерживающему систолический объем ЛЖ. В работе показано, что оба способа трансплантации ПКС ограничивали развитие дилатации полости ЛЖ, а это является важнейшим индикатором уменьшения негативного ремоделирования и снижения риска развития сердечной недостаточности (см. рис. 2, А).

Возможным механизмом снижения уровня дилатации ЛЖ и трансмурального поражения является раннее восстановление сосудистой сети и микроциркуляции в зоне повреждения. Хотя достоверных различий по количеству капилляров между группами выявлено не было, после трансплантации ТИК и клеточной суспензии наблюдалось значительное увеличение числа артериол в зоне повреждения по сравнению с контрольной группой (рис. 2, Б). Кроме того, количество CD31+-сосудов с просветом на 1 мм<sup>2</sup> площади ткани после трансплантации клеточной накладки в периинфарктной зоне было значительно больше, чем в группе контроля и группе введения клеточной суспензии. Это позволило предположить, что трансплан-

тированные клетки могут принимать участие в формировании новой сосудистой сети в области повреждения. Для подтверждения этой гипотезы было проведено окрашивание срезов миокарда антителами к маркеру эндотелиальных клеток CD31, позволяющее визуализировать новообразованные сосуды (рис. 3). Было показано, что через 2 нед после трансплантации ТИК хорошо интегрируется с тканью ЛЖ и в ней формируется большое количество сосудов разного калибра. Иммунофлуоресцентное окрашивание срезов миокарда позволило также выявить сформированные сосуды в области клеточного графта после интрамиокардиального способа доставки клеток (см. рис. 3, А). Для подтверждения возможности дифференцировки трансплантированных клеток ПКС, полученные от самцов, были трансплантированы в сердце самок, после чего была выполнена детекция Y-хромосомы и маркера эндотелиальных клеток (см. рис. 3, В). Y-хромосома выявлялась в составе CD31+-клеток, формирующих эндотелиальную выстилку сосудов. Однако лишь 1,1±0,4% эндотелиальных клеток в составе сформированных сосудов после трансплантации ТИК и 0,3±0,1% в случае интрамиокардиального введения несли Y-хромосому. Эти данные позволяют утверждать, что большинство сосудов в составе трансплантированных клеточных графтов формируется из клеток животного-реципиента.

### Обсуждение

Гибель большинства клеток после трансплантации является важнейшей причиной недостаточной эффективности клеточной терапии заболеваний сердца, при которой трансплантация клеток осуществлялась путем вну-

трикоронарного или внутримиекардиального введения клеточной суспензии через иглу. Подавляющее большинство клеток, использованных для трансплантации, включая эмбриональные стволовые клетки [16], кардиомиоциты, полученных из iPSCs [17], мезенхимальные стволовые клетки [18], мезенхимальные стволовые клетки костного мозга [19, 20], скелетные миобласты [21], эндотелиальные клетки [22], мезенхимальные стволовые клетки жировой ткани [23] и кардиомиоциты [24] в значительной степени гибнут в первые дни после трансплантации. Попад в чужеродную среду, клетки теряют способность к пролиферации, установлению связей с клетками миокарда, что определяет низкую эффективность клеточной терапии и в ряде случаев приводит к появлению угрожающих жизни нарушений ритма. Кроме того, определенные сложности вызывает технология введения клеточного препарата. Было показано, что доставка клеток в виде суспензии приводит к гибели до 90% их количества как за счет механической травматизации при введении через иглу, так и путем апоптоза клеток, которые после снятия с культуральной посуды находятся в состоянии анокикса [25]. В дополнение к этому существуют ограничения, связанные с объемом каждой инъекции, количеством трансплантированных клеток, а также с невозможностью точно установить зону введения и регулировать распределение клеток в поврежденной ткани.

Для преодоления этих ограничений были разработаны ТИК, состоящие из пластов клеток и наработанного ими внеклеточного матрикса. В составе таких конструкций прогениторные клетки формируют определенное микроокружение путем взаимодействия с соседними клетками и компонентами внеклеточного матрикса. Исследования показали, что трансплантация в поврежденный миокард ПКС в виде как суспензии, так и ТИК, обеспечивает сохранение клеток в миокарде и способствует поддержанию их высокой пролиферативной активности. При этом только эпикардальный способ доставки клеток в миокард обеспечивал трехкратное увеличение количества пролиферирующих клеток в сравнении с интрамиокардиальным введением. Другим косвенным показателем жизнеспособности трансплантированных клеток является миграционная активность ПКС в ткани. Этот показатель оказался значительно выше при использовании ТИК, что может быть обусловлено формированием градиента хемоаттрактанта между имплантатом и зоной инфаркта, что и способствует более выраженной миграции. Высокая миграционная активность после эпикардального способа доставки обеспечила значительное распределение клеток в зоне повреждения по сравнению с инъекционным методом введения, что является несомненным достоинством предложенного

подхода. Возможно, именно степень распределения клеток в миокарде способствует комплексному воздействию на регенеративные процессы, в первую очередь на постинфарктное ремоделирование. В данной работе мы показали, что трансплантация ТИК способствует уменьшению выраженности постинфарктного ремоделирования ЛЖ после трансплантации, проявляющегося в уменьшении размеров постинфарктного рубца, дилатации полости ЛЖ и распространенности трансмурального поражения. Уменьшение степени ремоделирования после ИМ коррелирует с тяжестью течения заболевания, так как изменение геометрии ЛЖ, его дилатация, увеличение напряжения в стенке ведут к систолической дисфункции, снижению микроциркуляции, повышению потребности миокарда в кислороде и возникновению нарушений ритма. Вероятно, эти эффекты достигаются за счет механического противодействия току крови и укреплению акинетичной стенки ЛЖ за счет трансплантированной ТИК. В работе продемонстрировано, что интрамиокардиальные инъекции ПКС существенно не влияют на размер рубцовой ткани и выраженность трансмурального поражения. Вероятно, эти эффекты обусловлены низким уровнем выживаемости и функциональной интеграции трансплантированных клеток. Оказалось, что ТИК обеспечивают статистически значимое увеличение количества сохранившихся в миокарде клеток после трансплантации и значительное распределение меченых клеток в области поврежденного миокарда. Сохранение клеток в составе ТИК может быть объяснено состоянием внеклеточного матрикса, в составе которого трансплантированы клетки. Белки внеклеточного матрикса, наработанного ПКС, формируют оптимальные механические и биологические характеристики, обеспечивая выживаемость клеток после трансплантации. Например, фибронектин способен активировать пролиферацию ПКС, способствовать запуску дифференцировки клеток в эндотелиальном и кардиомиоцитарном направлениях *in vivo* путем активации сигнализации через интегриновые рецепторы  $\alpha 5\beta 1$  [26]. Кроме того, именно состояние белков матрикса определяет регенеративные свойства ПКС. Культивирование ПКС на матриксе, наработанном клетками пациентов с хронической сердечной недостаточностью, вызывает подавление их паракринной активности по сравнению с матриксом от здоровых доноров [27]. Более того, в нескольких исследованиях продемонстрировано, что соотношение компонентов внеклеточного матрикса и их модификация являются определяющим фактором для запуска регенеративной программы в прогениторных клетках [28, 29]. Попадание ПКС в «чужеродное» микроокружение

с дисбалансом в компонентах матрикса предотвращает интеграцию и выживаемость трансплантированных интрамиокардиально клеток. Вероятно, сохранение жизнеспособности трансплантированных клеток в составе ТИК, действие компонентов микроокружения способны индуцировать в них дифференцировку в эндотелиальном направлении. В данной работе было продемонстрировано, что наряду с васкулогенным потенциалом трансплантированных клеток значительно увеличивалась васкуляризация поврежденного миокарда после трансплантации ПКС. Ранее было показано, что ПКС способны продуцировать значительное количество различных цитокинов, включая хемокины (TCA-3, SDF-1), факторы роста сосудов (VEGF, HGF эритропоэтин, bFGF, остеопоинтин, SCF) и факторы – регуляторы дифференцировки сердца (Activin A, Dkk homolog-1, TGF- $\beta$ ). Они секретируются в виде белков или упакованы в экзосомы/микровезикулы, за счет которых может реализоваться терапевтическое действие ПКС [8, 30, 31]. Следовательно, сочетание этих двух механизмов может быть основой выраженного ангиогенного потенциала ПКС, который определяется способом трансплантации.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Prabhakaran D, Singh K, Roth GA, Banerjee A, Pagidipati NJ, Huffman MD. Cardiovascular Diseases in India Compared With the United States. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(1):79–95. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.042
- McAllister DA, Read SH, Kerssens J, Livingstone S, McGurnaghan S, Jhund P et al. Incidence of Hospitalization for Heart Failure and Case-Fatality Among 3.25 Million People With and Without Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2018;138(24):2774–86. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034986
- Dergilev K. V., Makarevich P. I., Menshikov M. Yu., Parfyonova Ye. V. Application of tissue engineered constructs on the basis of cell sheets for restoration of tissues and organs. *Genes and Cells*. 2016;11(3):23–32. [Russian: Дергилев К. В., Макаревич П. И., Меньшиков М. Ю., Парфенова Е. В. Применение тканеинженерных конструкций на основе пластов клеток для восстановления тканей и органов. *Гены и клетки*. 2016;11(3):23–32]
- Dergilev K. V., Rubina K. A., Parfyonova Ye. V. Resident cardiac stem cells. *Kardiologiya*. 2011;51(4):84–92. [Russian: Дергилев К. В., Рубина К. А., Парфенова Е. В. Резидентные стволовые клетки сердца. *Кардиология*. 2011;51(4):84–92]
- Mauretti A, Spaans S, Bax NAM, Sahlgren C, Bouten CVC. Cardiac Progenitor Cells and the Interplay with Their Microenvironment. *Stem Cells International*. 2017;2017:1–20. DOI: 10.1155/2017/7471582
- Feng J, Li Y, Nie Y. Non-cardiomyocytes in Heart Regeneration. *Current Drug Targets*. 2018;19(9):1077–86. DOI: 10.2174/1389450119666180518111931
- Leri A, Kajstura J, Anversa P. Role of Cardiac Stem Cells in Cardiac Pathophysiology: A Paradigm Shift in Human Myocardial Biology. *Circulation Research*. 2011;109(8):941–61. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.243154
- Walravens A-S, Vanhaverbeke M, Ottaviani L, Gillijns H, Trensou S, Driessche NV et al. Molecular signature of progenitor cells isolated from young and adult human hearts. *Scientific Reports*. 2018;8(1):9266. DOI: 10.1038/s41598-018-26969-2
- Bearzi C, Rota M, Hosoda T, Tillmanns J, Nascimbene A, De Angelis A et al. Human cardiac stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007;104(35):14068–73. DOI: 10.1073/pnas.0706760104
- Dergilev K. V., Rubina K. A., Tsokolaeva Z. I., Sysoeva V. Yu., Gmyzina A. I., Kalinina N. I. et al. Left ventricular heart aneurysm – a new source of resident cardiac stem cells. *Tsitologiya*. 2010;52(11):921–30. [Russian: Дергилев К. В., Рубина К. А., Цоколаева З. И., Сысоева В. Ю., Гмызина А. И., Калинина Н. И. и др. Аневризма левого желудочка – новый источник резидентных прогениторных клеток. *Цитология*. 2010;52(11):921–30]
- Dergilev K. V., Tsokolaeva Z. I., Rubina K. A., Sysoeva V. Yu., Makarevich P. I., Boldyreva M. A. et al. Isolation and characterization of cardiac progenitor cells from myocardial right atrial appendage tissue. *Tsitologiya*. 2016;58(5):340–8. [Russian: Дергилев К. В., Цоколаева З. И., Рубина К. А., Сысоева В. Ю., Макаревич П. И., Бодырева М. А. и др. Получение и характеристика прогениторных клеток сердца из миокарда ушка правого предсердия. *Цитология*. 2016;58(5):340–8]
- Dergilev KV, Makarevich PI, Tsokolaeva ZI, Boldyreva MA, Beloglazova IB, Zubkova ES et al. Comparison of cardiac stem cell sheets detached by Versene solution and from thermoresponsive dishes reveals similar properties of constructs. *Tissue and Cell*. 2017;49(1):64–71. DOI: 10.1016/j.tice.2016.12.001
- Traktuev DO, Tsokolaeva ZI, Shevelev AA, Talitskiy KA, Stepanova VV, Johnstone BH et al. Urokinase Gene Transfer Augments Angiogenesis in Ischemic Skeletal and Myocardial Muscle. *Molecular Therapy*. 2007;15(11):1939–46. DOI: 10.1038/sj.mt.6300262
- Hochman JS, Choo H. Limitation of myocardial infarct expansion by reperfusion independent of myocardial salvage. *Circulation*. 1987;75(1):299–306. PMID: 3791612
- Meizlish JL, Berger HJ, Plankey M, Errico D, Levy W, Zaret BL. Functional Left Ventricular Aneurysm Formation after Acute Anterior Transmural Myocardial Infarction: Incidence, Natural History,

#### Заключение

Эпикардальная трансплантация тканеинженерных конструкций, состоящих из пластов прогениторных клеток сердца и наработанного ими внеклеточного матрикса, может рассматриваться как перспективный подход для активации регенеративных процессов в постинфарктном сердце. Тканеинженерные конструкции обеспечивают обширное распределение и сохранение значительно большего, чем интрамиокардиальный способ доставки, числа пролиферирующих клеточных элементов в поврежденном миокарде. Вероятно, это является причиной замедления процессов негативного ремоделирования сердца и повышения его васкуляризации путем дифференцировки клеток в эндотелиальном направлении и паракринных эффектов.

*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда №17-15-01368 (исследование ТИК) и гранта Российского фонда фундаментальных исследований №18-015-00430 (исследование интрамиокардиальной трансплантации ПКС).*

*Конфликт интересов не заявлен.*

- and Prognostic Implications. *New England Journal of Medicine*. 1984;311(16):1001–6. DOI: 10.1056/NEJM198410183111601
16. Yamada S, Nelson TJ, Crespo-Diaz RJ, Perez-Terzic C, Liu X-K, Miki T et al. Embryonic Stem Cell Therapy of Heart Failure in Genetic Cardiomyopathy. *Stem Cells*. 2008;26(10):2644–53. DOI: 10.1634/stemcells.2008-0187
  17. Higuchi T, Miyagawa S, Pearson JT, Fukushima S, Saito A, Tsuchimochi H et al. Functional and Electrical Integration of Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes in a Myocardial Infarction Rat Heart. *Cell Transplantation*. 2015;24(12):2479–89. DOI: 10.3727/096368914X685799
  18. Amado LC, Saliaris AP, Schuleri KH, St. John M, Xie J-S, Cattaneo S et al. Cardiac repair with intramyocardial injection of allogeneic mesenchymal stem cells after myocardial infarction. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005;102(32):11474–9. DOI: 10.1073/pnas.0504388102
  19. Chen S, Fang W, Ye F, Liu Y-H, Qian J, Shan S et al. Effect on left ventricular function of intracoronary transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cell in patients with acute myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology*. 2004;94(1):92–5. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.03.034
  20. Mykhaylichenko VY, Kubyshekin AV, Samarin SA, Fomochkina II, Anisimova LV. Experimental induction of reparative morphogenesis and adaptive reserves in the ischemic myocardium using multipotent mesenchymal bone marrow-derived stem cells. *Pathophysiology*. 2016;23(2):95–104. DOI: 10.1016/j.pathophys.2016.04.002
  21. Ye L, Haider HK, Jiang S, Ling LH, Ge R, Law PK et al. Reversal of myocardial injury using genetically modulated human skeletal myoblasts in a rodent cryoinjured heart model. *European Journal of Heart Failure*. 2005;7(6):945–52. DOI: 10.1016/j.ejheart.2005.03.012
  22. Yoshioka T, Ageyama N, Shibata H, Yasu T, Misawa Y, Takeuchi K et al. Repair of Infarcted Myocardium Mediated by Transplanted Bone Marrow-Derived CD34+ Stem Cells in a Nonhuman Primate Model. *Stem Cells*. 2005;23(3):355–64. DOI: 10.1634/stemcells.2004-0200
  23. Cai L, Johnstone BH, Cook TG, Tan J, Fishbein MC, Chen P-S et al. IFATS Collection: Human Adipose Tissue-Derived Stem Cells Induce Angiogenesis and Nerve Sprouting Following Myocardial Infarction, in Conjunction with Potent Preservation of Cardiac Function. *Stem Cells*. 2009;27(1):230–7. DOI: 10.1634/stemcells.2008-0273
  24. Li T-S, Takahashi M, Ohshima M, Qin S-L, Kubo M, Muramatsu K et al. Myocardial repair achieved by the intramyocardial implantation of adult cardiomyocytes in combination with bone marrow cells. *Cell Transplantation*. 2008;17(6):695–703. PMID: 18819257
  25. Hamdi H, Furuta A, Bellamy V, Bel A, Puymirat E, Peyrard S et al. Cell Delivery: Intramyocardial Injections or Epicardial Deposition? A Head-to-Head Comparison. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2009;87(4):1196–203. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.12.074
  26. Konstantin MH, Toko H, Gastelum GM, Quijada P, De La Torre A, Quintana M et al. Fibronectin Is Essential for Reparative Cardiac Progenitor Cell Response After Myocardial Infarction. *Circulation Research*. 2013;113(2):115–25. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.301152
  27. Pagano F, Angelini F, Castaldo C, Picchio V, Messina E, Sciarretta S et al. Normal versus Pathological Cardiac Fibroblast-Derived Extracellular Matrix Differentially Modulates Cardiosphere-Derived Cell Paracrine Properties and Commitment. *Stem Cells International*. 2017;2017:1–9. DOI: 10.1155/2017/7396462
  28. Williams C, Budina E, Stoppel WL, Sullivan KE, Emami S, Emami SM et al. Cardiac extracellular matrix–fibrin hybrid scaffolds with tunable properties for cardiovascular tissue engineering. *Acta Biomaterialia*. 2015;14:84–95. DOI: 10.1016/j.actbio.2014.11.035
  29. Tallawi M, Rai R, Boccaccini AR, Aifantis KE. Effect of Substrate Mechanics on Cardiomyocyte Maturation and Growth. *Tissue Engineering Part B: Reviews*. 2015;21(1):157–65. DOI: 10.1089/ten.teb.2014.0383
  30. Iancu CB, Iancu D, Rența I, Hostiuc S, Dermengiu D, Rusu MC. Molecular signatures of cardiac stem cells. *Romanian Journal of Morphology and Embryology = Revue Roumaine De Morphologie Et Embryologie*. 2015;56(4):1255–62. PMID: 26743269
  31. Dergilev K.V., Tsokolaeva Z.I., Beloglazova I.B., Zubkova E.S., Boldyreva M.A., Ratner E.I. et al. Intramiocardial administration of resident C-kit+ cardiac progenitor cells activates epicardial progenitor cells and promotes myocardial vascularization after the infarction. *Genes and Cells*. 2018;13(1):75–81. [Russian: Дергилев К. В., Цоколаева З. И., Белоглазова И. Б., Зубкова Е. С., Болдырева М. А., Ратнер Е. И. и др. Интрамиокардиальное введение резидентных C-kit+ прогениторных клеток сердца вызывает активацию прогениторных клеток эпикарда и стимулирует васкуляризацию миокарда после инфаркта. *Гены и клетки*. 2018;13(1):75–81]. DOI: 10.23868/201805009

Поступила 05.09.18 (Received 05.09.18)

Беленков Ю. Н., Привалова Е. В., Юсупова А. О., Жито А. В.

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

## МАРКЕРЫ ФИБРОЗА СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ ММП-9 и ТИМР-1 У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА И БЕЗ НЕГО

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, фиброз сосудистой стенки, металлопротеиназа-9, тканевый ингибитор металлопротеиназ-1.

Ссылка для цитирования: Беленков Ю. Н., Привалова Е. В., Юсупова А. О., Жито А. В.

Маркеры фиброза сосудистой стенки ММП-9 и ТИМР-1 у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа и без него. Кардиология. 2019;59(5):61–66.

### РЕЗЮМЕ

Распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарного диабета (СД) 2-го типа в мире и в Российской Федерации постоянно увеличивается. В связи с этим продолжается изучение механизмов патогенеза обоих заболеваний для профилактики осложнений и смерти. СД 2-го типа вносит ощутимый вклад в прогрессирование течения ИБС. Одним из общих патогенетических звеньев обоих заболеваний является развитие выраженного фиброза сосудистой стенки. В статье представлен анализ исследований, посвященных определению роли металлопротеиназы-9 (ММП-9) и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ (ТИМР-1) в формировании фиброза сосудистой стенки.

Belenkov Y. N., Privalova E. V., Iusupova A. O., Zhito A. V.

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

## MARKERS OF VASCULAR WALL FIBROSIS METALLOPROTEINASE-9 AND TISSUE INHIBITOR OF METALLOPROTEINASES-1 IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE WITH AND WITHOUT CONCOMITANT TYPE-2 DIABETES MELLITUS

Keywords: ischemic heart disease; diabetes mellitus type 2; blood vessel wall fibrosis; metalloproteinase-9; tissue inhibitor of metalloproteinases-1.

For citation: Belenkov Y. N., Privalova E. V., Iusupova A. O., Zhito A. V. Markers of Vascular Wall Fibrosis Metalloproteinase-9 and Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-1 in Patients with Ischemic Heart Disease with and without Concomitant Type-2 Diabetes Mellitus. Kardiologiya. 2019;59(5):61–66.

### SUMMARY

The prevalence of ischemic heart disease (IHD) and diabetes mellitus type 2 (DM type 2) is permanently increasing both worldwide and in the Russian Federation. That is why studies of mechanisms of pathogenesis of both diseases is continuing for prevention of complications and mortality. DM type 2 contributes a lot to deterioration of IHD. One of pathogenetic features these two pathologies share is pronounced blood vessel wall fibrosis. In this review we present analysis of studies devoted to the determination of the role of metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in development of vascular wall fibrosis.

### Information about the corresponding author:

Iusupova A. O. – PhD. E-mail: yusalya28@gmail.com

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) представляет собой огромное социально-экономическое и медицинское бремя среди неинфекционных заболеваний в отношении как заболеваемости, так и смертности во всех странах, особенно в экономически развитых, где особое значение в развитии заболевания имеют такие традиционные факторы риска, как передаточные, избыточ-

ная масса тела и ожирение, сахарный диабет (СД), малоподвижный образ жизни и др. Особенно актуальной эта проблема является в связи с постоянным увеличением продолжительности жизни, так как с возрастом резко увеличивается распространенность ИБС: среди лиц старше 70 лет данная патология выявляется у 30,6% мужчин и 21,7% женщин [1]. Аналогичная тенденция прослежи-

вается и в Российской Федерации. По данным Росстата, в 2017 г. в стране от ИБС умерли 456 617 человек. Следует отметить, что в связи с ростом продолжительности жизни населения наблюдается увеличение распространенности не только ИБС, но и заболеваемости СД 2-го типа. Если в 1980 г. СД 2-го типа в мире страдали 108 млн больных, то в 2014 г. – 422 млн [2]. В нашей стране число больных СД 2-го типа к концу 2016 г. достигло 4 млн по данным федерального регистра СД [3].

СД 2-го типа представляет собой тяжелое медленно прогрессирующее заболевание, распространенность которого увеличивается не только с возрастом, но и с повышением качества жизни. Необходимо подчеркнуть, что основной причиной смерти пациентов с СД 2-го типа является ИБС (около 75%) [4]. При проведении проспективного 18-летнего исследования в Финляндии, в котором изучались причины смерти 1 373 пациентов с ИБС и 1059 пациентов с СД 2-го типа, было установлено, что наличие СД 2-го типа приводит к развитию сердечно-сосудистых осложнений, частота которых сопоставима с таковой у пациентов, страдающих ИБС [5]. Сходные данные были получены и в других исследованиях [6, 7]. В настоящее время СД 2-го типа рассматривается как заболевание, приводящее к раннему развитию и быстрому прогрессированию атеросклероза артерий. В то же время высокая распространенность заболеваний сердечно-сосудистой системы у пациентов с СД 2-го типа не может быть полностью объяснена лишь наличием традиционных факторов риска. Показано, что важнейшую роль в развитии осложнений ИБС и СД 2-го типа играет ускорение ремоделирования сосудистого русла, пусковым звеном которого является дисфункция эндотелия.

Матриксные металлопротеиназы (ММП) – это семейство цинкзависимых протеолитических ферментов, которые ответственны за обновление и ремоделирование внеклеточного матрикса (включают семейства коллагеназ, желатиназ, стромелизины, матрилизины и др.) [8]. При различных патологических состояниях ММП являются составляющей неспецифического воспалительного ответа [9]. Естественными ингибиторами ММП *in vivo* служат тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМР) и  $\alpha_2$ -макрोगлобулин.

Повышенная активность ММП определяется на всех этапах сердечно-сосудистого континуума, вплоть до развития таких сосудистых катастроф, как инфаркт миокарда [10]. Показано, что действие ММП на сосудистый тонус обусловлено не только относительно медленными процессами ремоделирования сосудистой стенки, но и более быстрыми воздействиями, которые направлены, главным образом, на эндотелий и миоциты сосудистой стенки. Причем данный механизм опосредован другими путями, отличными от NO- или циклооксигеназного путей [9].

Важным членом семейства ММП является ММП-9, которая участвует в деградации внеклеточных матриксных белков, а также белков базальной мембраны [11]. При гистологическом исследовании атеросклеротических бляшек пациентов, страдавших ИБС, обнаружено, что повышенный уровень ММП-9 приводит к нестабильности бляшки и ее разрыву [12], вызывая тяжелые осложнения атеросклероза. Подобные результаты были получены и в 2013 г. в исследовании G. Cummino и соавт., которые обнаружили повышение ММП-9 и С-реактивного белка при разрыве атеросклеротической бляшки в коронарных артериях [13]. Опираясь на полученные данные, ряд авторов считают, что уровень ММП-9 в сыворотке крови является чувствительным маркером неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [14, 15].

Важно, что молярное соотношение ММП и их соответствующих тканевых ингибиторов играет основополагающую роль в дестабилизации атеросклеротической бляшки и развитии тяжелых сердечно-сосудистых осложнений [10]. В пилотном исследовании S.R. Mirhafez и соавт. [16] 42 пациентов (22 с ангиографически верифицированным диагнозом ИБС) было показано, что уровень ММП-9 у больных с ИБС был выше, чем у здоровых добровольцев. Однако уровень ингибитора ТИМР-1 не определяли, в связи с чем репрезентативность результатов данного исследования ограничена. Следует отметить, что ММП-9 оказалась единственным чувствительным маркером ИБС, в то время как интерлейкины (IL-2 и IL-6) не продемонстрировали статистически значимой разницы между двумя группами. Результаты аналогичных исследований, в которых определялся и сравнивался уровень только ММП-9 у пациентов с мягкими, т. е. более подверженными повреждению, бляшками, и у пациентов с более стабильными бляшками [9, 17], нельзя трактовать однозначно в связи с отсутствием определения ТИМР-1. Таким образом, определение уровня только ММП-9 без ТИМР-1 является лимитирующим фактором в интерпретации результатов многих проведенных исследований.

В исследовании A. Kalela и соавт. при сравнении трех групп пациентов было выявлено, что уровень ММП-9 в сыворотке крови в группе пациентов с выраженным стенозом (более 50%) 3 коронарных артерий (n=34) был значительно выше, чем у пациентов, имеющих поражение 1 или 2 коронарных артерий (n=27), и группы контроля с неизменными коронарными артериями (n=19) [18]. С поправкой на дополнительные факторы риска (пол, возраст, СД) указанная взаимосвязь сохраняла статистическую значимость. В этом исследовании авторы также установили, что не было статистически значимой разницы уровня ММП-9 у пациентов, пере-

несших ранее острый инфаркт миокарда (ОИМ, n=21), и пациентов без ОИМ в анамнезе (n=40). На основании полученных результатов был сделан вывод о том, что ММП-9 является маркером воспаления и дисфункции эндотелия, которые имеют место в данный момент, но не отражает предшествующие сердечно-сосудистые осложнения. К аналогичному выводу пришли и Н. Kai и соавт., которые в своей работе показали, что после ОИМ происходит постепенное снижение уровня ММП-9 до сходного с таковым у пациентов с ИБС без ОИМ [19].

О значительном вкладе СД 2-го типа в ремоделирование сосудистой стенки свидетельствует также эксперимент, показавший, что у собак хроническое повышение гликемии препятствует развитию коллатералей коронарных артерий в условиях ишемии, способствует увеличению экспрессии ангиостатина и повышению уровня ММП-9. Указанные нарушения в формировании коллатерального кровоснабжения могут играть важную роль в ухудшении прогноза у пациентов с ИБС, страдающих СД 2-го типа [20]. Роль ММП-9 и ее прямого ингибитора TIMP-1 на более ранних стадиях атеросклероза пока неясна. Мало изучено также влияние хронической гипергликемии на уровни данных маркеров.

В исследование N. Mahajan и соавт. были включены 140 пациентов со стабильной ИБС и ангиографически верифицированным поражением коронарного русла. В изучаемой группе уровни ММП-9 и TIMP-1 были выше, чем у 45 здоровых добровольцев, имеющих факторы риска развития ИБС [21]. Интересным оказалось то, что статистически значимо повышенные уровни указанных маркеров фиброза сосудистой стенки фиксировались у пациентов с ИБС даже на фоне постоянного приема кардиальной терапии.

Важность уровня ММП-9 в определении прогноза у пациентов со стабильной ИБС показали E. Zouridakis и соавт. [22]. Авторы установили, что уровень ММП-9 прямо коррелировал с прогрессированием атеросклеротического поражения коронарных артерий у 34 пациентов по данным коронарографии, выполненной в начале исследования и в динамике. Всего в исследование были включены 124 пациента со стабильной ИБС, время наблюдения составило 3–12 мес. Уровень ММП-9 был достоверно ниже в группе пациентов (n=89), у которых за время наблюдения не выявлено клинически значимого прогрессирования атеросклероза коронарных артерий. При этом уровень ММП-9 коррелировал с уровнем С-реактивного белка, который также был статистически значимо ниже в данной группе. Сходные данные получены в исследовании Y. Noji и соавт., в котором было показано, что повышенные уровни ММП-9 и TIMP-1 ассоциированы с более ранним развитием выраженно-

го атеросклероза коронарных артерий (определяемого авторами как стеноз артерии более 50%) в группе мужчин с ранним развитием ИБС (n=53), в отличие от группы контроля, в которую вошли 133 сопоставимых по возрасту добровольца (без симптомов ИБС, с неизменной электрокардиограммой покоя и отрицательными результатами проб с физической нагрузкой) [23]. Кроме того, выявлено, что уровень ММП-9 имел положительную корреляцию с уровнем липопротеидов низкой плотности и обратную – с уровнем липопротеидов высокой плотности у пациентов основной группы. Обнаруженная связь уровня ММП-9 с показателями липидного состава крови может свидетельствовать о важной роли ММП-9 в процессе атерогенеза. В проведенном исследовании не определяли наличие у пациентов скрытой инсулинорезистентности, не рассчитывали индекс массы тела, что можно отнести к недостаткам данной работы.

В исследовании P.J. Fitzsimmons и соавт. показано, что уровни ММП-9 и TIMP-1 в моче были статистически значимо выше в группе пациентов со стабильной ИБС (n=47) по сравнению с таковыми у здоровых молодых добровольцев (n=15) – 95 и 84% соответственно [24]. При этом у 20% пациентов с ИБС имелся СД 2-го типа. Однако оценка влияния нарушения углеводного обмена на уровни маркеров фиброза в данной работе не проводилась.

A. Tanindi и соавт. сравнили уровни ММП-9 и TIMP-1 у здоровых добровольцев (n=30) и пациентов со стабильной ИБС (n=34) [25]. Оказалось, что уровень ММП-9 был значительно выше у пациентов со стабильной ИБС, в то время как уровень TIMP-1 статистически значимо не отличался, наблюдался лишь тренд к его повышению у пациентов с ИБС. Однако авторы не провели анализ данных зависимости полученных результатов от наличия СД 2-го типа и его компенсации среди участников исследования, несмотря на то что частота СД составила 20 и 50% в указанных группах соответственно.

В то же время в некоторых исследованиях получены противоположные результаты. Например, в работе B.J. Arsenault и соавт. не выявлено статистически значимых различий уровня ММП-9 у пациентов с ИБС в зависимости от наличия СД 2-го типа. Уровень TIMP-1 не определялся, кроме того, в исследовании отсутствовала контрольная группа пациентов без ИБС и СД 2-го типа [26]. C.S. Segeon и соавт. выяснили, что уровень ММП-9 искусственно завышается в сыворотке при сравнении с уровнем, определяемым в образцах плазмы, так как фибрин-тромбиновый каскад сыворотки приводит к повышению уровня ММП-9 [27].

В экспериментах на культуре клеток аорты человека показано, что в условиях гипергликемии наблюдается повышенное взаимодействие между гладкомышечны-

ми миоцитами и макрофагами с увеличением синтеза ММП-9 [28]. Особенно важным является это взаимодействие в области шейки атеросклеротической бляшки. Высокий уровень ММП-9, возможно, ответственен за нестабильность фиброзной капсулы бляшки, ее повреждение с развитием тромбоза сосудов [29]. Существует множество доказательств в пользу дестабилизации фиброзной капсулы ММП-9, например, обнаружение повышенной концентрации именно этой металлопротеиназы наряду с ММП-1 и ММП-3 при гистологическом исследовании срезов атеросклеротических бляшек аорты человека [11]. У пациентов, страдающих СД, в атеросклеротических бляшках отмечаются также более выраженная инфильтрация моноцитами и Т-лимфоцитами, кальцификация бляшки и большой объем некротического ядра [17].

О значительном дополнительном вкладе СД 2-го типа в повышение уровня ММП-9 у пациентов с ИБС можно судить по данным работы N. Maq и соавт. Они продемонстрировали, что в когорте пациентов с установленным по данным коронарографии стенозом более 50% хотя бы одной коронарной артерии уровень ММП-9 был статистически значимо выше у пациентов с СД 2-го типа, чем у пациентов без него [30]. В то же время статистически значимых различий по уровню Е-селектина и С-реактивного белка между группами не было. Таким образом, данная работа позволяет предположить, что СД 2-го типа может вносить дополнительный вклад в формирование фиброза сосудистой стенки у пациентов с ИБС, и при адекватной сахароснижающей терапии возможно клинически значимое снижение указанного маркера фиброза. Вопрос возможности нормализации уровня ММП-9 у пациентов с СД 2-го типа и ИБС с помощью медикаментозной терапии нуждается в дальнейшем изучении, проведении длительных исследований, в том числе с использованием гипогликемических препаратов других классов.

Маркеры фиброза сосудистой стенки являются очень переменными показателями и зависят от множества факторов. Поэтому анализ указанных показателей должен интерпретироваться очень осторожно и с поправками на возраст, пол, статус курения, хроническую патологию почек, ожирение, метаболический синдром, показатели липидного обмена. Не менее существенную роль в оценке данных может играть кардиальная и сахароснижающая терапия. В исследованиях показано, что некоторые препараты достоверно снижают уровни маркеров фиброза сосудистой стенки [30, 31].

Тщательная оценка воздействия указанных факторов на уровни маркеров фиброза сосудистой стенки требуется для правильной оценки полученных результатов и риска развития сердечно-сосудистых осложнений

у данных пациентов. Необходимо учитывать возможный генетический вклад полиморфизма генов ММП и других маркеров фиброза сосудистой стенки в вероятность развития и особенности течения ИБС, в том числе у пациентов с СД 2-го типа [32]. Ведутся работы по поиску лекарственных средств, действующих непосредственно на маркеры фиброза сосудистой стенки, однако исследуемые препараты в своем большинстве находятся на стадии доклинических испытаний. У части из этих препаратов выявлена высокая эффективность в исследованиях на животных, например, в работах с введением мышам с сердечно-сосудистыми заболеваниями естественного белка, а также мышам с ОИМ, обусловленным лигированием коронарных артерий, ацетилированного тетрапептида, N-ацетилсериласпартиллизилпролина с положительными результатами [33].

## Заключение

Несмотря на большие успехи в снижении смертности от ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2-го типа, сохраняется необходимость уточнения механизмов развития ишемической болезни сердца, начиная с самой ранней стадии сосудистого континуума – дисфункции эндотелия, а также оценки вклада сахарного диабета 2-го типа в прогрессирование ишемической болезни сердца с целью дальнейшего снижения заболеваемости, инвалидизации и смертности от указанных заболеваний. В настоящее время определение выраженности фиброза сосудистой стенки является перспективным направлением кардиологии, так как во многих исследованиях показана связь степени фиброза сосудистой стенки и вероятности развития неблагоприятных исходов ишемической болезни сердца. В то же время, по данным некоторых исследований, указанная связь не столь очевидна. Таким образом, необходим более тщательный анализ данных на больших выборках пациентов, в том числе с другими кардиологическими заболеваниями, для установления истинных причинно-следственных механизмов между фиброзом сосудистой стенки и ишемической болезнью сердца. Не менее противоречивые данные получены при оценке маркеров фиброза сосудистой стенки в группах пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. До сих пор не удалось установить, вносит ли сахарный диабет 2-го типа дополнительный вклад в развитие фиброза за счет указанных маркеров либо же их повышение является следствием иных механизмов.

Установление точного механизма воздействия лекарственных препаратов на уровни маркеров дисфункции эндотелия представляет сложную проблему, так как неизвестно, обусловлено ли снижение уровня маркеров прямым влиянием препарата вследствие класс-эффек-

та или же возникает в результате достижения целевого значения первичной точки, например, уровня гликемии при приеме сахароснижающих препаратов.

Дальнейшая разработка лекарственных препаратов, действие которых направлено на фиброз сосудистой стенки, крайне необходима в связи с тем, что, несмотря на адекватную кардиальную и сахароснижающую терапию, частота развития сердечно-сосудистых осложнений остается крайне высокой.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- World Health Organization. WHO: Russian Federation. Statistics. [Интернет] Available at: <http://www.who.int/countries/rus/en/>
- World Health Organization. WHO: Global report on diabetes. [Интернет] 2016. Available at: <http://www.who.int/diabetes/global-report/en/>
- Dedov I. I., Shestakova M. V., Vikulova O. K. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. *Diabetes*. 2017;20(1):13–41. [Russian: Дедов И.И., Шестакова М.В., Видулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017;20(1):13–41]
- Haffner SM. Cardiovascular risk factors and the prediabetic syndrome. *Annals of Medicine*. 1996;28(4):363–70. PMID: 8862692
- Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Type 2 diabetes as a “coronary heart disease equivalent”: an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care*. 2005;28(12):2901–7. PMID: 16306552
- Wannamethee SG. Cardiovascular disease incidence and mortality in older men with diabetes and in men with coronary heart disease. *Heart*. 2004;90(12):1398–403. DOI: 10.1136/hrt.2003.026104
- Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ*. 2006;332(7533):73–8. DOI: 10.1136/bmj.38678.389583.7C
- Visse R, Nagase H. Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases: Structure, Function, and Biochemistry. *Circulation Research*. 2003;92(8):827–39. DOI: 10.1161/01.RES.0000070112.80711.3D
- Persic V, Bastiancic AL, Rosovic I, Raljevic D, Samsa DT, Bastiancic L et al. Correlation between immunological-inflammatory markers and endothelial dysfunction in the early stage of coronary heart disease. *Medical Hypotheses*. 2018;115:72–6. DOI: 10.1016/j.mehy.2018.04.001
- Lahdentaua L, Leskelä J, Winkelmann A, Tervahartiala T, Sorsa T, Pesonen E et al. Serum MMP-9 Diagnostics, Prognostics, and Activation in Acute Coronary Syndrome and Its Recurrence. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2018;11(3):210–20. DOI: 10.1007/s12265-018-9789-x
- Newby AC. Dual Role of Matrix Metalloproteinases (Matrixins) in Intimal Thickening and Atherosclerotic Plaque Rupture. *Physiological Reviews*. 2005;85(1):1–31. DOI: 10.1152/physrev.00048.2003
- Brown DL, Hibbs MS, Kearney M, Loushin C, Isner JM. Identification of 92-kD gelatinase in human coronary atherosclerotic lesions. Association of active enzyme synthesis with unstable angina. *Circulation*. 1995;91(8):2125–31. PMID: 7697840
- Cimmino G, Ragni M, Cirillo P, Petrillo G, Loffredo F, Chiariello M et al. C-reactive protein induces expression of matrix metalloproteinase-9: A possible link between inflammation and plaque rupture. *International Journal of Cardiology*. 2013;168(2):981–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.10.040
- Ferroni P, Basili S, Martini F, Cardarelli CM, Ceci F, Di Franco M et al. Serum Metalloproteinase 9 Levels in Patients with Coronary Artery Disease: A Novel Marker of Inflammation. *Journal Of Investigative Medicine*. 2003;51(5):295–300. DOI: 10.2310/6650.2003.3563
- Blankenberg S, Rupprecht HJ, Poirier O, Bickel C, Smieja M, Hafner G et al. Plasma Concentrations and Genetic Variation of Matrix Metalloproteinase 9 and Prognosis of Patients With Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2003;107(12):1579–85. DOI: 10.1161/01.CIR.0000058700.41738.12
- Mirhafez SR, Avan A, Tajfard M, Mohammadi S, Moohebati M, Fallah A et al. Relationship between serum cytokines receptors and matrix metalloproteinase 9 levels and coronary artery disease. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2017;31(5):e22100. DOI: 10.1002/jcla.22100
- Yang DJ, Lee M-S, Kim WH, Park HW, Kim K-H, Kwon T-G et al. The impact of glucose control on coronary plaque composition in patients with diabetes mellitus. *The Journal of Invasive Cardiology*. 2013;25(3):137–41. PMID: 23468443
- Kalela A, Koivu TA, Sisto T, Kanervisto J, Höyhty M, Sillanaukee P et al. Serum matrix metalloproteinase-9 concentration in angiographically assessed coronary artery disease. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2002;62(5):337–42. DOI: 10.1080/00365510260296483
- Kai H, Ikeda H, Yasukawa H, Kai M, Seki Y, Kuwahara F et al. Peripheral blood levels of matrix metalloproteinases-2 and -9 are elevated in patients with acute coronary syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;32(2):368–72. PMID: 9708462
- Weihrauch D, Lohr NL, Mraovic B, Ludwig LM, Chilian WM, Pagel PS et al. Chronic Hyperglycemia Attenuates Coronary Collateral Development and Impairs Proliferative Properties of Myocardial Interstitial Fluid by Production of Angiostatin. *Circulation*. 2004;109(19):2343–8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000129225.67353.1F
- Mahajan N, Malik N, Bahl A, Sharma Y, Dhawan V. Correlation among soluble markers and severity of disease in non-diabetic subjects with pre-mature coronary artery disease. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2009;330(1–2):201–9. DOI: 10.1007/s11010-009-0134-1
- Zouridakis E, Avanzas P, Arroyo-Espiguero R, Fredericks S, Kaski JC. Markers of Inflammation and Rapid Coronary Artery Disease Progression in Patients With Stable Angina Pectoris. *Circulation*. 2004;110(13):1747–53. DOI: 10.1161/01.CIR.0000142664.18739.92
- Noji Y, Kajinami K, Kawashiri M, Todo Y, Horita T, Nohara A et al. Circulating Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Premature Coronary Atherosclerosis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2001;39(5):380–4. DOI: 10.1515/CCLM.2001.060
- Fitzsimmons PJ, Forough R, Lawrence ME, Gantt DS, Rajab MH, Kim H et al. Urinary levels of matrix metalloproteinase 9 and 2 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2007;194(1):196–203. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.07.027
- Tanindi A, Sahinarslan A, Elbeg S, Cemri M. Association of matrix metalloproteinase-1, matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor

- of matrix metalloproteinase-1, and interleukin-6 with epicardial and myocardial perfusion: *Coronary Artery Disease*. 2011;22(4):253–8. DOI: 10.1097/MCA.0b013e328343fc18
26. Arsenault BJ, Kohli P, Lambert G, DeMicco DA, Laskey R, Messig MM et al. Emerging Cardiovascular Disease Biomarkers and Incident Diabetes Mellitus Risk in Statin-Treated Patients With Coronary Artery Disease (from the Treating to New Targets [TNT] Study). *The American Journal of Cardiology*. 2016;118(4):494–8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.05.044
  27. Ceron CS, Luizon MR. Plasma matrix metalloproteinases in coronary artery disease patients. *European Journal of Clinical Investigation*. 2016;46(1):104–5. DOI: 10.1111/eci.12537
  28. Macarie RD, Vadana M, Ciortan L, Tucureanu MM, Ciobanu A, Vinereanu D et al. The expression of MMP-1 and MMP-9 is up-regulated by smooth muscle cells after their cross-talk with macrophages in high glucose conditions. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2018;22(9):4366–76. DOI: 10.1111/jcmm.13728
  29. Amin M, Pushpakumar S, Muradashvili N, Kundu S, Tyagi SC, Sen U. Regulation and involvement of matrix metalloproteinases in vascular diseases. *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)*. 2016;21:89–118. PMID: 26709763
  30. Marx N, Froehlich J, Siam L, Ittner J, Wierse G, Schmidt A et al. Antidiabetic PPAR gamma-activator rosiglitazone reduces MMP-9 serum levels in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2003;23(2):283–8. PMID: 12588772
  31. Yamamoto D, Takai S. Pharmacological implications of MMP-9 inhibition by ACE inhibitors. *Current Medicinal Chemistry*. 2009;16(11):1349–54. PMID: 19355890
  32. Beton O, Arslan S, Acar B, Ozbilum N, Berkan O. Association between MMP-3 and MMP-9 polymorphisms and coronary artery disease. *Biomedical Reports*. 2016;5(6):709–14. DOI: 10.3892/br.2016.782
  33. Nakagawa P, Romero CA, Jiang X, D'Ambrosio M, Bordcoch G, Peterson EL et al. Ac-SDKP decreases mortality and cardiac rupture after acute myocardial infarction. *PLOS ONE*. 2018;13(1):e0190300. DOI: 10.1371/journal.pone.0190300

Поступила 12.10.18 (Received 12.10.18)

## Швалева Вадим Николаевич (к 90-летию со дня рождения)

### Shvalev Vadim Nikolaevich (to the 90<sup>th</sup> birthday)

Академику Российской академии естественных наук, заслуженному деятелю науки Российской Федерации, профессору Вадиму Николаевичу Швалеву 31 мая 2019 г. исполняется 90 лет.

В.Н. Швалев родился в г.Казани. В 1953 г. окончил лечебный факультет Казанского медицинского института, поступил в аспирантуру на кафедре гистологии и исследовал иннервацию органов мочевого выделения. В 1956 г. В.Н. Швалевым была защищена кандидатская диссертация.

В 1962 г. Вадим Николаевич был приглашен в Ленинград известным казанским ученым – проф. Н.Г. Колосовым на работу в руководимой им лаборатории нейроморфологии Института физиологии им. И.П. Павлова. В результате сравнительно-морфологических исследований В.Н. Швалев публикует фундаментальную монографию «Иннервация почек» (1965), которую защитил как докторскую диссертацию. В 1967 г. В.Н. Швалев был избран руководителем лаборатории нейроморфологии Ленинградского нейрохирургического института им. А.Л. Поленова и стал основным автором книги «Висцеральная патология при поражениях центральной нервной системы» (1975).

После переезда в Москву и работы в Институте морфологии АМН СССР В.Н. Швалев был в 1977 г. избран руководителем лаборатории нейроморфологии с группой электронной микроскопии в Российском кардиологическом научно-производственном комплексе. Вадим Николаевич участвовал в советско-американских исследованиях по проблеме «Внезапная сердечная смерть». В 1992 г. была опубликована монография В.Н. Швалева «Морфологические основы иннервации сердца» в соавторстве с учениками – проф. А.А. Сосуновым и немецким профессором Г. Гуски. Среди научных заслуг проф. В.Н. Швалева следует отметить фундаментальные исследования в области онтогенеза иннервации сердца и почек. Существенное значение имеет открытие В.Н. Швалевым



совместно с физиологами феномена ранней инволюции симпатических сплетений сердца и других внутренних органов, которая начинается в среднем в возрасте 35–40 лет. В.Н. Швалевым были установлены характерные изменения нервной системы, предшествующие внезапной сердечной смерти. Постоянно сотрудничая с клиницистами, В.Н. Швалев исследует также циклические превращения оксида азота в организме человека и генез атеросклероза.

В.Н. Швалев является почетным членом Международной ассоциации морфологов. Ученики юбиляра работают в различных городах России и ряде зарубежных стран. Основными темами защищенных при консультации В.Н. Швалева 23 докторских и 29 кандидатских диссертаций являются нейрогистологические изменения органов в онтогенезе и в условиях патологии.

*Редакционная коллегия журнала «Кардиология» и многочисленные соратники и ученики юбиляра из Москвы, Санкт-Петербурга, Казани, Владивостока и других городов России и зарубежья поздравляют Вадима Николаевича Швалева с юбилеем, желают ему доброго здоровья и дальнейших успехов в научной работе и творческого долголетия.*

Попова Л. В., Кондратьева Т. Б., Аксенова М. Б., Хлевчук Т. В., Каневская М. З.  
ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет), Москва, Россия

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЯМЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ (ПО МАТЕРИАЛАМ ЕВРОПЕЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ ПО ИЗУЧЕНИЮ РИТМА СЕРДЦА, 2018 Г.)

Ключевые слова: прямые пероральные антикоагулянты, антагонисты витамина К, фибрилляция предсердий, кардиоверсия.

Ссылка для цитирования: Попова Л. В., Кондратьева Т. Б., Аксенова М. Б., Хлевчук Т. В., Каневская М. З.

Рекомендации по применению прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий  
(по материалам Европейской Ассоциации по изучению ритма сердца, 2018 год). Кардиология. 2019;59(5):68–79.

### РЕЗЮМЕ

Прямые пероральные антикоагулянты (ППОАК) все более широко применяются в клинической практике. Остается много нерешенных вопросов о том, как оптимально использовать ППОАК в конкретной клинической ситуации. Европейская ассоциация по изучению ритма сердца в апреле 2018 г. представила обновленные рекомендации по применению ППОАК у пациентов с фибрилляцией предсердий. Группа авторов рассмотрели ряд конкретных клинических вариантов, для которых были сформулированы практические советы на основе имеющихся доказательств, полученных в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ); определены показания к применению ППОАК; практическая старт-программа и последующая схема ведения пациентов, принимающих ППОАК; рассматриваются фармакокинетика и лекарственное взаимодействие ППОАК; возможность применения их у пациентов с хронической почечной недостаточностью или прогрессирующим заболеванием печени и многие другие вопросы.

Popova L. V., Kondratieva T. B., Aksenova M. B., Khlevchuk T. V., Kanevskaya M. Z.  
Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## RECOMMENDATIONS ON THE USE OF NON-VITAMIN K ANTAGONIST ORAL ANTICOAGULANTS IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION (BASED ON 2018 EUROPEAN HEART RHYTHM ASSOCIATION PRACTICAL GUIDE)

Keywords: non-vitamin K antagonist oral anticoagulants;  
direct oral anticoagulants; vitamin K antagonists, atrial fibrillation; cardioversion.

For citation: Popova L. V., Kondratieva T. B., Aksenova M. B., Khlevchuk T. V., Kanevskaya M. Z.

Recommendations on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation  
(Based on 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide). Kardiologiia. 2019;59(5):68–79.

### SUMMARY

Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) – direct oral anticoagulants – are getting the ever-broadening use in clinical practice. However, many problems related to optimal use of NOACs in specific clinical situations remain unresolved. European Heart Rhythm Association in April 2018 issued the renovated recommendations on the use of NOACs in patients with atrial fibrillation. The authors of recommendations presented some specific clinical variants for which they formulated practical advices based on the evidence obtained in randomized clinical trials. They also outlined the indications for use of NOACs, formulated practical start-program and scheme of subsequent follow-up management of patients taking NOACs. Recommendations contain information on pharmacokinetics of NOACs and their interactions with other drugs, consideration of feasibility of NOACs use in patients with chronic renal insufficiency or advanced liver disease. Many other practical problems are covered as well.

### Information about the corresponding author:

Popova Lyudmila V. – PhD. E-mail: mila\_foka@mail.ru

Прямые пероральные антикоагулянты (ППОАК) все более широко применяются в клинической практике. Они относятся к ингибиторам фактора Ха (апиксабан, эдоксабан, ривароксабан) и ингибитору фактора IIa – дабигатрану. ППОАК в сравнении с антагонистами витамина К (АВК) обладают лучшим соотношением эффективности и безопасности, не требуют лабораторного контроля свертывания крови при их использовании, имеют меньшее количество пищевых и лекарственных взаимодействий. Однако остается много нерешенных вопросов о том, как оптимально использовать ППОАК в конкретной клинической ситуации. Европейская ассоциация по изучению ритма сердца (European Heart Rhythm Association, EHRA) в апреле 2018 г. представила обновленные рекомендации по применению ППОАК у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Группа авторов рассмотрели ряд конкретных клинических сценариев, для которых были сформулированы практические советы на основе доказательств, полученных в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ); определены показания к применению ППОАК и практическая старт-программа и последующая схема ведения пациентов, принимающих ППОАК; рассматриваются фармакокинетика и лекарственное взаимодействие ППОАК, а также возможность применения ППОАК у пациентов с хронической почечной недостаточностью или прогрессирующим заболеванием печени и многие другие вопросы [1]. В данной статье мы коснемся того нового, что появилось в сравнении с предыдущими рекомендациями 2013, 2015 гг. [2, 3].

### Показания к применению ППОАК

Решение о назначении пероральных антикоагулянтов основывается на оценке наличия у пациента риска развития тромбоземболии (по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) и кро-

вотечения (по шкале HAS-BLED) [2, 3]. Выбор наиболее эффективного и безопасного ППОАК и определение дозы препарата, которая может быть различной в зависимости от клинической ситуации, учитывая критерии снижения дозы, может стать сложной задачей. Одним из факторов, определяющих такой выбор, является причина ФП (табл. 1). Большинству пациентов можно назначать ППОАК, и в рекомендациях подчеркивается приоритет ППОАК перед АВК у пациентов с ФП. Исключение составляют лица с умеренным или тяжелым митральным стенозом (обычно ревматического происхождения) и механическими протезами клапанов сердца; у этих лиц по-прежнему возможно применение только АВК [1–3]. Пациенты с биологическими протезами клапанов сердца не нуждаются в длительном (более 3 мес) приеме АВК, поэтому использование ППОАК для профилактики системной эмболии считается возможным вариантом терапии. Исключение составляют лица с ФП и биопротезами, у которых замена клапанов была вызвана ревматическим митральным стенозом, и АВК для них остаются предпочтительным вариантом лечения [1]. ППОАК теперь также могут использоваться и при ФП, вызванной гипертрофической кардиомиопатией (см. табл. 1) [1].

При выборе пероральных антикоагулянтов помимо причины развития ФП необходимо учитывать множество других факторов: наличие у пациента сопутствующей патологии, функцию почек и печени, лекарственные взаимодействия, доступность препаратов, фармакодинамику ППОАК.

### Наблюдение за пациентами, принимающими ППОАК

Правильная организация этого процесса является залогом успеха лечения и предотвращения развития

Таблица 1. Показания к применению ППОАК

Показания	Возможность применения
Механический протез клапана	Противопоказано
Средней степени тяжести или тяжелый митральный стеноз (обычно ревматического происхождения)	Противопоказано
Легкой или средней степени тяжести заболевания клапана (легкой или средней степени аортальный стеноз или наличие регургитации на аортальном клапане, дегенеративная митральная регургитация)	Возможно (включались в рандомизированные исследования по ППОАК)
Тяжелый аортальный стеноз	Данные ограничены
Биопротезы (через 3 мес после имплантации)	Противопоказаны при ревматической этиологии порока. Возможно при дегенеративной митральной регургитации, биопротезах в аортальной позиции
Реконструкция митрального клапана (через 3 мес после имплантации)	Возможно (в клинические исследования было включено небольшое число пациентов)
Чрескожная транслюминальная аортальная вальвулопластика или эндоваскулярная имплантация аортального клапана	Данные ограничены. Необходим прием двухкомпонентной или монотерапии антиагрегантами*
Гипертрофическая кардиомиопатия	Возможно (имеется небольшое количество данных)

\* – добавление к такой терапии пероральных антикоагулянтов увеличивает риск кровотечения; ППОАК – прямые пероральные антикоагулянты.

кровотечений. В рекомендациях EHRA представлен план обследования пациента, принимающего ППОАК (табл. 2) [1]. Помимо оценки приверженности пациента, сопутствующей терапии, рисков тромбозов и кровотечений выполняются определенные анализы, включая коагулограмму (см. табл. 2) [1]. Такие показатели, как возраст и масса тела пациентов, функция почек могут изменяться в течение времени и нуждаются в регулярном контроле.

Мониторинг при терапии ППОАК в повседневной практике не рекомендуется. Отсутствуют доказательства того, что измерение концентрации лекарственного средства и корректировка дозы на основе параметров коагулограммы уменьшают риск кровотечений или тромбоемболических осложнений.

Определение концентрации препаратов группы ППОАК в плазме крови может быть использовано только в определенных ситуациях: жизнеугрожающее кровотечение, выполнение неотложной операции, передозировка ППОАК [1]. Но это доступно только в высокоспециализированных лабораториях. Показатели коагулограммы, в частности, нормальное активированное частичное тромбопластиновое время в случае приема дабигатрана и нормальное протромбиновое время в случае приема ривароксабана (и в меньшей степени эдоксабана) позволяют исключать высокие уровни в плазме соответствующих лекарственных препаратов. Однако нормальные

показатели коагулограммы не исключают высокий уровень ППОАК в плазме, который наблюдаются при приеме в терапевтических дозах. Тем не менее показатели коагулограммы позволяют исключить или подтвердить другие причины кровотечения и могут помочь предотвратить развитие кровотечения или понять его причину [1].

Как и ранее, в данных рекомендациях подчеркивается, что обучение пациентов является наиважнейшим условием терапии [1].

### Взаимодействие ППОАК с лекарственными препаратами

Первоначально считалось, что ППОАК практически не обладают лекарственным взаимодействием, но оказалось, что это не так, и в новом руководстве EARN (2018) список препаратов, влияющих на эффективность ППОАК, представлен на нескольких страницах. Следует избегать сочетанного применения ППОАК и сильных индукторов гликопротеина Р (Р-гр) или СУР3А4 (таких, как фермицидин, карбамазепин, фенитоин, рифампицин и др.), или сильных ингибиторов СУР3А4 (кетоконазол, ритонавир), так как они влияют на концентрацию ППОАК в плазме [1]. Многие препараты, используемые для лечения пациентов с ФП, представляют собой ингибиторы Р-гр (например, верапамил, дронедазон, амиодарон, хинидин), что следует учитывать при их сочетанном

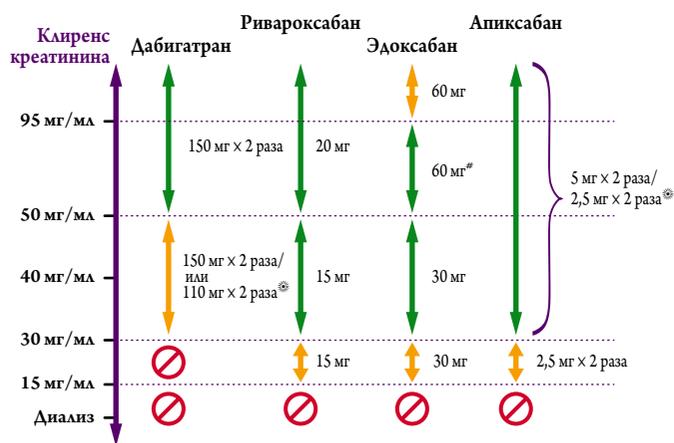
Таблица 2. План ведения пациента, принимающего ППОАК

Процедуры	Интервал	Комментарий
1. Оценка приверженности	Каждое посещение	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Попросить пациента принести карточку приема ППОАК и полный список применяемых лекарственных препаратов, отметить и оценить приверженность.</li> <li>• Напомнить о важности строгого графика приема препарата.</li> <li>• Сообщить о средствах помощи (приложения для смартфонов и т. д.)</li> </ul>
2. Оценка риска тромбоемболии	Каждое посещение	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Наличие инсульта, ТИА, поражения периферических артерий.</li> <li>• Оценка легочной циркуляции</li> </ul>
3. Оценка риска кровотечения	Каждый визит	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Риск кровотечения: возможны ли профилактические меры?</li> <li>• Есть ли необходимость пересмотра показаний к применению ПОАК, дозы или времени приема?</li> </ul>
4. Оценка побочных эффектов	Каждое посещение	Тщательно оценивать связь с приемом ППОАК, принять решение о продолжении или временном прекращении приема или изменить режим и тип ПОАК
5. Сопутствующая терапия	Каждое посещение	Оценка возможности лекарственного взаимодействия, даже при временном использовании
6. Лабораторные анализы (гемоглобин, показатели функции почек и печени)	Ежегодно	Всем пациентам, кроме тех, которые указаны ниже
	Через 6 мес	Возраст старше 75 лет (особенно при приеме дабигатрана) или ослабленные пациенты
	Индивидуально	При СКФ ниже 60 мл/мин: интервал определяется по формуле*
	При необходимости	Если имеется конкурентное заболевание, которое может повлиять на функцию почек или печени
7. Оценка и минимизация модифицируемых факторов риска кровотечения	Каждое посещение	Например: неконтролируемая гипертензия (систолическая >160 мм рт. ст.), предрасположенность к кровотечению (например, сопутствующий прием АСК, НПВП), лабильное МНО (при приеме АВК, чрезмерное употребление алкоголя)
8. Оценка оптимального дозирования ППОАК	Каждое посещение	Выбранная доза правильная или нет

ППОАК – прямые пероральные антикоагулянты; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ПОАК – пероральные антикоагулянты; АСК – ацетилсалициловая кислота; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; МНО – международное нормализованное отношение; АВК – антагонисты витамина К.

\* – СКФ: 10 мл/мин = месяцы, через которые следует осуществлять визиты. СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

**Рисунок 1. Использование ППОАК у пациентов со сниженной функцией почек [1].**



\* – 110 мг 2 раза в сутки у пациентов с высоким риском кровотечения; \* – другие критерии для снижения дозы эдоксабана: масса тела 60 кг или менее, сопутствующий прием ингибиторов P-гр; \* – если имеется 2 фактора и более: возраст старше 80 лет, масса тела менее 69 кг, креатинин = 133 мкмоль/л или более. Здесь и на рис. 2–4: ППОАК – прямые пероральные антикоагулянты.

применении с ППОАК [1]. Следует отметить, что только одно РКИ (ENGAGE AF) рекомендовало использовать терапию с определением критерия снижения дозы (снижение дозы эдоксабана) у пациентов, получавших верапамил, хинидин, дронедазон [4].

Сопутствующие схемы использования ингибиторов протонного насоса и H<sub>2</sub>-блокаторов приводят к небольшому снижению биодоступности дабигатрана, но без влияния на его клиническую эффективность [5].

### ППОАК и хроническая болезнь почек

Еще раз необходимо напомнить, что у пациентов, принимающих ППОАК, необходимо тщательно контролировать функцию почек (см. табл. 2). Это проводится с целью своевременного выявления изменений функции почек и выбора безопасной дозы ППОАК. Для подсчета

скорости клубочковой фильтрации (СКФ) пациента имеются всевозможные формулы. В большинстве исследований применялась формула Кокрофта–Голта [1].

Прямые пероральные антикоагулянты частично аккумулируются почками. В наибольшей степени это характерно для дабигатрана, поэтому доза ППОАК должна корректироваться в зависимости от СКФ, а при СКФ менее 30 мл/мин дабигатран применять противопоказано. Все остальные ППОАК (ривароксабан, аписабан и эдоксабан) противопоказаны при СКФ менее 15 мл/мин (рис. 1) [1–3].

Эффективность и безопасность ППОАК у пациентов с конечной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе, неясны и требуют дальнейших исследований. В настоящее время в США (но не в Европе) Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) одобрило применение аписабана в дозе 5 мг 2 раза в сутки у находящихся в стабильном состоянии больных с хронической болезнью почек, получающих лечение гемодиализом [1]. Решение о выборе ППОАК в такой клинической ситуации остается строго индивидуальным и требует междисциплинарного подхода, учитывающего международные рекомендации и пожелания пациентов [6].

Данных об использовании ППОАК у лиц с ФП после трансплантации почек нет. Если таким пациентам необходимы ППОАК, режим дозирования следует выбирать в соответствии с функцией почек. Необходимо соблюдать осторожность в отношении возможных взаимодействий между лекарственными средствами (ППОАК и иммуносупрессивная терапия) [1].

### ППОАК и заболевания печени

Использование ППОАК у пациентов с прогрессирующим заболеванием печени и коагулопатией (табл. 3) является сложной задачей и создает трудности при выборе подходящей дозы ППОАК [7]. В рекомендациях ЕНРА (2018) определены противопоказания

**Таблица 3. Классификация Чайлда–Пью и использование ППОАК при печеночной недостаточности**

Параметр	1 балл	2 балла	3 балла	
Энцефалопатия	Нет	1–2-й степени	3–4-й степени	
Билирубин, мкмоль/л	Менее 34	34–51	Более 50	
Альбумин, г/л	Более 35	28–35	Менее 28	
МНО	Менее 1,7	1,71–2,3	Более 2,3	
Асцит	Нет	Мягкий, легко поддается лечению	Напряженный (резистентный к диуретикам)	
<b>Категории</b>	<b>Дабигатран</b>	<b>Аписабан</b>	<b>Эдоксабан</b>	<b>Ривароксабан</b>
A (5–6 баллов)	Доза не снижается	Доза не снижается	Доза не снижается	Доза не снижается
B (7–9 баллов)	Использовать с осторожностью	Использовать с осторожностью	Использовать с осторожностью	Не использовать
C (10–15 баллов)	Не использовать	Не использовать	Не использовать	Не использовать

ППОАК – прямые пероральные антикоагулянты; МНО – международное нормализованное отношение.

Зеленый цвет – возможно применение, желтый цвет – использовать с осторожностью, красный цвет – назначение противопоказано.

для применения ППОАК, что определяется согласно классификации Чайлда–Пью (см. табл. 3) [1]. Все четыре ППОАК противопоказаны лицам с болезнями печени, связанными с коагулопатией и клинически значимым риском кровотечения – класс С (см. табл. 3) [1]. Ривароксабан также не должен быть использован при циррозе печени класса В [1, 8]. Дабигатран, аписабан и эдоксабан могут применяться у таких пациентов с осторожностью (см. табл. 3) [1, 9]. Гепатотоксичность не была отмечена ни в одном из исследований у всех четырех ППОАК [10].

### ППОАК и тактика лечения кровотечений

Исследования III фазы, посвященные ППОАК, показали, что данные препараты вызывают меньше внутривенных и опасных для жизни кровотечений, чем варфарин [1]. В случае, если кровотечение развилось, то исход его более благоприятен, чем при приеме АВК [1]. Несмотря на это, по мере того как будет увеличиваться число пациентов, получающих ППОАК, абсолютное количество кровотечений, связанных с приемом этих лекарственных средств, будет расти.

Стратегии лечения кровотечения у пациентов, получающих ППОАК, подробно обсуждались в предыдущих руководствах (2013 и 2015 гг.) и основаны на точном анализе клинической ситуации [1–3]:

- Тип кровотечения: минимальное; большое, но не угрожающее жизни; угрожающее жизни.
- Пациент и его лечение: точное время последнего приема ППОАК, соблюдение предписанного дозирования, были ли травмы или другие факторы, влияющие на гемостаз, сопутствующая терапия.

В зависимости от клинического варианта при кровотечении возможны следующие стратегии, в которых появляются антидоты (табл. 4) [1]:

- Выжидательная тактика – ожидание снижения активности антикоагулянта, т. е. спонтанное удаление лекарственного средства. Этому способствует стимуляция диуреза.
- Применение антидотов: для дабигатрана специфическим антидотом является идаруцизумаб (праксбайнд) – моноклональное антитело, которое связывает дабигатран [11]; для ингибиторов фактора Ха – андексанет альфа, рекомбинантный аналог фактора Ха [12].
- Неспецифическая поддержка гемостаза с использованием концентратов факторов свертывания (концентратов протромбинового комплекса). Использование свежзамороженной плазмы не считается правильной тактикой лечения из-за высокой концентрации в плазме ППОАК, который будет ингибировать недавно введенные факторы свертывания. Поэтому для подавления активности ППОАК необходимо будет введение плазмы в больших объемах [13].

Таблица 4. Лечение кровотечений, возникающих на фоне приема ППОАК.

Кровотечение	Прямые ингибиторы (дабигатран)	Ингибиторы Ха фактора
Не угрожающее жизни	Спросите о последнем приеме препарата и режиме дозирования Местные гемостатические меры Введение жидкости и адекватный диурез Переливание эритроцитарной массы, если это необходимо Переливание тромбоцитарной массы (при тромбоцитопении $<60 \times 10^9 / \text{л}$ или тромбоцитопатии) Свежзамороженная плазма (не является обязательным компонентом лечения) Возможно; транексамовая кислота Десмопрессин (при коагулопатии или тромбоцитопатии)	Нормализация через 12–24 ч
	<b>Оцените сроки нормализации уровней ППОАК в плазме:</b> • Нормальная функция почек: через 12–24 ч • СКФ 50–80 мл/мин – через 24–36 ч • СКФ 30–50 мл/мин – через 36–48 ч • СКФ $<30$ мл/мин: больше 48 ч • Поддержание диуреза • Идаруцизумаб	
Угрожающее жизни	Все перечисленное выше, идаруцизумаб 5 г внутривенно (2 последовательные инфузии по 2,5 г длительностью не более 10 мин)	Все перечисленное выше • Андексанет – сначала болюсное введение, далее инфузия в течение 2 ч: – ривароксабан (последний прием $>7$ ч назад) или аписабан – 400 мг болюсно, далее инфузия 480 мг (4 мг/мин) – ривароксабан (последний прием $<7$ ч или время неизвестно) или эдоксабан: 800 мг болюсно, инфузия 960 мг (8 мг/мин)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Концентрат протромбинового комплекса 50 ед/кг (с дополнительным введением 25 ед/кг, если это необходимо)</li> <li>• Активированный концентрат протромбинового комплекса (50 ед/кг; максимально 200 ед/кг/сут)</li> </ul>	

ППОАК – прямые пероральные антикоагулянты, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Гемодиализ может быть использован при лечении кровотечений, вызванных дабигатраном, в случаях, если применение идаруцизумаба невозможно из-за тяжелой почечной недостаточности [14]. В то же время диализ не может быть использован в случаях, когда причиной кровотечения послужил любой препарат группы ингибиторов фактора Ха, что связано с высокой степенью связывания данных лекарственных средств с белками плазмы [15].

В большинстве случаев при незначительных кровотечениях прием антикоагулянтов может быть возобновлен после пропуска одной дозы [1]. Во всех других случаях, особенно при опасных для жизни кровотечениях, требуется тщательная переоценка рисков и преимуществ антикоагулянтов. В большинстве случаев кровотечения бывают вторичными (например, кровотечение после травмы) или имеют обратимые причины. В таких случаях прием ППОАК может быть возобновлен после устранения причины кровотечения [1].

При желудочно-кишечном кровотечении возобновить прием ППОАК необходимо как можно раньше – через 5–7 дней.

В случае невозможности определить и ликвидировать причину опасного для жизни желудочно-кишечного кровотечения авторами предлагается установка окклюдера в левое предсердие (ЛП), которая служит альтернативой длительного приема ППОАК, хотя доказательства преимуществ такого лечения, полученных из рандомизированных клинических исследований, пока нет [1].

### ППОАК и оперативные / инвазивные вмешательства

Около 25% пациентов, которые принимают ППОАК, требуют временного прекращения их приема из-за запланированного оперативного вмешательства [16]. Предоперационная отмена ППОАК и возобновление приема при плановом хирургическом вмешательстве зависят

от риска кровотечения, характерного для данного инвазивного вмешательства, и особенностей пациента – возраст, анамнез кровотечений, сопутствующая терапия, функция почек (табл. 5) [1]. Использование тактики «мост» с применением гепаринов не рекомендуется у пациентов, получающих ППОАК, поскольку снижение степени гипokoагуляции предсказуемо [17]. Восстановить прием ППОАК после оперативного пособия возможно при условии полного гемостаза, обычно это можно сделать через 6–8 ч после окончания вмешательства (рис. 2) [1].

Многие инвазивные процедуры, например, стоматологические вмешательства, такие, как удаление 1–3 зубов, вскрытие абсцесса, установка имплантата, а также хирургическое вмешательство по поводу катаракты, глаукомы, вскрытие абсцесса, выполнение эндоскопии без биопсии и т. п., имеют относительно низкий риск кровотечения и не требуют прекращения применения антикоагулянтов (табл. 6) [1].

Ведение пациентов, требующих срочного хирургического вмешательства, будет зависеть от сложности и срочности операции (рис. 3) [18]. В любом случае прием ППОАК следует немедленно прекратить. При проведении неотложных хирургических вмешательств следует иметь в доступности идаруцизумаб (если пациент принимал дабигатран), особенно при процедурах, связанных с умеренным или высоким геморрагическим риском [11]. Если антидоты недоступны, возможно использовать концентраты протромбинового комплекса, несмотря на отсутствие доказательств их эффективности и безопасности [11]. Срочные операции (потенциально опасные для жизни состояния, фиксация переломов и др.) следует отложить, если это возможно, по крайней мере на 12 ч, а в идеале – на 24 ч после приема последней дозы ППОАК. Кроме того, необходимо оценить показатели коагулограммы для определения необходимости применения концентратов протромбинового комплекса [19].

Таблица 5. Сроки последнего приема ППОАК перед началом инвазивного вмешательства

СКФ, мл/мин	Дабигатран		Апиксабан, ривароксабан, эдоксабан	
	Не имеет значения риск кровотечения и/или возможность адекватного местного гемостаза, учитывается время после последнего приема ППОАК (через 12 или 24 ч)			
	низкий риск*	высокий риск*	низкий риск*	высокий риск*
≥80	≥24 ч	≥48 ч	≥24 ч	≥48 ч
50–79	≥36 ч	≥72 ч	≥24 ч	≥48 ч
30–49	≥48 ч	≥96 ч	≥24 ч	≥48 ч
15–29	Нет показаний	Нет показаний	≥36 ч	≥48 ч
<15	Нет официальных показаний			

Система «мост» с использованием гепаринов не требуется

Продолжить прием полной дозы ППОАК через 24 ч и более после вмешательства при низком риске кровотечений и 48–72 ч после вмешательства при высоком риске.

\* – низкий риск: низкая частота кровотечения и/или незначительные медицинские вмешательства для остановки кровотечения; высокий риск: высокая частота кровотечения и/или медицинские вмешательства для остановки кровотечения.

ППОАК – прямые пероральные антикоагулянты, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Рисунок 2. Периоперационное применение ППОАК.

		День -4	День -3	День -2	День -1	Не шунтирование		День операции	День+1	День+2		
Низкий риск	Даби					Не шунтирование	★	Рестарт через 6 ч и более				
	Апик								★			
	Эдо/Рива <sup>1</sup>								★			
	Эдо/Рива <sup>2</sup>								★			
Средний риск	Даби					Не шунтирование	★	Рестарт через 6 ч и более				
	Апик								★			
	Эдо/Рива <sup>1</sup>								★			
	Эдо/Рива <sup>2</sup>								★			
Высокий риск	Даби			Не шунтирование (Гепарин/НМГ) Измерение уровня ППОАК в плазме (в отдельных случаях)		Не шунтирование	★	Возможна послеоперационная тромбопрофилактика согласно клиническим рекомендациям.	Рестарт через 6 ч и более			
	Апик									★		
	Эдо/Рива <sup>1</sup>									★		
	Эдо/Рива <sup>2</sup>									★		

\* – операция; Даби – дабигатран; Апик – апиксабан; Рива – ривароксабан; Эдо – эдоксабан.  
<sup>1</sup> – прием ППОАК утром; <sup>2</sup> – прием ППОАК вечером.

Рисунок 3. Прием ППОАК в случаях экстренного хирургического вмешательства.



Таблица 6. ФП и злокачественные новообразования.

**Междисциплинарная командная работа**

**Оценить индивидуальный профиль риска для пациентов**

- Факторы риска, связанные с ФП (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, риск кровотечения)
- Факторы риска, связанные с раком (тип, метастазы в печени, коагулопатия, функция почек, печени)
- Факторы риска, связанные с лечением (тромбоцитопения, хирургия, облучение, центральный катетер)

**Выберите антикоагулянт.**

- Стандартная терапия: АВК/НМГ
- ППОАК: имеющиеся данные скудны, но обнадеживают.
- Учитывайте предпочтение пациента

**Защита пациента**

- Защита желудка (блокаторы протонного насоса или H<sub>2</sub>-рецепторов)
- Остерегайтесь взаимодействия лекарственных средств
- Прерывание дозы/ прерывание лечения (если тромбоциты <50 тыс., почечная дисфункция, кровотечение)

ФП – фибрилляция предсердий, АВК – антагонисты К, НМГ – низкомолекулярные гепарины.

Катетерная абляция ЛП представляет собой вмешательство с риском кровотечения [20], тем не менее в последних международных консенсусах и рекомендациях предлагается выполнять абляцию ЛП без отмены АВК (международное нормализованное отношение – МНО 2–2,5) [20], поскольку такая стратегия связана с меньшим риском тромбоэмболии и кровотечения [21]. Исследования RE-CIRCUIT 289, VENTURE AF продемонстрировали, что дабигатран и ривароксабан также не следует отменять при выполнении данного вмешательства [22].

Выбор тактики – назначить ли последнюю дозу ППОАК незадолго до процедуры или прекратить прием на короткий период (последняя доза ППОАК за день до процедуры) зависит от ряда факторов, включая функцию почек пациента, риск тромбоэмболии, определенный по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, опыт врача и др. [20, 21]. Разумно принимать последнюю дозу ППОАК за 12 ч до вмешательства [1], особенно если приверженность пациента в течение недели до операции неизвестна, а наличие тромба в ЛП исключено до абляции. Аналогичный подход обоснован, если последняя доза ППОАК принята за ≥36 ч до вмешательства, так как у пациента не было адекватной гипокоагуляции в течение длительного периода времени [1]. Прием ППОАК может быть возобновлен через 3–5 ч после достижения адекватного гемостаза и при исключении вероятности пункции перикарда [23].

**ППОАК и ишемическая болезнь сердца (ИБС)**

Сочетание ФП и ишемической болезни сердца (ИБС), особенно при остром коронарном синдроме (ОКС), является сложной клинической ситуацией, требующей назначения и антикоагулянтной, и антитромбоцитарной терапии. Комбинация противотромботических средств (двух- или трехкомпонентная противотромботическая терапия) неизбежно приводит к значительному увеличению риска кровотечения, поэтому решение вопроса о ее применении должно основываться на тщательной оценке рисков в каждой клинической ситуации, а период

использования такой комбинации должен быть как можно короче [24, 25]. Современные представления о такой терапии заключаются в том, что двухкомпонентная антиагрегантная терапия (ДАТТ) необходима для предотвращения тромбоза стента, но недостаточна для профилактики инсульта при ФП. Напротив, ППОАК необходимы для профилактики инсульта, но не подходят для предотвращения ишемии миокарда [26]. Первоначальная комбинация антиагрегантов и ППОАК, а также последующее длительное лечение АСК или ингибитором P2Y<sub>12</sub>, должны быть индивидуализированными и быть основаны на оценке риска ишемии и кровотечения [1].

Сочетанное назначение ППОАК (ривароксабан 15 мг, дабигатран 110/150 мг 2 раза в сутки) и ингибиторов P2Y<sub>12</sub> (главным образом клопидогрела) с точки зрения риска кровотечения является более безопасной терапией, чем трехкомпонентная (АВК, клопидогрел и низкие дозы АСК) [1]. Еще одной безопасной комбинацией является сочетание ривароксабана в меньшей дозе (2,5 мг 2 раза в сутки) в сочетании с АСК и клопидогрелом [1].

Короткие схемы ДАТТ (т.е. 1 мес после планового стентирования или 6 мес после ОКС) с применением современного стента с лекарственным покрытием являются безопасными и эффективными у пациентов из группы высокого риска кровотечения и/или находящихся в пожилом возрасте [1, 24–26].

Применение двухкомпонентной противотромботической терапии (дабигатран 110 мг, ривароксабан 15 мг, 10 мг при почечной недостаточности + антиагрегант) представляется хорошей альтернативой для пациентов с высоким риском кровотечения при условии, что данные ППОАК были назначены с учетом возраста и других факторов (СКФ, лекарственные взаимодействия и др.) [1].

Прием АВК не следует прекращать как во время планового, так и экстренного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), но лечение ППОАК нужно временно приостановить при плановом ЧКВ и при ОКС без подъема сегмента ST [1]. Временное прекращение действия

ППОАК позволяет безопасно начать антитромбоцитарную терапию [1]. Терапия ППОАК продолжается у пациентов с ОКС, леченных консервативно.

Двойная противотромботическая терапия (антиагрегант + ППОАК) должна продолжаться в течение 12 мес после ОКС и/или стентирования, далее препарат, влияющий на функцию тромбоцитов, отменяется [24–26].

У небольшого числа пациентов с ОКС и ФП, низким риском развития инсульта (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 0–1 у мужчин или 1–2 у женщин) и повышенным риском кровотечения должна проводиться только ДАТТ [1, 27].

Европейская ассоциация по изучению ритма сердца (2018) и Европейское общество кардиологов (2017) выступают за использование клопидогрела (не прасугрела или тикагрелора) с ППОАК сразу после ЧКВ и проведения стентирования стентами с лекарственным покрытием последнего поколения у больных с высоким риском кровотечения, а не трехкомпонентной терапии [24, 25]. Для минимизации риска кровотечения при назначении трехкомпонентной терапии применять не более 100 мг АСК в день, использовать, если возможно, самую низкую дозу ППОАК, одобренных для ФП (ривароксабан 15 мг

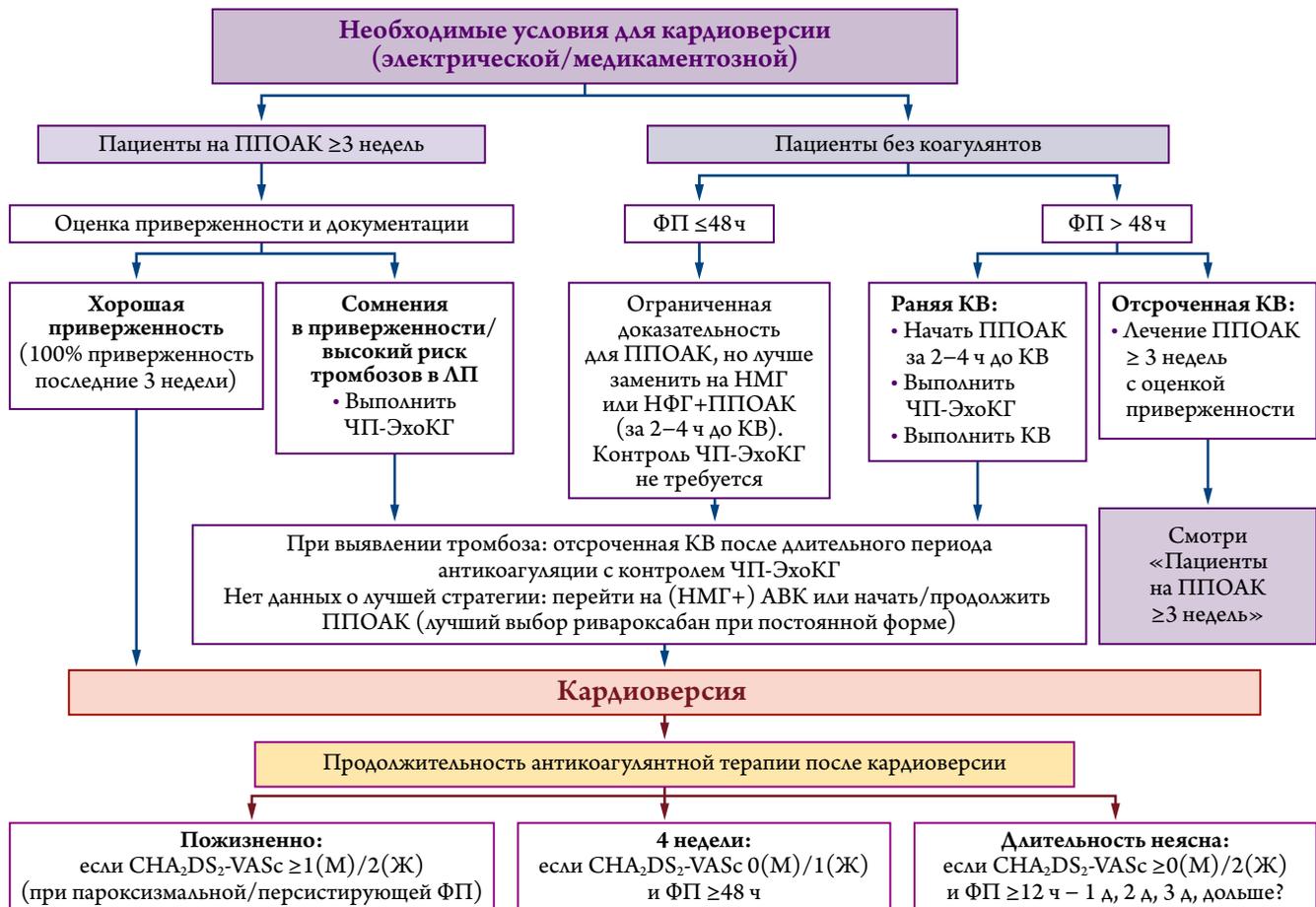
в день, апиксабан 2,5 мг 2 раза в день), назначать ингибиторы протонного насоса [24, 25].

Продолжительность лечения от момента выписки до 1 года после ОКС/чрескожного коронарного вмешательства должна быть строго индивидуальна на основе оценки риска развития ишемии миокарда (шкала GRACE), кардиоэмболического инсульта или инфаркта (шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) и кровотечения [24–26]. Переход на монотерапию ППОАК на более ранней стадии (через 6 мес) является альтернативой для лиц с низким риском рецидива ишемии и высоким риском кровотечения [1].

### ППОАК и кардиоверсия

Тактика противотромботической терапии во время проведения кардиоверсии остается прежней [2, 3]. Всем пациентам с ФП продолжительностью ≥48 ч (или неизвестной давности) необходимо принимать ППОАК, по крайней мере, в течение 3 нед до кардиоверсии. В качестве альтернативы терапии антикоагулянтами возможно выполнить чреспищеводную эхокардиографию (ЧП-ЭхоКГ) для исключения наличия тромбов в ушке ЛП [2, 3]. После кардиоверсии прием ППОАК является

Рисунок 4. Показания к кардиоверсии и терапия ППОАК



КВ – кардиоверсия; ЛП – левое предсердие; ФП – фибрилляция предсердий; НФГ – нефракционированный гепарин; ЧП-ЭхоКГ – чреспищеводная эхокардиография.

обязательным в течение еще 4 нед, независимо от оценок по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [2, 3]. Для такой клинической ситуации предложена новая тактика ведения, которая заключается в приеме одной дозы ППОАК, как минимум за 4 ч до кардиоверсии или нагрузочной дозы апиксабана (10 мг за ≥2 ч) при условии, что при ЧП-ЭхоКГ было исключено наличие тромба в ушке ЛП [1].

При продолжительности ФП менее 48 ч возможны следующие варианты: кардиоверсия у пациента, который находится на постоянном приеме ППОАК, и кардиоверсия у пациента с впервые диагностированной ФП, т. е. еще не принимающего ППОАК (рис. 4). Новым считается то, что кардиоверсия без ЧП-ЭхоКГ представляется разумной и безопасной стратегией при регулярном и непрерывном применении не только АВК, но и ППОАК, в случае, если адекватная терапия продолжалась минимум 3 нед до данной процедуры [1, 26]. Если врач сомневается в приверженности к терапии ППОАК, то перед кардиоверсией необходимо выполнить ЧП-ЭхоКГ.

В новом руководстве также указано, что возможно использование разовой дозы ППОАК за 2–4 ч до проведения кардиоверсии у пациентов с ФП продолжительностью менее 48 ч, не принимающих ППОАК [1]. При этом разрешено не проводить ЧП-ЭхоКГ [1].

У пациентов с высоким риском развития инсульта (риск по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥4 баллов) или при сомнениях в отношении сроков возникновения ФП возможны обе стратегии: с проведением ЧП-ЭхоКГ до кардиоверсии или без нее в случае приема ППОАК не менее 3 нед до данной процедуры [1].

Продолжительность антикоагулянтной терапии после кардиоверсии зависит от оценки риска по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Мужчины и женщины с риском по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥2 баллов и ≥3 баллов соответственно нуждаются в длительной терапии ППОАК, не зависящей от «успеха» кардиоверсии [24].

Пациенты, у которых при ЧП-ЭхоКГ выявлен тромб в ушке ЛП, не должны подвергаться кардиоверсии. Ранее стандартная терапия данной патологии заключалась в применении АВК (или гепарина) с тщательным наблюдением и мониторингом МНО до лизиса тромба [2, 3]. Новое руководство позволяет использовать ППОАК при тромбах в ушке ЛП (лучшие результаты имеются для ривароксабана и апиксабана), особенно у пациентов, которые плохо переносят АВК, или у которых невозможен адекватный контроль МНО.

### **ППОАК и пожилой возраст**

Предупреждение инсульта у пациентов старшего возраста является важным фактором, поскольку у них риск развития инсульта резко возрастает [27]. Однако ППОАК по-прежнему недостаточно активно назначаются в старших

возрастных группах. Тем не менее возраст старше 75 лет не является противопоказанием к назначению ППОАК [1]. Для этой категории пациентов при выборе ППОАК необходимо учитывать определенные коморбидные состояния (особенно функцию почек) [1].

*Дряхлость* («хрупкость») и *падения* – состояния, которые характерны для пожилых людей и должны обязательно учитываться при решении вопроса о назначении ППОАК, но такая особенность пожилых людей не должна рассматриваться как противопоказание к назначению ППОАК [1]. Пациенты, подверженные падениям, должны пройти всестороннее обследование для выявления причин и возможной коррекции этой проблемы (программы упражнений, и т. д.) [28].

*Деменция* – распространенное состояние в старших возрастных группах. Значительное снижение интеллекта не может быть признано противопоказанием к антикоагулянтной терапии. Однократный прием таблеток, использование боксов с еженедельной маркировкой, напоминание на упаковках помогут в обеспечении должной приверженности у таких лиц [1].

### **ППОАК и масса тела пациента**

*Ожирение* влияет на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных веществ. Ведение пациентов с индексом массы тела (ИМТ) ≥40 кг/м<sup>2</sup> (масса тела >120 кг) рекомендовано Международным обществом по тромбозу и гемостазу (ISTH) [29]. Данным пациентам не следует назначать ППОАК, можно использовать только АВК. При ИМТ 25–39,9 кг/м<sup>2</sup> возможно применение дабигатрана, апиксабана и эдоксабана [1].

*Низкая масса тела* пациента может усилить действие ППОАК и соответственно увеличивает риск кровотечения [29]. Антикоагулянтная терапия у подобных лиц требует особой осторожности. При массе тела менее 60 кг (ИМТ <18 кг/м<sup>2</sup>) ППОАК могут применяться в более низких дозах (апиксабан 2,5 мг 2 раза в сутки, если возраст >80 лет и/или креатинин >97,2 мкмоль/л, эдоксабан) [1].

Пациенты с дефицитом массы тела (<50 кг) не включались в крупные исследования. Таким образом, данные об эффективности и безопасности ППОАК у лиц, которым были снижены дозы в зависимости от массы тела (апиксабан и эдоксабан), ограничены [1].

Использование всех ППОАК требует осторожности у женщин детородного возраста, так как прием этих препаратов может вызвать маточное кровотечение (9–14% в этой популяции) [1]. Тем не менее репродуктивный возраст женщины не является противопоказанием к назначению ППОАК [1]. Все случаи кровотечения на фоне ППОАК требуют обязательного гинекологического обследования, оценки возможности применения

гормональной терапии или хирургического лечения [1]. Кроме того, до момента приема оральных антикоагулянтов необходимо исключить беременность и принимать все меры для ее предотвращения на весь период лечения.

Прием противотромботических препаратов сопровождается повышенным риском для пациентов, страдающих эпилепсией, из-за возможности получить травму во время приступа. Учитывая это, а также то, что взаимодействия между ППОАК и противосудорожными препаратами не до конца изучены, прием данных препаратов больным с эпилепсией не может быть разрешен.

## ППОАК и пациенты с онкологическими заболеваниями

У онкологических пациентов, у которых развиваются ФП, АВК или НМГ традиционно предпочтительнее, чем ППОАК, что основано на большем клиническом

опыте и возможности более тщательного мониторинга и доступности антидотов [1].

Терапия ППОАК у таких лиц возможна, но она требует специального междисциплинарного подхода (табл. 6) [1, 30]. В случаях предстоящей лучевой или химиотерапии необходимо оценить временное снижение дозы или прекращение терапии ППОАК [1].

Мы надеемся, что с помощью этого руководства будет улучшена повседневная практика применения ППОАК. Конечно, не на все вопросы пока получены четкие ответы, есть еще темы для изучения, но с каждым годом мы получаем новую информацию, целью которой служит улучшение помощи нашим пациентам и результатов их лечения.

*Поддерживается «Проектом повышения конкурентности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров».*

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Destege L et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2018;39(16):1330–93. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136
2. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace: European Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Electrophysiology: Journal of the Working Groups on Cardiac Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Cellular Electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2013;15(5):625–51. DOI: 10.1093/europace/eut083
3. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener H-C, Hacke W et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17(10):1467–507. DOI: 10.1093/europace/euv309
4. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2013;369(22):2093–104. DOI: 10.1056/NEJMoa1310907
5. Stangier J, Stähle H, Rathgen K, Fuhr R. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Direct Oral Thrombin Inhibitor Dabigatran in Healthy Elderly Subjects: Clinical Pharmacokinetics. 2008;47(1):47–59. DOI: 10.2165/00003088-200847010-00005
6. Reinecke H, Engelbertz C, Schäbitz W-R. Preventing Stroke in Patients With Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation: Benefit and Risks of Old and New Oral Anticoagulants. *Stroke*. 2013;44(10):2935–41. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001701
7. Efirid LM, Mishkin DS, Berlowitz DR, Ash AS, Hylek EM, Ozonoff A et al. Stratifying the Risks of Oral Anticoagulation in Patients With Liver Disease. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2014;7(3):461–7. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000817
8. Kubitzka D, Roth A, Becka M, Alatrach A, Halabi A, Hinrichsen H et al. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor: Rivaroxaban pharmacokinetics and pharmacodynamics in hepatic impairment. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2013;76(1):89–98. DOI: 10.1111/bcp.12054
9. Hum J, Shatzel JJ, Jou JH, Deloughery TG. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants vs traditional anticoagulants in cirrhosis. *European Journal of Haematology*. 2017;98(4):393–7. DOI: 10.1111/ejh.12844
10. Caldeira D, Barra M, Santos AT, de Abreu D, Pinto FJ, Ferreira JJ et al. Risk of drug-induced liver injury with the new oral anticoagulants: systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2014;100(7):550–6. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-305288
11. Pollack CV, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal – Full Cohort Analysis. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(5):431–41. DOI: 10.1056/NEJMoa1707278
12. Ansell JE, Bakhrū SH, Laulicht BE, Steiner SS, Grosso M, Brown K et al. Use of PER977 to Reverse the Anticoagulant Effect of Edoxaban. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(22):2141–2. DOI: 10.1056/NEJMc1411800
13. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, Dobesh PP, Doherty JU, Eikelboom JW et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(24):3042–67. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.1085
14. Getta B, Muller N, Motum P, Hsu D, Zebeljan D, Rosenfeld D. Intermittent haemodialysis and continuous veno-venous dialysis are effective in mitigating major bleeding due to dabigatran. *British Journal of Haematology*. 2015;169(4):603–4. DOI: 10.1111/bjh.13236
15. Wang X, Tirucherai G, Marbury TC, Wang J, Chang M, Zhang D et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2016;56(5):628–36. DOI: 10.1002/jcph.628
16. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, Wallentin L, Oldgren J, Yang S et al. Periprocedural Bleeding and Thromboembolic Events With Dabigatran Compared With Warfarin: Results From the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Randomized Trial. *Circulation*. 2012;126(3):343–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.090464
17. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Forster K, Ebertz F, Kohler C, Werth S et al. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *European Heart Journal*. 2014;35(28):1888–96. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy557
18. National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death. Classification of Intervention. [Интернет] Available at: <https://www.ncepod.org.uk/classification.html>
19. Albaladejo P, Bonhomme F, Blais N, Collet J-P, Faraoni D, Fontana P et al. Management of direct oral anticoagulants in patients undergoing

- ing elective surgeries and invasive procedures: Updated guidelines from the French Working Group on Perioperative Hemostasis (GIHP) – September 2015. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*. 2017;36(1):73–6. DOI: 10.1016/j.accpm.2016.09.002
20. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim Y-H, Saad EB, Aguinaga L et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: executive summary. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2017;50(1):1–55. DOI: 10.1007/s10840-017-0277-z
  21. Di Biase L, Burkhardt JD, Santangeli P, Mohanty P, Sanchez JE, Horton R et al. Periprocedural Stroke and Bleeding Complications in Patients Undergoing Catheter Ablation of Atrial Fibrillation With Different Anticoagulation Management: Results From the Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients Undergoing Catheter Ablation (COMPARE) Randomized Trial. *Circulation*. 2014;129(25):2638–44. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006426
  22. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, Naccarelli GV, Xiang J, Wilber DJ et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2015;36(28):1805–11. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv177
  23. Sticherling C, Marin F, Birnie D, Boriani G, Calkins H, Dan G-A et al. Antithrombotic management in patients undergoing electrophysiological procedures: a European Heart Rhythm Association (EHRA) position document endorsed by the ESC Working Group Thrombosis, Heart Rhythm Society (HRS), and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *EP Europace*. 2015;17(8):1197–214. DOI: 10.1093/europace/euv190
  24. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2018;39(3):213–60. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx419
  25. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018;39(2):119–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
  26. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2893–962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
  27. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983–8. PMID: 1866765
  28. Tricco AC, Thomas SM, Veroniki AA, Hamid JS, Cogo E, Striffler L et al. Comparisons of Interventions for Preventing Falls in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2017;318(17):1687. DOI: 10.1001/jama.2017.15006
  29. Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, Huisman MV, Sandset PM, Moll S. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2016;14(6):1308–13. DOI: 10.1111/jth.13323
  30. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016;37(36):2768–801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211

Поступила 17.10.18 (Received 17.10.18)

Рычков А. Ю., Хорькова Н. Ю.

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

## АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, пероральные антикоагулянты.

Ссылка для цитирования: Рычков А. Ю., Хорькова Н. Ю. Анти тромботическая терапия при фибрилляции предсердий и хронической ишемической болезни сердца. Кардиология. 2019;59(5):80–86.

### РЕЗЮМЕ

Обзор посвящен применению анти тромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и хронической ишемической болезнью сердца (ИБС). Обсуждаются данные международных регистров, мета-анализов, оценивающих возможность использования пероральных антикоагулянтов (ПОАК) для вторичной профилактики ИБС. Представлены результаты рандомизированных и наблюдательных клинических исследований, свидетельствующих о преимуществах назначения монотерапии ПОАК при сочетании ФП и хронической ИБС. Представлена современная доказательная база преимуществ двухкомпонентной анти тромботической терапии с применением прямых ПОАК при проведении чрескожных коронарных вмешательств.

Rychkov A. Yu., Khorkova N. Yu.

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

## ANTITHROMBOTIC THERAPY IN ATRIAL FIBRILLATION AND CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE

Keywords: atrial fibrillation; ischemic heart disease; oral anticoagulants.

For citation: Rychkov A. Yu., Khorkova N. Yu. Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation and Chronic Ischemic Heart Disease. Kardiologiya. 2019;59(5):80–86.

### SUMMARY

The review is devoted to the use of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation (AF) and chronic ischemic heart disease (IHD). We discuss data of international registries, meta-analyses assessing possibilities of the use of oral anticoagulants for secondary prevention of IHD. We present here results of randomized and observational clinical studies demonstrating advantages of prescription of monotherapy with oral anticoagulants (OAC) in combination of AF and chronic IHD. Modern evidence base of advantages of dual antithrombotic therapy with the use of direct OAC following percutaneous coronary intervention is also presented.

### Information about the corresponding author:

Khorkova Natalia Yu. – MD, scientific researcher. E-mail: nhorkova@bk.ru

Фибрилляция предсердий (ФП) и хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС) – тесно взаимосвязанные патологические состояния сердечно-сосудистой системы. С одной стороны, ФП может быть осложнением ИБС, с другой, – аритмия может возникать и из-за других патофизиологических причин. Пожилой возраст пациента, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение способствуют развитию и коронарного атеросклероза, и поражения миокарда предсердий с нарушением его электрофизиологических свойств [1]. В результате ФП и ИБС часто наблюдаются одновременно. По данным регистра CLARIFY, аритмия была выявлена у 6,7% пациентов с ИБС [2], в регистре REACH – у 10,3% [3].

В свою очередь, хроническая ИБС часто диагностируется у больных с ФП, в регистре GARFIELD-AF – у 19,4% пациентов, в регистрах ORBIT-AF I – у 36% и ORBIT-AF II – у 26,6% [4]. Перенесенный ранее инфаркт миокарда (ИМ) был у 3005 (17%) из 18113 больных в исследовании RE-LY [5], у 2468 (17%) из 14264 в исследовании ROCKET AF [6] и у 2585 (14%) из 18201 в исследовании ARISTOTLE [7]. У пациентов, наблюдавшихся с ФП в клинике Тюменского кардиологического научного центра в течение 2014 г., постинфарктный кардиосклероз был диагностирован в 24,4% случаев [8].

Назначение препаратов, подавляющих агрегацию тромбоцитов, входит в обязательный комплекс вторич-

ной профилактики ИБС (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) для ацетилсалициловой кислоты (АСК) и В – для клопидогрела [9]. Однако для профилактики тромбоэмболических осложнений ФП их эффективность, даже при комбинированном назначении, признается недостаточной, и большинство пациентов нуждаются в приеме пероральных антикоагулянтов (ПОАК): антагонистов витамина К (АВК) или прямых ПОАК (ППОАК) [10]. В клинической практике многим пациентам с ИБС первоначально назначается АСК, а при выявлении ФП к лечению добавляют ППОАК [11]. По данным регистров, доля больных, получавших комбинацию антитромботических препаратов, у принимавших ПОАК составила в регистре ORBIT-AF 35% [12], в REACH – 37% [13], в CLARIFY – 46% [2]. Из пациентов, наблюдавшихся в нашей клинике в 2014 г. и принимавших ПОАК, сочетание с антиагрегантами на момент поступления получали 12% [8].

Монотерапия ПОАК, а не комбинированная терапия с антиагрегантами, рекомендована пациентам с ФП со стабильной ИБС, в отсутствие острых коронарных синдромов (ОКС) и/или коронарного вмешательства за предыдущие 12 мес [10]. Это положение эксперты Европейского общества кардиологов обосновывают тем, что применение АВК после ОКС более эффективно, чем прием АСК, а добавление последней к АВК не приводит к увеличению эффективности вторичной профилактики ИБС, но сопровождается значительным ростом частоты кровотечений [14].

В качестве иллюстрации позиции экспертов приведем результаты ряда исследований, оценивавших возможность использования ПОАК для вторичной профилактики ИБС. По данным мета-анализа трех наиболее значимых работ, выполненных у пациентов после ОКС и не имевших ФП, назначение АВК в дозах, обеспечивавших международное нормализованное отношение (МНО) от 2,0 до 3,0, сопровождалось недостоверным снижением на 16% частоты повторных ишемических коронарных осложнений, но ценой увеличения в 2 раза частоты больших кровотечений [15]. При ФП с высоким риском развития тромбоэмболических осложнений риск геморрагических осложнений при использовании ПОАК признается приемлемым, и прием АВК мог бы обеспечить достаточный эффект вторичной профилактики ИБС [10, 14].

Необходимость назначения комбинации АВК и АСК у пациентов с хроническим течением ИБС вызывает большие сомнения. Обзор ряда наблюдательных исследований убедительно показывает, что у пациентов со стабильной ИБС (более 12 мес после ОКС), которым не проводится стентирование, добавление антитромботических средств к ПОАК ведет к увеличению риска

больших кровотечений без снижения риска развития инсультов, обусловленных ФП, или сердечно-сосудистых осложнений [11]. В частности, при наблюдении более 3 лет за 8700 пациентами со стабильной ИБС и ФП риск развития ИМ/сердечно-сосудистой смерти не различался в группах пациентов, получавших АВК в качестве монотерапии и в комбинации с АСК (отношение шансов – ОШ 1,12 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,94 до 1,34) или с клопидогрелом (ОШ 1,53 при 95% ДИ от 0,93 до 2,52), а риск кровотечений существенно возрастал (ОШ 1,50 при 95% ДИ от 1,23 до 1,82 и ОШ 1,84 при 95% ДИ от 1,11 до 3,06 соответственно) [16]. В регистре REACH у аналогичных больных не выявлено различий по частоте МАСЕ (Major Adverse Cardiovascular Events), но отмечена тенденция к увеличению риска кровотечений при комбинации АВК с АСК по сравнению с монотерапией ПОАК (ОШ 1,87 при 95% ДИ от 0,99 до 3,50;  $p=0,051$ ) [13]. Правда, в обоих наблюдательных исследованиях группа пациентов, получающих комбинированную терапию, отличалась большей долей лиц, имевших в анамнезе реваскуляризацию или ИМ, т.е. несколько более высоким риском повторных ишемических осложнений.

Рекомендация назначения ППОАК в качестве монотерапии при ФП и стабильном течении ИБС [10, 14] основана на полученных данных при применении АВК и в отсутствие различий по частоте развития ИМ и других коронарных осложнений в группах АВК и ППОАК по результатам III фазы исследований ROCKET AF и ARISTOTLE [6, 7]. В оригинальной публикации исследования RE-LY [5] сообщалось о статистически значимом увеличении риска развития ИМ (ОР 1,38 при 95% ДИ от 1,00 до 1,91;  $p=0,048$ ) в группе приема дабигатрана этексилата в дозе 150 мг 2 раза в сутки по сравнению с применением варфарина. Однако в ходе выполнения дополнительного анализа частоты развития неблагоприятных исходов и осложнений были выявлены ранее не установленные случаи развития ИМ без клинических проявлений, что сопровождалось статистически незначимым количественным расхождением по частоте развития общего числа ИМ для дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки по сравнению с АВК (увеличение на 27%; ОР 1,27 при 95% ДИ от 0,94 до 1,71;  $p=0,12$ ) [17]. Вполне вероятно, что преимущества ППОАК (в качестве монотерапии) над АВК сохраняются у пациентов с ИБС и ФП [14, 18]. При анализе данных Датского регистра [19] о наблюдении 31739 больных с ФП выявлено, что частота развития ИМ для пациентов, получавших АВК, составляла 1,6% в год (при 95% ДИ от 1,3 до 1,8%), апиксабан – 1,2% (при 95% ДИ от 0,9 до 1,4%), дабигатран – 1,2% (при 95% ДИ от 1,0 до 1,5), и ривароксабан – 1,1% (при 95% ДИ от 0,8 до 1,3%). Частота

развития ИМ не различалась между группами ППОАК, но была меньше, чем при приеме АВК: – 0,4% (при 95% ДИ от –0,7 до –0,1%) для аписабана, – 0,4% (при 95% ДИ от –0,7 до –0,03%) для дабигатрана и –0,5% (95% ДИ от –0,8 до –0,02%) для ривароксабана. Анализ в подгруппах показал, что выявленные закономерности сохраняются вне зависимости от наличия и степени риска развития хронической ИБС, а также сопутствующего приема АСК. Таким образом, по данным этого наблюдательного проекта, для медикаментозной профилактики ИБС у пациентов с ФП все ППОАК зарекомендовали себя лучше АВК.

Теоретически применение ПОАК для вторичной профилактики ИБС основано на том, что тромбин активно участвует в патогенезе ИМ, вызывая активацию фибрина и содействуя повышению агрегации тромбоцитов. АВК и ингибиторы Ха фактора ограничивают выработку тромбина, а ингибитор тромбина напрямую ингибирует его ферментную активность [20]. Однако исследования с аписабаном (APPRAISE [21] и APPRAISE-2 [22]) и дабигатраном (RE-DEEM [23]) после ОКС продемонстрировали отсутствие преимуществ ППОАК, но увеличение риска кровотечений, и только ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки (ATLAS ACS 2-TIMI 51 [24]) уменьшал частоту развития тромбоэмболических осложнений и смертность от всех причин при добавлении к двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии. Кроме того, по данным крупного мета-анализа 28 рандомизированных клинических исследований, выполненных у 138 948 пациентов, принимавших ППОАК по разным показаниям (лечение и профилактика венозных тромбоэмболических осложнений, профилактика инсульта и системных эмболий при ФП, профилактика смерти и повторных ИМ при нестабильной стенокардии и ИМ в анамнезе), ривароксабан продемонстрировал самые высокие показатели по снижению риска развития ИМ/ОКС [25]. Так, риск развития ИМ/ОКС был достоверно ниже в группе ривароксабана (ОР 0,78 при 95% ДИ от 0,69 до 0,89;  $p < 0,001$ ), аписабан продемонстрировал статистически незначимую более низкую вероятность развития ИМ/ОКС (ОР 0,94 при 95% ДИ от 0,82 до 1,07;  $p = 0,333$ ), а дабигатран даже способствовал достоверному увеличению риска развития ИМ/ОКС (ОР 1,30 при 95% ДИ от 1,04 до 1,63;  $p = 0,021$ ) [25]. В меньшей степени изучена возможность использования ППОАК при ИБС стабильного течения. В доступной литературе данных о возможности применения дабигатрана и аписабана с этой целью мы не нашли.

Таким образом, положение о том, что для большинства больных с ФП и стабильной ИБС достаточно монотерапии ПОАК без добавления антитромбоцитарных средств, остается мнением экспертов (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности C). К сожалению, в настоящее

время, как и 5 лет назад, существующая доказательная база недостаточна, чтобы сформулировать оптимальные клинические рекомендации по лечению пациентов этой категории [18]. Назрела необходимость дальнейшего изучения антитромботической терапии (АТТ) при сочетании ФП и хронической ИБС.

Необходимость усиления АТТ у пациентов с ИБС появляется не только при возникновении ОКС, но и при проведении плановых операций чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) со стентированием коронарных артерий. Для профилактики одного из наиболее грозных осложнений – тромбоза стента – на длительное время, 6 мес и более, пациентам, не имеющим дополнительных показаний к приему ПОАК, рекомендуется назначение комбинации двух препаратов антитромбоцитарного действия, АСК и блокатора рецепторов  $P_2Y_{12}$ , в плановой ситуации обычно клопидогрела [9, 26, 27].

Возможность профилактики тромбоэмболических осложнений ФП с помощью комбинации АСК и клопидогрела изучалась в исследовании ACTIVE. В части исследования ACTIVE A показано, что по сравнению с монотерапией АСК комбинация двух антиагрегантов в некоторой степени снижает частоту развития ишемических инсультов (ОШ 0,72 при 95% ДИ от 0,62 до 0,83;  $p < 0,001$ ) с существенным увеличением частоты больших кровотечений (ОШ 1,57 при 95% ДИ от 1,29 до 1,52;  $p < 0,001$ ) [28]. Однако часть исследования ACTIVE W, в которой сравнивались АВК и комбинация АСК с клопидогрелом, была прекращена досрочно в связи с явным преимуществом ПОАК. Частота развития комбинированной конечной точки, включавшей инсульт, тромбоэмболию, ИМ и сердечно-сосудистую смерть, составила 5,6% в год в группе комбинации антиагрегантов и 3,9% в год в группе АВК (ОШ 1,44 при 95% ДИ от 1,18 до 1,76;  $p = 0,0003$ ) при меньшей частоте кровотечений в группе ПОАК ( $p < 0,03$ ) [29]. И в отличие от более ранних рекомендаций [30], в обновленных рекомендациях Европейского общества кардиологов от 2016 г. эксперты подчеркивают, что терапия двумя антиагрегантами не должна применяться для профилактики инсульта у пациентов с ФП вне зависимости от риска развития инсульта [10].

Таким образом, при стентировании коронарных артерий у пациентов с ФП необходимо добавление ПОАК к антиагрегантной терапии, включающей АСК и/или блокатор рецепторов  $P_2Y_{12}$ , которое позволяет уменьшить риск развития как тромбоэмболического инсульта, так и тромбоза стента в наиболее опасный период после ЧКВ, однако при этом повышает риск кровотечений [26, 27]. Мета-анализ 9 обсервационных сравнительных исследований, включавший данные о 9035 пациентах, убедительно показал преимущества трехкомпонентной антитромботической терапии (ТАТТ) после стентиро-

вания при ФП: у пациентов, дополнительно получавших варфарин, в сравнении с пациентами, принимавшими только АСК в комбинации с клопидогрелом, наблюдалось статистически незначимо больше на 8% кровотечений, но на 38% меньше клинически значимых сосудистых осложнений (МАСЕ и ишемический инсульт) [31].

Первым рандомизированным исследованием, в котором было показано, что альтернативой ТАТТ может быть двойная антитромботическая терапия (ДАТТ) (варфарин и клопидогрел без АСК), было исследование WOEST [32]. В него были включены 573 больных, из них 70–75% были выполнены плановые операции стентирования коронарных артерий. В течение года в группе ДАТТ и ТАТТ частота развития любых кровотечений достигла 19,4 и 44,4% соответственно (ОШ 0,36 при 95% ДИ от 0,26 до 0,50;  $p < 0,001$ ). Правда, снижение частоты кровотечений в группе ДАТТ отмечалось в основном за счет снижения частоты развития малых кровотечений, которые могли быть клинически незначимыми. Комбинированная конечная точка, включавшая общую смертность, развитие ИМ, инсульта, тромбоза стента и выполнение повторной реваскуляризации в области ранее выполненного вмешательства, зарегистрирована в группе ДАТТ у 11,3% и в группе ТАТТ у 17,7% пациентов ( $p = 0,025$ ), причем общая смертность составляла 2,6 и 6,4% соответственно ( $p = 0,027$ ). Следует отметить, что исследование не обладало достаточной для оценки различий между группами по смертности статистической значимостью, следовательно, выявленные различия должны трактоваться с осторожностью. Исследование WOEST имело ряд особенностей, которые могут ограничить применение его результатов. Так, только 69% пациентов получали ПАОК вследствие ФП; в 74% случаев операция проводилась с использованием феморального доступа, что могло способствовать повышению частоты кровотечений в местах пункции. Тем не менее исследование WOEST впервые показало, что применение ДАТТ по сравнению с ТАТТ у больных с ФП снижало частоту развития любых кровотечений, но при этом не сопровождалось повышением риска развития тромбозов.

Безопасность применения ППОАК при проведении ЧКВ впервые оценивалась в исследовании PIONEER AF-PCI [33]. Сравнялось назначение ривароксабана в малых и очень малых дозах в сочетании с антиагрегантами со стандартной ТАТТ (в комбинации с варфарином) при длительности наблюдения 12 мес. В исследовании были включены 2124 пациента с неклапанной ФП, которым было выполнено ЧКВ со стентированием. В 1-й группе (по аналогии с исследованием WOEST) была назначена комбинация низкой дозы ривароксабана (15 мг/сут с нормальной функцией почек и 10 мг 1 раз в день при клиренсе креатинина 30–49 мл/мин)

и ингибитора рецепторов  $P_2Y_{12}$ . Во 2-й группе (стратегия ранее изучалась в исследовании ATLAS ACS 2–TIMI 51) использовались очень низкие дозы ривароксабана (2,5 мг 2 раза в сутки) в сочетании с ДАТТ (АСК и ингибитор рецепторов  $P_2Y_{12}$ ). Эти две схемы сравнивались со стандартной ТАТТ с варфарином при целевом МНО 2,0–3,0 (3-я группа). В большинстве случаев продолжительность лечения составила 12 мес, и у 94% больных в качестве ингибитора рецепторов  $P_2Y_{12}$  был выбран клопидогрел.

Исследование PIONEER AF-PCI показало, что риск клинически значимого кровотечения был на 41% ниже в группе пациентов, применявших ривароксабан 15 мг и клопидогрел, по сравнению со стандартной ТАТТ с варфарином (16,8% по сравнению с 26,7%; ОР 0,59 при 95% ДИ от 0,47 до 0,76;  $p < 0,001$ ). При приеме ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки в сочетании с ДАТТ по сравнению с ТАТТ также наблюдалось снижение частоты клинически значимых кровотечений на 37% (18% по сравнению с 26,7%; ОР 0,63 при 95% ДИ от 0,50 до 0,80;  $p < 0,001$ ). Отмечена сходная частота развития сердечно-сосудистых осложнений (смерть от сердечно-сосудистого заболевания, ИМ, инсульта) во всех группах (в 1-й группе – 6,5%, во 2-й группе – 5,6%, в 3-й группе – 6%;  $p > 0,05$ ).

Анализ в подгруппах исследования PIONEER AF-PCI [34] показал, что оба режима лечения ривароксабаном приводят к статистически значимому снижению частоты комбинированной конечной точки, включавшей смерть от всех причин и повторные госпитализации из-за нежелательных явлений, по сравнению со стандартной ТАТТ с АВК. Риск смерти от всех причин или повторной госпитализации составлял 34,9% в группе ривароксабана по 15 мг 1 раз в сутки ( $p = 0,008$ ) и 31,9% в группе ривароксабана по 2,5 мг 2 раза в сутки в сочетании с ДАТТ ( $p = 0,002$ ) в сравнении с 41,9% в группе АВК.

Ввиду актуальности проблемы поиска оптимальных схем АТТ у пациентов с ИБС и ФП при выполнении ЧКВ исследование PIONEER AF-PCI представляет собой большой шаг вперед. В исследовании PIONEER AF-PCI использовались сниженные дозы ривароксабана, которые ранее не были формально изучены и разрешены к применению при ФП, за исключением японской популяции, где в программе J-ROCKET AF применялась доза ривароксабана 15 мг у пациентов с нормальной функцией почек и 10 мг при клиренсе креатинина 49–30 мл/мин [35]. Частота вторичных конечных точек эффективности, наблюдавшихся во всех группах исследования PIONEER AF-PCI, была крайне низкой. Ишемические инсульты зарегистрированы у 8 (1,3% в год) пациентов в группе ривароксабана 15 мг в сочетании с клопидогрелом, у 10 (1,5%) в группе ривароксабана 2,5 мг в сочетании с 2 антиагрегантами и у 7 (1,2%) в группе ТАТТ с АВК, ИМ – у 19 (3%), у 17 (2,7%) и у 21 (3,5%), тромбозы

стендов – у 5 (0,8%), у 6 (0,9%) и у 4 (0,7%) соответственно [33]. Таким образом, для выявления возможных минимальных различий по частоте развития ишемических осложнений между предложенными схемами АТТ потребовалось бы включение в исследование нереально большого числа пациентов.

Итогом экспертной оценки результатов исследования PIONEER AF-PCI стала рекомендация применения в течение года после стентирования ДАТТ, включающей 15 мг ривароксабана (10 мг при средней степени нарушения функции почек при клиренсе креатинина 30–49 мл/мин) и клопидогрела 75 мг/сут, с классом IIb, но уровнем доказательности В [27]. Эта же тактика АТТ разрешена и регуляторными органами. В Российской Федерации она включена в официальную инструкцию препарата ксарелто, утвержденную Министерством здравоохранения 17.08.2018 (регистрационный номер ЛП-001457).

Позднее опубликованы результаты рандомизированного многоцентрового исследования RE-DUAL PCI, в которое были включены 2725 пациентов с неклапанной ФП, прошедших ЧКВ со стентированием (в 50% случаев – плановое вмешательство) [36]. Традиционная тактика применения ТАТТ (варфарин и антиагреганты) сравнивалась с ДАТТ без АСК – дабигатран 110 мг 2 раза в сутки или дабигатран 150 мг 2 раза в сутки с ингибитором рецепторов P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> (клопидогрел или тикагрелор). Средняя продолжительность наблюдения составила 14 мес, но не менее 12 мес.

Исследование RE-DUAL PCI показало, что частота регистрации первичной конечной точки (развитие большого или клинически значимого небольшого кровотечения в соответствии с критериями ISTH) в группе пациентов, получавших ДАТТ с применением обеих доз дабигатрана, была существенно ниже, чем в группе ТАТТ. Так, частота первичной конечной точки составила 15,4% в группе ДАТТ с дабигатраном в дозе 110 мг 2 раза в сутки по сравнению с 26,9% в группе ТАТТ с варфарином (ОР 0,52 при 95% ДИ от 0,42 до 0,63; p<0,001). При использовании дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки по сравнению с ТАТТ риск кровотечения также был достоверно ниже (20,2% по сравнению с 25,7%; ОР 0,72 при 95% ДИ от 0,58 до 0,88; p<0,001). Частота комбинированной конечной точки эффективности (ИМ, инсульт или системная эмболия; смерть или незапланированная реваскуляризация миокарда) составила 13,7% у пациентов, получавших дабигатран, и 13,4% в группе ТАТТ с варфарином (ОР 1,04 при 95% ДИ от 0,84 до 1,29; для наименьшей эффективности p=0,005). Статистически значимых различий по частоте развития ишемических осложнений выявлено не было. Особенность исследования RE-DUAL PCI заключается в проведенной оценке

безопасности двух доз дабигатрана, каждая из которых утверждена для профилактики тромбоэмболических осложнений неклапанной ФП. Таким образом, согласно данным RE-DUAL PCI, применение ДАТТ дабигатраном в дозах 150 мг или 110 мг 2 раза в сутки и одним ингибитором рецепторов P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> позволило снизить риск кровотечений в сравнении с комбинированной терапией с варфарином, при этом наблюдалась сопоставимая эффективность обеих доз дабигатрана в отношении профилактики тромбоэмболических осложнений.

ДАТТ с обеими дозами дабигатрана может быть использована после стентирования коронарных артерий (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности В) [28]. Однако в исследовании было отмечено недостоверное повышение уровня отдельных конечных точек, в частности ИМ, в группе ДАТТ с дабигатраном в дозе 110 мг 2 раза в день по сравнению с ТАТТ (4,5% по сравнению с 3%; ОР 1,51 при 95% ДИ от 0,94 до 2,41; p=0,09) [36]. Эксперты Европейского кардиологического общества обращают на это внимание и считают предпочтительнее в рамках ДАТТ применение дозы дабигатрана 150 мг 2 раза в сутки [27].

Исследование AUGUSTUS, оценивающее возможность применения апиксабана при проведении стентирования коронарных артерий, на момент написания статьи еще не было завершено. Результаты этой программы вызывают особый интерес, поскольку исследование проводится с использованием факторного протокола 2×2, т. е. будет оцениваться безопасность терапии апиксабаном в сравнении с АВК, а также АСК против плацебо у пациентов с ФП, перенесших ОКС и/или ЧКВ [37].

Мета-анализ рандомизированных клинических исследований, сравнивающих ДАТТ и ТАТТ, включавший результаты двух исследований с варфарином (WOEST и ISAR-TRIPLE) и двух исследований с ППОАК (PIONEER AF-PCI и RE-DUAL PCI) [38], обобщил данные 5317 пациентов с ФП после ЧКВ. ДАТТ снижала частоту кровотечений на 47% (ОР 0,53 при 95% ДИ от 0,36 до 0,85). При этом между группами не было различий по частоте тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (ОР 0,85 при 95% ДИ от 0,48 до 1,29) и отдельных исходов: общей и сердечно-сосудистой смерти, ИМ, тромбозов стента и инсультов. Авторами выдвигается предположение, что ДАТТ будет предпочтительнее, чем ТАТТ, у большинства пациентов, получающих ПОАК, которым проводится ЧКВ со стентированием. Данные клинической практики также демонстрируют, что применение ППОАК с двумя антиагрегантами ассоциировано со значительным снижением риска кровотечений по сравнению с ТАТТ, включающей АВК, при одинаковой частоте развития ишемических осложнений [39].

Таким образом, АТТ при ФП и ИБС стабильного течения может быть ограничена назначением одного ПОАК без АСК. С этой целью все шире применяются ППОАК. Наиболее изученным препаратом этого класса при ИБС является ривароксабан. В случае планового проведения ЧКВ со стентированием коронарной артерии большинству пациентов в течение месяца рекомендуется ТАТТ с последующей ДАТТ до года после операции. Альтернативой

может быть применение только ДАТТ: дабигатран, предпочтительнее в дозе 150 мг 2 раза в сутки, и клопидогрел или ривароксабан 15 мг/сут у пациентов с нормальной функцией почек и 10 мг/сут при клиренсе креатинина 49–30 мл/мин, также в сочетании с клопидогрелом.

*Публикация подготовлена при поддержке компании Байер. PP-XAR-RU-0058-1*

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Martin RIR, Bates MGD. Management of atrial fibrillation and concomitant coronary artery disease. *Continuing Cardiology Education*. 2017;3(2):47–55. DOI: 10.1002/cce2.55
- Fauchier L, Greenlaw N, Ferrari R, Ford I, Fox KM, Tardif J-C et al. Use of Anticoagulants and Antiplatelet Agents in Stable Outpatients with Coronary Artery Disease and Atrial Fibrillation. *International CLARIFY Registry*. *PLOS ONE*. 2015;10(4):e0125164. DOI: 10.1371/journal.pone.0125164
- Ruff CT, Bhatt DL, Steg PG, Gersh BJ, Alberts MJ, Hoffman EB et al. Long-term cardiovascular outcomes in patients with atrial fibrillation and atherothrombosis in the REACH Registry. *International Journal of Cardiology*. 2014;170(3):413–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.11.030
- Steinberg BA, Gao H, Shrader P, Pieper K, Thomas L, Camm AJ et al. International trends in clinical characteristics and oral anticoagulation treatment for patients with atrial fibrillation: Results from the GARFIELD-AF, ORBIT-AF I, and ORBIT-AF II registries. *American Heart Journal*. 2017;194:132–40. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.08.011
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(12):1139–51. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(10):883–91. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(11):981–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
- Rychkov A. Yu., Khorkova N. Yu., Minulina A. V. The appropriateness of antithrombotic therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation in real clinical practice. *Medical Council*. 2016;13:85–8. [Russian: Рычков А. Ю., Хорькова Н. Ю., Минулина А. В. Адекватность анти тромботической терапии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике. *Медицинский совет*. 2016;13:85–8]
- Montalescot G, Sechtem W, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2013;34(38):2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz296
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2893–962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
- So CH, Eckman MH. Combined aspirin and anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2017;43(1):7–17. DOI: 10.1007/s11239-016-1425-5
- Steinberg BA, Kim S, Piccini JP, Fonarow GC, Lopes RD, Thomas L et al. Use and Associated Risks of Concomitant Aspirin Therapy With Oral Anticoagulation in Patients With Atrial Fibrillation: Insights From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Registry. *Circulation*. 2013;128(7):721–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002927
- Lemesle G, Ducrocq G, Elbez Y, Van Belle E, Goto S, Cannon CP et al. Vitamin K antagonists with or without long-term antiplatelet therapy in outpatients with stable coronary artery disease and atrial fibrillation: Association with ischemic and bleeding events: VKA and APT in patients with stable CAD and AF. *Clinical Cardiology*. 2017;40(10):932–9. DOI: 10.1002/clc.22750
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2018;39(16):1330–93. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136
- Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulants in patients with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(4 Suppl S):62S–69S. PMID: 12644343
- Lamberts M, Gislason GH, Lip GYH, Lassen JF, Olesen JB, Mikkelsen AP et al. Antiplatelet Therapy for Stable Coronary Artery Disease in Atrial Fibrillation Patients Taking an Oral Anticoagulant: A Nationwide Cohort Study. *Circulation*. 2014;129(15):1577–85. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004834
- Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, Wallentin L, Ezekowitz M, Reilly P et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation*. 2012;125(5):669–76. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055970
- Sulimov V.A., Golitsin S.P., Panchenko E.P., Popov S.V., Revishvili A. Sh., Shubik Yu. V. et al. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Recommendations of RSC, RSSA and ACVS. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;4(S3):1–100. [Russian: Сулимов В. А., Голицын С. П., Панченко Е. П., Попов С. В., Ревишвили А. Ш., Шубик Ю. В. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и ААСХ. *Российский кардиологический журнал*. 2013;4(прил. 3):1–100]
- Lee CJ-Y, Gerds TA, Carlson N, Bonde AN, Gislason GH, Lamberts M et al. Risk of Myocardial Infarction in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(1):17–26. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.036
- Turgeon RD, Ackman ML, Babadagli HE, Basaraba JE, Chen JW, Omar M et al. The Role of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Coronary Artery Disease. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2019;24(2):103–12. DOI: 10.1177/1074248418795889
- APPRAISE Steering Committee and Investigators. Apixaban, an Oral, Direct, Selective Factor Xa Inhibitor, in Combination With Antiplatelet Therapy After Acute Coronary Syndrome: Results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) Trial. *Circulation*. 2009;119(22):2877–85. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.832139

22. Hess CN, James S, Lopes RD, Wojdyla DM, Neely ML, Liaw D et al. Apixaban Plus Mono Versus Dual Antiplatelet Therapy in Acute Coronary Syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(7):777–87. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.06.027
23. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *European Heart Journal*. 2011;32(22):2781–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr113
24. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand J-P, Bhatt DL, Bode C et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 2012;366(1):9–19. DOI: 10.1056/NEJMoa1112277
25. Mak K-H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open*. 2012;2(5):e001592. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-001592
26. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2018;39(3):213–60. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx419
27. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019;40(2):87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394
28. ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M et al. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(20):2066–78. DOI: 10.1056/NEJMoa0901301
29. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2006;367(9526):1903–12. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68845-4
30. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *EP Europace*. 2010;12(10):1360–420. DOI: 10.1093/europace/euq350
31. Li J-X, Li Y, Yan S-J, Han B-H, Song Z-Y, Song W et al. Optimal antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: A systemic review and meta-analysis. *Biomedical Reports*. 2018;8(2):138–47. DOI: 10.3892/br.2017.1036
32. Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA, Kelder JC, De Smet BJGL, Herrman J-P et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2013;381(9872):1107–15. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62177-1
33. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *The New England Journal of Medicine*. 2016;375(25):2423–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1611594
34. Gibson CM, Pinto DS, Chi G, Arbetter D, Yee M, Mehran R et al. Recurrent Hospitalization Among Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Intracoronary Stenting Treated With 2 Treatment Strategies of Rivaroxaban or a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy. *Circulation*. 2017;135(4):323–33. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025783
35. Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, Momomura S, Uchiyama S, Goto S et al. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation – the J-ROCKET AF study –. *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society*. 2012;76(9):2104–11. PMID: 22664783
36. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2017;377(16):1513–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1708454
37. Lopes RD, Vora AN, Liaw D, Granger CB, Darius H, Goodman SG et al. An open-Label, 2 × 2 factorial, randomized controlled trial to evaluate the safety of apixaban vs. vitamin K antagonist and aspirin vs. placebo in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome and/or percutaneous coronary intervention: Rationale and design of the AUGUSTUS trial. *American Heart Journal*. 2018;200:17–23. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.03.001
38. Golwala HB, Cannon CP, Steg PG, Doros G, Qamar A, Ellis SG et al. Safety and efficacy of dual vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *European Heart Journal*. 2018;39(19):1726–1735a. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy162
39. Sindet-Pedersen C, Lamberts M, Staerk L, Nissen Bonde A, Berger JS, Pallisgaard JL et al. Combining Oral Anticoagulants With Platelet Inhibitors in Patients With Atrial Fibrillation and Coronary Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(15):1790–800. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.07.054

Поступила 21.01.19 (Received 21.01.19)

Антропова О. Н., Осипова И. В.

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия

## НОВЫЕ ЦЕЛИ В КОНТРОЛЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ: АРГУМЕНТЫ «ЗА» И «ПРОТИВ»

Ключевые слова: артериальная гипертензия, целевое давление, предгипертензия.

Ссылка для цитирования: Антропова О. Н., Осипова И. В. Новые цели в контроле артериального давления: аргументы «за» и «против». Кардиология. 2019;59(5):87–91.

### РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены результаты анализа клинических исследований по вопросу определения уровня целевого артериального давления (АД). Обоснование для выбора целевых уровней систолического АД ниже 120 мм рт. ст. было получено, главным образом, в исследовании SPRINT, в котором сравнивались целевые уровни менее 120 мм рт. ст. и менее 140 мм рт. ст. В группе более жесткого контроля было продемонстрировано заметное снижение числа сердечно-сосудистых осложнений и летальных исходов. Тем не менее данное исследование имеет ряд ограничений, касающихся отдельных популяций пациентов, методики определения АД. Более амбициозная цель снижения АД сопровождается повышенным ятрогенным риском развития артериальной гипотонии и обмороков. Кроме того, в исследовании ACCORD, в котором изучались те же целевые уровни, такого снижения риска показать не удалось. На основании данных литературы считаем обоснованными персонализированный подход к определению целей АД, а также оценку центрального аортального давления и состояния сосудов для более точной стратификации риска и назначения лечения.

Antropova O. N., Osipova I. V.

Altay State Medical University, Barnaul, Russia

## NEW TARGETS IN BLOOD PRESSURE CONTROL: ARGUMENTS PRO AND CONTRA

Keywords: arterial hypertension; target blood pressure; pre-hypertension.

For citation: Antropova O. N., Osipova I. V. New Targets in Blood Pressure Control: Arguments Pro and Contra. Kardiologiya. 2019;59(5):87–91.

### SUMMARY

The review contains results of analysis of clinical studies on the problem of defining the target level of the blood pressure (BP). The rationale for selection the target systolic BP level below 120 mm Hg was obtained in the SPRINT study comparing the target levels <120 mm Hg and <140 mm Hg. A considerably lower number of cardiovascular complications and deaths was seen in the group of a stricter BP control. Nevertheless, this study had some limitations related to certain patient populations, and methods of BP measurement. More ambitious target of BP lowering was associated with elevated risk of iatrogenic hypotension and fainting. Moreover, the ACCORD study, exploring the same target levels failed to demonstrate similar risk reduction. Taking into account various literature data, the authors find it reasonable to use personalized approach to determining BP targets, and utilize assessment of central aortic pressure and state of vessels for more accurate risk stratification and selection of treatment.

### Information about the corresponding author:

Antropova Oksana N. – MD, professor. E-mail: antropovaon@mail.ru

Какое артериальное давление (АД) считать целевым, по-прежнему остается важным вопросом научных дискуссий. Действующие на настоящее время Рекомендации по лечению артериальной гипертензии (ESH/ESC, 2013) определяют артериальную гипертензию (АГ) при систолическом артериальном давлении (САД) >140 мм рт. ст. и/или диастолическом АД (ДАД) >90 мм рт. ст. Согласно обновленным в 2017 г. Рекомендациям по профилактике, диагно-

стике и лечению АГ у взрослых Американской коллегии кардиологов (ACC)/Американской ассоциации сердца (АНА), уровень «нормального» САД не должен превышать 120 мм рт. ст. а ДАД – 80 мм рт. ст. При этом САД в пределах 130–139 или ДАД 80–89 мм рт. ст. должно рассматриваться как АГ I стадии, а АД ≥140/90 мм рт. ст. – как АГ II стадии [1]. При использовании новой классификации уровней АД распространенность АГ в США выросла с 31,9 до 45,6% [2].

Обоснование для выбора целевого уровня САД ниже 130 мм рт. ст. было получено, главным образом, в исследовании Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). В это исследование включались пациенты с исходным САД  $\geq 130$  мм рт. ст. и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), но без сахарного диабета (СД) и инсульта в анамнезе. Целью исследования SPRINT было сравнение риска развития ССО у лиц с целевым снижением САД  $< 120$  мм рт. ст. и САД  $< 140$  мм рт. ст. В группе более жесткого контроля было продемонстрировано заметное снижение числа ССО и смертей. Тем не менее, например, в исследовании ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) у пациентов с СД 2-го типа изучались те же целевые уровни АД, но снижения риска показать не удалось [3].

Данная серьезная научная работа наряду с положительной реакцией многих кардиологов породила и ряд сомнений, в основном связанных с критериями нормального АД и целевыми уровнями АД.

*Аргументы «за».* Принятые изменения акцентируют внимание на предгипертензии, или высоком нормальном АД, фактически расценивая ее как проявление АГ. Такой уровень АД имеют 25–50% взрослых во всем мире, среди этих лиц, не имеющих СД, 10-летний абсолютный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) составляет примерно 10% для среднего возраста и около 40% для лиц старшего возраста. Антигипертензивные препараты уменьшают относительный риск (ОР) развития ССЗ и смерти на примерно 15% при высоком нормальном АД [4].

Изменения в классификации АГ базируются на результатах исследования SPRINT, согласно которым, достижение САД ниже 120 мм рт. ст. сопровождается снижением риска первичной конечной точки (инфаркт миокарда, инсульт или смерть) у пожилых пациентов из группы высокого риска. Результаты исследования не являются обобщающими для пациентов без факторов риска развития ССЗ и с СД [5]. Преимущества интенсивного контроля САД не зависели от этнической принадлежности [6], не различались среди участников с метаболическим синдромом, преддиабетом и гликемией натощак [7], а также между мужчинами и женщинами [8].

Кроме исследования SPRINT имеется ряд данных, свидетельствующих о роли высокого нормального АД (САД 130–139 мм рт. ст. или ДАД 80–89 мм рт. ст.) в поражении органов-мишеней и риске развития ССЗ.

Наличие высокого нормального АД и АГ увеличивало риск возникновения почечной недостаточности (ОР 1,19 при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,07 до 1,33;  $I^2=23,8\%$  и 1,76 при 95% ДИ от 1,58 до 1,97;  $I^2=37,7\%$  соответственно). Увеличение САД и ДАД на каждые 10 мм рт. ст. было связано с более высоким риском сниже-

ния скорости клубочковой фильтрации (ОР 1,08 при 95% ДИ от 1,04 до 1,11;  $I^2=60\%$  и 1,12 при 95% ДИ от 1,04 до 1,20;  $I^2=51,4\%$  соответственно). Данные получены в мета-анализе 16 когортных исследований (315 321 участник), среднее время наблюдения 6,5 года [9].

У пациентов с установленным ССЗ или СД в двух крупных рандомизированных клинических исследованиях (INVEST и ONTARGET) была выявлена взаимосвязь между уровнем АД и основными коронарными исходами (J-кривая). Однако в отношении уровня АД и риска развития инсульта явления J-кривой отсутствовали [10, 11].

Риск развития инсульта в китайском исследовании CSPPT был самым низким у пациентов со средним уровнем САД 120–130 мм рт. ст. Риск развития инсульта повышался у пациентов с САД  $< 120$  мм рт. ст. (ОР 4,37 при 95% ДИ от 2,10 до 9,07), а также у пациентов с САД 130–135 мм рт. ст. (ОР 1,63 при 95% ДИ от 1,01 до 2,63) и более 140 мм рт. ст. (ОР 3,83 при 95% ДИ от 2,54 до 5,76), что указывает на зависимость J-кривой. Тем не менее у пациентов с ДАД  $< 80$  мм рт. ст. был самый низкий риск развития инсульта по сравнению с ДАД 80–90 мм рт. ст. (ОР 2,14 при 95% ДИ от 1,65 до 2,77) и ДАД  $> 90$  мм рт. ст. (ОР 5,55 при 95% ДИ от 4,04 до 7,62). Аналогичные результаты наблюдались и для фатального ишемического инсульта [12].

Потенциальная возможность высокого нормального АД вызывать ранние изменения диастолической функции левого желудочка у взрослых в отсутствие симптомов изучалась у 925 лиц в возрасте 45 лет и старше без известных ССЗ. В результате исследования выявлено снижение скорости раннего диастолического наполнения у пациентов с САД 130–139 мм рт. ст. и более 140 мм рт. ст. по сравнению с оптимальным АД (12,2 $\pm$ 3,5 см/с против 11,3 $\pm$ 3,1 см/с и против 9,6 $\pm$ 2,9 см/с соответственно;  $p < 0,001$ ). После многофакторной корректировки обе группы АД были независимыми предикторами диастолической дисфункции ( $\beta = -0,56$ ;  $P = 0,035$  для предгипертензии и  $\beta = -1,08$ ;  $P < 0,001$  для АГ) [13].

Приоритет раннего и строгого контроля АД у пациентов с низким и средним риском развития ССЗ может потенциально предотвращать гипертензивное повреждение артерий и таким образом устранять повышенный риск развития ССЗ. При этом оценка состояния сосудистой стенки может быть важной при определении индивидуальной цели снижения АД.

Высокое нормальное АД было связано с повышенным риском аномального сердечно-лодыжечно-сосудистого индекса (САВИ) – ОР 2,966 при 95% ДИ от 1,552 до 4,683;  $p < 0,001$ ). Результаты получены при обследовании 118 пациентов (53 с нормальным АД, 65 – с САД 130–139 мм рт. ст.) [14].

Многоцентровое проспективное наблюдательное когортное исследование MESA с участием 6 814 мужчин и женщин в возрасте от 45 до 84 лет показало, что выгоду снижения риска развития ССЗ от интенсивного контроля АД (менее 120 мм рт. ст.) получают лица с исходным риском по шкале ASCVD 5–15% и индексом кальцификации коронарных артерий >1. Авторы считают, что в основу определения персонализированной цели пациента может быть взято наличие/отсутствие поражения сосудов [15].

В исследовании у 1861 пациента изучалось влияние периферического и аортального давления на увеличение толщины интимы-медии сонных артерий. Пациенты распределялись в зависимости от АД на плечевой артерии и аортального давления. Пациенты, фенотип которых характеризовался повышением центрального АД, с нормальными или повышенными уровнями АД на плечевой артерии, имели более высокую вероятность уменьшения площади сечения сонных артерий даже после коррекции влияния других факторов по сравнению с лицами, имеющими нормальное центральное АД [16].

**Аргументы «против».** Не во всех исследованиях было подтверждено влияние АД в пределах 130–139 или 80–89 мм рт. ст. на риск развития ССЗ. Таким образом, назначение лекарственной терапии на стадии предгипертензии может быть потенциально полезно не для всех категорий пациентов.

Пациенты с высоким нормальным АД в возрасте старше 60 лет имели повышенный риск развития метаболического синдрома исходно и в течение 10 лет после наблюдения, но у них не было повышенного риска развития ССЗ. Это результаты 10-летнего исследования, включавшего 9 133 участников, 4 634 мужчин и 4 499 женщин [17].

Проспективное 10-летнее исследование 186 пациентов с высоким нормальным АД (110 мужчин, 76 женщин) в возрасте 34–75 лет (средний возраст 52,3 года) показало, что 1/3 пациентов с предгипертензией через 10 лет наблюдения демонстрировали нормальный уровень АД. Эти лица были моложе, меньше страдали ожирением и имели значительно более низкий уровень САД, уровень глюкозы натощак, уровень холестерина по сравнению с участниками исследования, у которых предгипертензия сохранялась или прогрессировала до АГ [18].

Мета-анализ 24 рандомизированных клинических исследований (РКИ) с общими данными о 47 991 пациенте с высоким нормальным или нормальным АД показал, что снижение АД уменьшает риск развития ССЗ (преимущественно инсульта) у этих пациентов. Когда РКИ были стратифицированы в соответствии с общим риском развития ССЗ, не было выявлено существенных преимуществ, включая людей с низким риском (13 РКИ, 21 128 пациентов), тогда как значительное

снижение риска развития инсульта (на 60% при снижении САД/ДАД на 10/5 мм рт. ст.) было обнаружено в РКИ у людей с очень высоким риском (11 РКИ, 26 863 пациента) [19].

Более амбициозная цель по снижению САД сопровождается повышенным ятрогенным риском. Интенсивный контроль САД был связан с большим риском развития артериальной гипотонии (ОР 1,67 при 95% ДИ от 1,21 до 2,32;  $p=0,002$ ) и, возможно, обморока (ОР 1,32 при 95% ДИ от 0,98 до 1,79;  $p=0,07$ ), но не падений (ОР 0,98 при 95% ДИ от 0,75 до 1,29;  $p=0,90$ ). Риск всех трех клинически значимых нежелательных явлений был выше у участников с хроническим заболеванием почек или «синдромом хрупкости». Более пожилой возраст также ассоциировался с большим риском возникновения обморока, гипотонии и падений [20]. У лиц с промежуточным риском, у которых не было ССЗ, исследование HOPE-3 показало, что активное снижение АД не уменьшало риск развития инсульта (ОР 0,80 при 95% ДИ от 0,59 до 1,08), а также первичной конечной точки основных ССО (ОР 0,93, ДИ 0,79–1,10). Тем не менее головокружение, симптоматическая артериальная гипотония чаще встречались при антигипертензивной терапии (3,4% против 2%;  $p<0,0001$ ) [21].

Важный вопрос касается методов измерения АД в исследовании SPRINT по сравнению с обычной клинической практикой. В исследовании не были жестко определены методы измерения АД. Измерения АД выполнялись автоматическим прибором в отсутствие медицинского персонала [22]. В исследовании использовалось не традиционное клиническое измерение, а другой метод – так называемое автоматическое офисное измерение АД [23], которое рассматривается как самостоятельная разновидность офисного измерения; для данного метода характерны относительно низкие уровни АД [24]. Таким образом, способ измерения АД в исследовании SPRINT отличался от такового во всех аналогичных исследованиях, однако косвенное сравнение полученных результатов все же возможно. В рамках исследования SPRINT проведен подгрупповой анализ у 876 пациентов, которым проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) [25]. СМАД выполнялось только на 27-й неделе исследования, отсутствует информация об исходных уровнях амбулаторного АД. В то же время вошедшие в подгрупповое исследование больные по своим клиническим характеристикам не отличались от основной группы и, что особенно важно, наличие СМАД, которое в SPRINT выполнялось вполне рутинно, дает возможность сопоставления результатов с данными исследований, в которых хотя бы у отдельных пациентов выполнялись как офисные измерения, так и СМАД. Исходя из этих результатов были доказаны только преимущества достижения уровня САД

**Таблица 1.** Основные аргументы «за» и «против» снижения целевого САД менее 130 мм рт. ст.

Параметр	За	Против
Клиническая эпидемиология	+	+
SPRINT Study	Первичная конечная точка	+
	ИМ, инсульт	
Профилактика хронической болезни почек	+	
Предшествующая хроническая болезнь почек		+
Пациенты с СД		+
Метод измерения АД в исследовании SPRINT (автоматическое офисное измерение)		+

САД – систолическое артериальное давление; ИМ – инфаркт миокарда; СД – сахарный диабет; АД – артериальное давление.

127–132 мм рт. ст. при контролируемом 24-часовом АД по сравнению с результатом 147–152 мм рт. ст. при плохо контролируемом 24-часовом АД [24].

Следует также отметить, что в американских рекомендациях ни слова не говорится о минимальных значениях снижения АД при АГ. Создается ложное впечатление, что чем ниже – тем лучше. Тем не менее при сочетании АГ с ишемической болезнью сердца (типичная ситуация в клинической практике) ДАД не следует снижать менее 70 мм рт. ст.

Вторичный анализ данных исследований SPRINT (n=6715) и ACCORD (n=4311), полученных от Национального института здоровья, показал следующее. Средняя разница в САД между интенсивными и стандартными вмешательствами составила 13,9 мм рт. ст. в исследовании ACCORD и 15,2 мм рт. ст. в исследовании SPRINT. Через 3 года кумулятивная частота хронического заболевания почек в исследовании ACCORD составила 10% при интенсивном вмешательстве и 4,1% при стандартном лечении. Соответствующие значения в SPRINT составляли 3,5 и 1%. Абсолютная разница в рисках

в исследовании ACCORD была значительно выше, чем в SPRINT (p=0,0001). Авторы считают, что необходимы долгосрочные исследования для понимания клинических последствий снижения скорости клубочковой фильтрации при антигипертензивном лечении [25].

## Заключение

Изменение уровня артериального давления в Рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии у взрослых АСС/АНА (2017), по нашему мнению, безусловно, положительно, поскольку обращает внимание на категорию пациентов с пограничными значениями артериального давления (согласно Рекомендациям по лечению артериальной гипертензии ESH/ESC, 2013). К настоящему времени имеется целый ряд аргументов, указывающих на более высокие сердечно-сосудистые риски у этой категории лиц, определяющие важность профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Приведенный обзор демонстрирует и аргументы против снижения целевых уровней артериального давления (табл. 1).

На основании собственных исследований, а также приведенных данных литературы считаем обоснованным персонализированный подход к определению целей артериального давления. В основе этого подхода должна лежать более точная оценка риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с высоким нормальным артериальным давлением. По нашему мнению, обоснована оценка центрального аортального давления и жесткости сосудистой стенки для более точной стратификации риска, проведения профилактических мероприятий и, возможно, назначения лечения.

*Конфликт интересов: отсутствует.*

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C et al. 2017 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):e13–115. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000065
- Ioannidis JPA. Diagnosis and Treatment of Hypertension in the 2017 ACC/AHA Guidelines and in the Real World. *JAMA*. 2018;319(2):115. DOI: 10.1001/jama.2017.19672
- Ginsberg HN. The ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) Lipid Trial: What we learn from subgroup analyses. *Diabetes Care*. 2011;34(Supplement\_2):S107–8. DOI: 10.2337/dc11-s203
- Egan BM, Stevens-Fabry S. Prehypertension – prevalence, health risks and management strategies. *Nature Reviews Cardiology*. 2015;12(5):289–300. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.17
- Rocco MV, Sink KM, Lovato LC, Wolfgram DF, Wiegmann TB, Wall BM et al. Effects of Intensive Blood Pressure Treatment on Acute Kidney Injury Events in the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *American Journal of Kidney Diseases*. 2018;71(3):352–61. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.08.021
- Dungan K, Craven TE, Soe K, Wright JT, Basile J, Haley WE et al. Influence of metabolic syndrome and race on the relationship between intensive blood pressure control and cardiovascular outcomes in the SPRINT cohort. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2018;20(3):629–37. DOI: 10.1111/dom.13127
- Bress AP, King JB, Kreider KE, Beddhu S, Simmons DL, Cheung AK et al. Effect of Intensive Versus Standard Blood Pressure Treatment According to Baseline Prediabetes Status: A Post Hoc Analysis of a Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2017;40(10):1401–8. DOI: 10.2337/dc17-0885
- Foy CG, Lovato LC, Vitolins MZ, Bates JT, Campbell R, Cushman WC et al. Gender, blood pressure, and cardiovascular and renal outcomes in adults with hypertension from the Systolic Blood Pressure Intervention Trial. *Journal of Hypertension*. 2018;36(4):904–15. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001619
- Garofalo C, Borrelli S, Pacilio M, Minutolo R, Chiodini P, De Nicola L et al. Hypertension and Prehypertension and

- Prediction of Development of Decreased Estimated GFR in the General Population: A Meta-analysis of Cohort Studies. *American Journal of Kidney Diseases*. 2016;67(1):89–97. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.08.027
10. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Annals of Internal Medicine*. 2006;144(12):884–93. PMID: 16785477
  11. Sleight P, Redon J, Verdecchia P, Mancia G, Gao P, Fagard R et al. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study: *Journal of Hypertension*. 2009;27(7):1360–9. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32832d7370
  12. Fan F, Yuan Z, Qin X, Li J, Zhang Y, Li Y et al. Optimal Systolic Blood Pressure Levels for Primary Prevention of Stroke in General Hypertensive Adults: Findings From the CSPPT (China Stroke Primary Prevention Trial). *Hypertension*. 2017;69(4):697–704. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08499
  13. Ladeiras-Lopes R, Fontes-Carvalho R, Vilela EM, Bettencourt P, Leite-Moreira A, Azevedo A. Diastolic Function Is Impaired in Patients With Prehypertension: Data From the EPIPorto Study. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2018;71(11):926–34. DOI: 10.1016/j.rec.2017.11.015
  14. Thitithiwichiat P, Siriwitayawan D, Nuamchit T. Prehypertension and high serum uric acid increase risk of arterial stiffness. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2017;77(8):673–8. DOI: 10.1080/00365513.2017.1397287
  15. McEvoy JW, Martin SS, Dardari ZA, Miedema MD, Sandfort V, Yeboah J et al. Coronary Artery Calcium to Guide a Personalized Risk-Based Approach to Initiation and Intensification of Antihypertensive Therapy. *Circulation*. 2017;135(2):153–65. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025471
  16. Protogerou AD, Aissopou EK, Argyris A, Nasothimiou EG, Konstantonis GD, Karamanou M et al. Phenotypes of office systolic blood pressure according to both brachial and aortic measurements: frequencies and associations with carotid hypertrophy in 1861 adults. *Journal of Hypertension*. 2016;34(7):1325–30. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000955
  17. Chen Y-L, Hsu C-H, Hsieh C-H, Wu C-Z, Lin J-D, Chang J-B et al. High normotension is associated with future metabolic syndrome but not cardiovascular disease: A 10-year longitudinal study. *Medicine*. 2017;96(25):e7227. DOI: 10.1097/MD.0000000000007227
  18. Hwang Y-C, Fujimoto WY, Kahn SE, Leonetti DL, Boyko EJ. Greater visceral abdominal fat is associated with a lower probability of conversion of prehypertension to normotension: *Journal of Hypertension*. 2017;35(6):1213–8. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001296
  19. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *Journal of Hypertension*. 2017;35(11):2150–60. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001547
  20. Sink KM, Evans GW, Shorr RI, Bates JT, Berlowitz D, Conroy MB et al. Syncope, Hypotension, and Falls in the Treatment of Hypertension: Results from the Randomized Clinical Systolic Blood Pressure Intervention Trial: SYNCOPE, HYPOTENSION, AND FALLS IN THE SPRINT TRIAL. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2018;66(4):679–86. DOI: 10.1111/jgs.15236
  21. Beddhu S, Greene T, Boucher R, Cushman WC, Wei G, Stoddard G et al. Intensive systolic blood pressure control and incident chronic kidney disease in people with and without diabetes mellitus: secondary analyses of two randomised controlled trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018;6(7):555–63. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30099-8
  22. Schiffrin EL, Calhoun DA, Flack JM. SPRINT Proves that Lower Is Better for Nondiabetic High-Risk Patients, but at a Price. *American Journal of Hypertension*. 2016;29(1):2–4. DOI: 10.1093/ajh/hpv190
  23. Kjeldsen SE, Lund-Johansen P, Nilsson PM, Mancia G. Unattended Blood Pressure Measurements in the Systolic Blood Pressure Intervention Trial: Implications for Entry and Achieved Blood Pressure Values Compared With Other Trials. *Hypertension*. 2016;67(5):808–12. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07257
  24. Parati G, Ochoa JE, Bilo G, Zanchetti A. SPRINT Blood Pressure: Sprinting Back to Smirk's Basal Blood Pressure? *Hypertension*. 2017;69(1):15–9. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08216
  25. Drawz PE, Pajewski NM, Bates JT, Bello NA, Cushman WC, Dwyer JP et al. Effect of Intensive Versus Standard Clinic-Based Hypertension Management on Ambulatory Blood Pressure: Results From the SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) Ambulatory Blood Pressure Study. *Hypertension*. 2017;69(1):42–50. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08076

Поступила 12.06.18 (Received 12.06.18)

Меркулов Е. В., Сапельников О. В., Власова Э. Е., Николаева О. А., Черкашин Д. И., Певзнер Д. В., Грамович В. В., Омаров О. М., Саидова М. А., Терещенко А. С., Арутюнян Г. К., Акчурун Р. С.  
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

## ОСЛОЖНЕНИЯ КАТЕТЕРНОЙ АБЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТА С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: СТЕНОЗ ВСЕХ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН. ОСОБЕННОСТИ ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Ключевые слова: изоляция легочных вен, стеноз легочных вен, фибрилляция предсердий, баллонная ангиопластика, стентирование легочных вен.

Ссылка для цитирования: Меркулов Е. В., Сапельников О. В., Власова Э. Е., Николаева О. А., Черкашин Д. И., Певзнер Д. В., Грамович В. В., Омаров О. М., Саидова М. А., Терещенко А. С., Арутюнян Г. К., Акчурун Р. С. Осложнения катетерной абляции у пациента с фибрилляцией предсердий: стеноз всех легочных вен. Особенности эндоваскулярного лечения. *Кардиология*. 2019;59(5):92–96.

### РЕЗЮМЕ

Катетерная абляция является «золотым стандартом» в лечении пациентов с фибрилляцией предсердий. Частота осложнений при таком вмешательстве невелика. Клинически проявляющийся стеноз легочных вен – одно из самых редких и вместе с тем в отсутствие адекватного лечения – наиболее опасных осложнений катетерного лечения пациентов с фибрилляцией предсердий. На примере клинического случая стенозов всех четырех легочных вен, возникших после повторной абляции по поводу фибрилляции предсердий у пациента 61 года, авторы попытались описать причины, особенности диагностики и возможные подходы к лечению.

Merkulov E. V., Sapelnikov O. V., Vlasova E. E., Nikolaeva O. A., Cherkashin D. I., Pevzner D. V., Gramovich V. V., Omarov O. M., Saidova M. A., Tereshchenko A. S., Arutunyan G. K., Akchurin R. S.  
National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

## COMPLICATIONS OF THE CATHETER TREATMENT OF ATRIAL FIBRILLATION: STENOSIS OF ALL PULMONARY VEINS AFTER RADIOFREQUENCY ABLATION

Keywords: pulmonary vein isolation; pulmonary vein stenosis; atrial fibrillation; balloon angioplasty; pulmonary vein stenting.

For citation: Merkulov E. V., Sapelnikov O. V., Vlasova E. E., Nikolaeva O. A., Cherkashin D. I., Pevzner D. V., Gramovich V. V., Omarov O. M., Saidova M. A., Tereshchenko A. S., Arutunyan G. K., Akchurin R. S. Complications of the Catheter Treatment of Atrial Fibrillation: Stenosis of All Pulmonary Veins after Radiofrequency Ablation. *Kardiologiia*. 2019;59(5):92–96.

### SUMMARY

Radiofrequency ablation is the “gold standard” in atrial fibrillation treatment. The frequency of complications is about 3.5–3.9%. The symptomatic pulmonary vein stenosis is one of the most severe complications. In this report we present a clinical case of stenosis of all four pulmonary veins after redo catheter ablation of atrial fibrillation in 61-year-old patient, and discussion of possible causes, specific features of diagnosis, and possible approaches to treatment of this complication.

### Information about the corresponding author:

Nikolaeva Olga A. – MD. E-mail: olga0787@mail.ru

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенное и клинически значимое нарушение ритма сердца. Несмотря на относительную безопасность процедуры радиочастотной абляции (РЧА), общее число осложнений составляет примерно 3,5–3,9%, из которых наиболее распространенными являются тампонада сердца (1,3%) и осложнения в месте сосудистого доступа (1,1%) [1–3].

Стеноз легочных вен (ЛВ) может развиваться в 36,4% случаев и, как правило, носит бессимптомный характер. По данным различных источников, частота клинически проявляющихся стенозов ЛВ не превышает 0,1–3% случаев. По результатам компьютерной томографии, у 976 пациентов после радиочастотной изоляции субстрата ФП (в период с 2005 по 2015 г.) стеноз ЛВ был выявлен в 36,4% случаев, причем частота клинически значимого стенозирования не превышала 1% [4–6].

Принято считать, что симптомы появляются при сужениях одной или нескольких АВ более чем на 70%. По данным литературы, в большинстве случаев описано поражение 1 или 2 вен. Однако в 1998 г. I. M. Robbins и соавт. были описаны 2 клинических случая стеноза всех АВ через 3 мес после успешной процедуры абляции по поводу ФП [7]. В последующем T. De Potter и соавт. описали успешное стентирование стеноза 3 АВ у женщины 53 лет после РЧА по поводу ФП [8].

Клинически стеноз АВ может проявляться болью в грудной клетке, одышкой, кашлем, кровохарканьем, рецидивирующими инфекциями легких и легочной гипертензией и без адекватного лечения имеет неблагоприятный прогноз для пациента [9, 10].

Диагностика базируется на выявлении повышения скорости кровотока в АВ при трансторакальной или чреспищеводной эхокардиографии (ЭхоКГ), а также при помощи визуализирующих методик – магнитно-резонансной томографии (МРТ) или мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с контрастированием [11–13].

В настоящее время не разработан оптимальный подход к лечению. По данным литературы, использование баллонных катетеров с последующей имплантацией периферических сосудистых стентов приводит к более благоприятным результатам, чем простая баллонная ангиопластика, однако даже при имплантации стента частота повторных стенозов может достигать 30–70% случаев. Кроме того, иногда может потребоваться бифуркационное стентирование из-за антрального слияния АВ.

Некоторыми авторами были продемонстрированы результаты использования стентов и баллонов с лекарственным покрытием, предварительно показавших отличный уровень проходимости стента в отдаленном периоде [14, 15]. Несмотря на то что хирургическое лечение является основным для врожденного стеноза АВ, роль хирургии при приобретенном стенозе АВ, связанном с катетерной абляцией субстрата ФП, не определена [16, 17].

На данном клиническом примере мы хотим рассмотреть особенности клинического течения, диагностики и вариант лечения у пациента со стенозами всех АВ после операции РЧА очага ФП.

Пациент Ш., 61 года, в 2016 г. госпитализирован в отделение сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова.

В анамнезе с 2001 г. диагностирована стенокардия напряжения. В 2008 г. при коронарографии выявлено критическое многососудистое поражение коронарного русла, выполнена операция аорто- и маммарокоронарного шунтирования. В послеоперационном периоде постоянно отмечались предсердные нарушения ритма сердца: одиночные и парные предсердные экстрасистолы,

регистрировались короткие пробежки наджелудочковой тахикардии; принимал биспролол 2,5–5,0 мг, варфарин 5 мг/сут. В 2011 г. был назначен соталол в дозе 120 мг/сут. Тогда же выполнена коронарошунтография, по данным которой все шунты функционировали. В дальнейшем отмечалось увеличение количества экстрасистол (до 20 тыс. по суточному монитору электрокардиограммы – ЭКГ), в связи с чем больному в 2013 г. назначен амиодарон с положительным эффектом. Однако через несколько месяцев лечения диагностирован гипотиреоз, индуцированный амиодароном, и препарат был отменен. С ноября 2015 г., по данным суточного мониторирования ЭКГ, выявлены пароксизмы ФП. Госпитализирован в декабре 2015 г., пациенту выполнена РЧА устьев АВ. Послеоперационный период протекал без особенностей, пароксизмальных нарушений ритма не отмечено.

С 2016 г. рецидив ФП. В 2016 г. в связи с непрерывно рецидивирующими пароксизмами ФП, плохой их переносимостью и неэффективностью антиаритмической терапии пациенту проведена повторная операция РЧА.

По данным МСКТ, анатомия АВ без особенностей. Размеры устья левой верхней АВ 1,4×1,3 см, левой нижней АВ 2,0×1,6 см, правой верхней АВ 2,0×1,8 см, правой нижней АВ 1,8×1,7 см.

### Техника операции

Выполнена абляция каватрикуспидального перешейка с параметрами 30–35 Вт, скоростью орошения 30 мл/мин. На ЭКГ регистрировались эпизоды типичного трепетания предсердий. После воздействия в указанной области отмечена трансформация трепетания в ФП. С помощью навигационной системы EnSite Velocity построена электроанатомическая карта левого предсердия (ЛП). Проведена расширенная антральная изоляция АВ орошаемым абляционным электродом Blazer Open Irrigated с параметрами 25–30 Вт, орошение 17 мл/мин. На ЭКГ сохранялась ФП, выполнены дополнительные линии абляции по крыше, задней стенке ЛП и в области митрального истмуса, после чего отмечена трансформация ФП в регулярную левопредсердную тахикардию, осуществлено активационное картирование ЛП, наиболее ранняя область активации – по передней стенке. Выполнена линия абляции по передней стенке ЛП. На ЭКГ отмечена смена фронта активации, построена активационная карта правого предсердия, наиболее ранняя зона активации по передней стенке, в области впадения верхней полой вены, осуществлена абляция с восстановлением синусового ритма. При стимуляции АВ отмечается восстановление проведения на предсердия, проведены дополнительные аппликации. Послеоперационный период протекал без особенностей. Выписан с рекомендациями продолжить следующую

щую терапию: бисопролол 2,5 мг, амлодипин 5 мг, аторвастатин 10 мг, периндоприл 5 мг, аписабан 10 мг, метформин 1000 мг, инсулин.

В последующем пациент чувствовал себя удовлетворительно, нарушения ритма не регистрировались. С апреля 2017 г. отмечено резкое ухудшение состояния в виде появления кашля, болей в грудной клетке, снижения толерантности к нагрузке, одышки при физических нагрузках (ходьба 20–50 м). В период с апреля по июнь 2017 г. дважды находился на стационарном лечении по поводу отека легких.

На момент госпитализации состояние средней тяжести, частота сердечных сокращений (ЧСС) 62 уд/мин, артериальное давление (АД) 110/70 мм рт. ст., в легких дыхание жесткое, проводится во все отделы,  $pO_2$  крови 90–94%. По результатам клинико-инструментальных и лабораторных исследований общий анализ крови без особенностей: гемоглобин 12,65 г/дл, гематокрит 39,9%, эритроциты  $4,34 \cdot 10^{12}/л$ , глюкоза 7,6 ммоль/л, креатинин 131 мкмоль/л, холестерин 3,9 ммоль/л.

На ЭКГ ритм синусовый с ЧСС 69 уд/мин, изменение предсердного компонента по типу P-mitrale, блокада правой ножки пучка Гиса. При рентгенографии органов грудной клетки обращали внимание признаки нарушения легочной гемодинамики: венозная и артериальная легочная гипертензия.

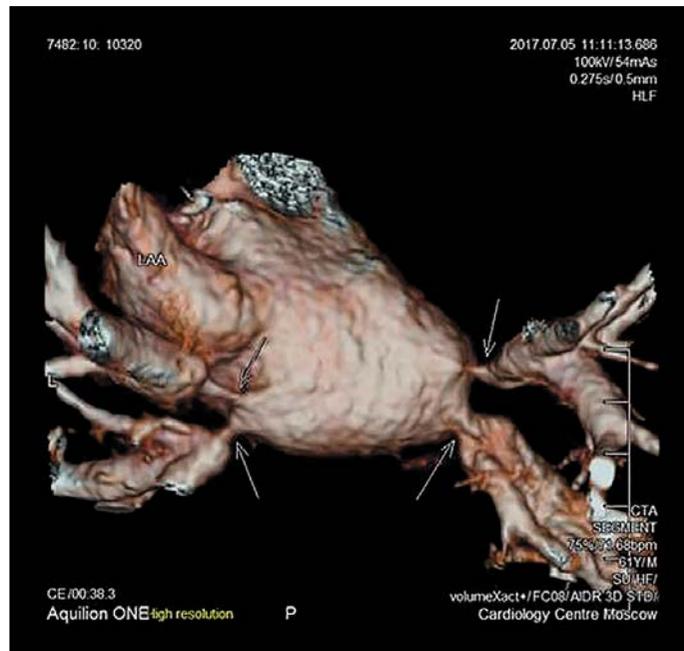
По данным ЭхоКГ: правый желудочек расширен (3,2 см, апикально 4,5 см); легочная артерия расширена (ствол 3,2 см; правая ветвь 2,4 см; левая ветвь 1,8 см); признаки легочной гипертензии: систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) 55 мм рт. ст. Скорость кровотока из правых ЛВ 2,6–2,7 м/с, максимальный градиент давления (МГД) между устьем ЛВ и полостью ЛП 28–29 мм рт. ст.

С целью уточнения диагноза выполнена МСКТ ЛП с контрастированием. Данных в пользу тромбоэмболии легочной артерии и ее ветвей не получено. Шунты проходимы на всем протяжении. Стеноз устьев всех четырех ЛВ. Стеноз устья ЛВ до 0,2×0,3 см, протяженностью 1 см, левой нижней ЛВ до 0,3 см протяженностью 0,4 см, правой верхней ЛВ до 0,25×0,3 см протяженностью 0,45 см, правой нижней ЛВ до 0,5 см (рис. 1).

С учетом полученных результатов, клинического течения заболевания было принято решение о проведении баллонной ангиопластики со стентированием ЛВ.

В полость ЛП установлен управляемый внутрисердечный интродюсер Agilis (Abbott). Выполнено контрастирование ЛВ. В верхней левой ЛВ определяется протяженный субтотальный стеноз, в нижней левой ЛВ стеноз 75%, правая верхняя ЛВ стенозирована на 80%, правая нижняя ЛВ – на 60%. Принято решение о стентировании левой верхней ЛВ и баллонной ангиопластике левой нижней, правой верхней и нижней ЛВ. В устье левой верхней

**Рисунок 1.** МСКТ-картина стеноза всех четырех ЛВ (стрелками указаны места стеноза ЛВ).

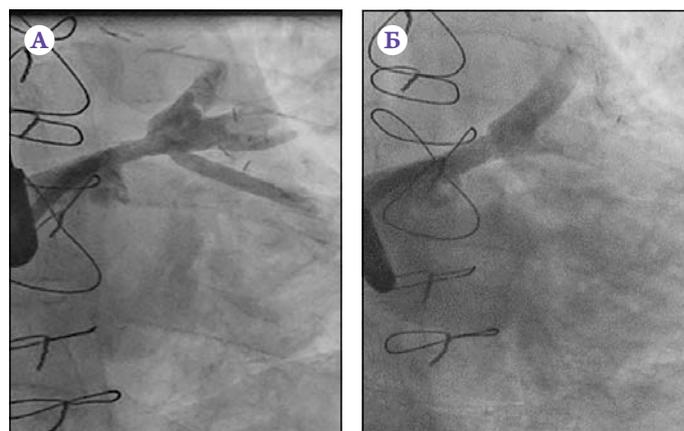


Здесь и на рис. 3, 4: МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография; здесь и на рис. 2–4: ЛВ – легочные вены.

ЛВ выполнен ряд дилатаций баллонными катетерами 4,5×15 мм и 7,0×20 мм, давлением до 14 атм., длительностью до 20 с. При раздувании баллона отмечалось кратковременное снижение  $pO_2$  крови до 82%. При контрольном контрастировании определялось заполнение вены за пределами стеноза. В проксимальном сегменте левой верхней ЛВ от устья установлен стент Express Vascular 7,0×17 ммс применением давления 18 атм., длительностью до 30 с. Остаточный стеноз в месте установки стента 10% (рис. 2).

Затем последовательно выполнена дилатация устьев левой нижней, правой верхней и правой нижней ЛВ баллонным катетером 7,0×20 мм, давлением до 16 атм., длительностью до 20 с.

**Рисунок 2.** Ангиограммы левой верхней ЛВ до (А) и после (Б) имплантации стента.



Остаточный стеноз в месте баллонной ангиопластики левой нижней, правой верхней и нижней ЛВ не более 30%.

Послеоперационный период протекал без особенностей. Показатели гемодинамики стабильны: ЧСС 62 уд/мин; АД 120/70 мм рт. ст.;  $pO_2$  крови 100%.

Лабораторные анализы без существенной динамики: в общем анализе крови гемоглобин 12,6 г/дл, гематокрит 37,6%, эритроциты  $4,28 \cdot 10^{12}$ /л. Биохимия крови: глюкоза 8,10 ммоль/л, креатинин 125 мкмоль/л, мочевины 11,5 ммоль/л.

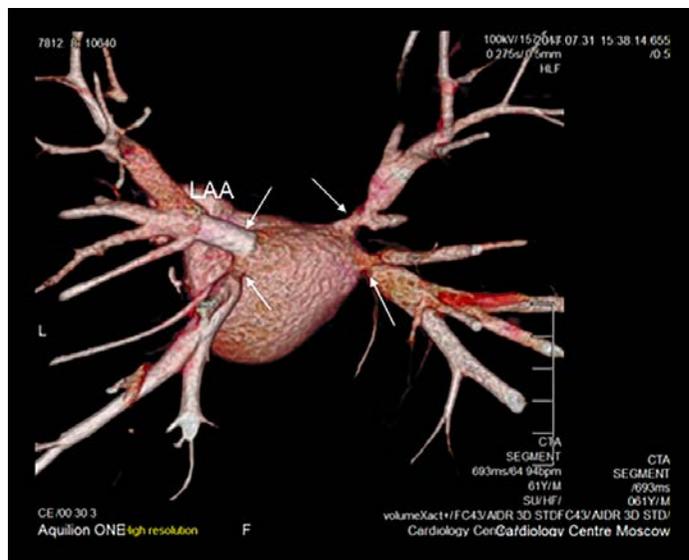
На ЭКГ синусовый ритм, с ЧСС 61 уд/мин. При контрольной рентгенографии нарушений легочной гемодинамики не выявляется. По данным трансторакальной ЭхоКГ визуализируется ускоренный поток из правой нижней ЛВ ( $V_{max}$  2,5 м/с), из левой верхней ЛВ ( $V_{max}$  1,8 м/с). По сравнению с предыдущей ЭхоКГ отмечается уменьшение СДЛА до 32 мм рт. ст.

При контрольной МСКТ: стент в левой верхней ЛВ проходим на всем протяжении, устье левой нижней ЛВ диаметром 0,5 см, правой верхней ЛВ – 0,4 см, правой нижней ЛВ – 0,66 см (рис. 3).

Пациент выписан из стационара на 5-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии.

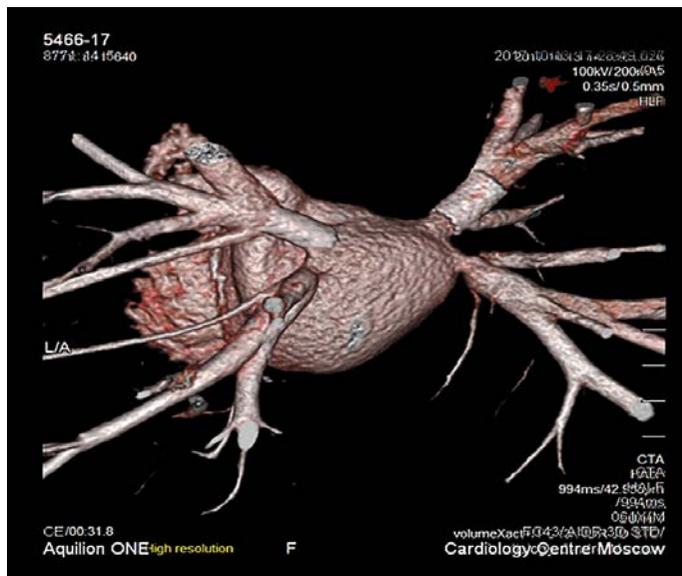
В связи с сохраняющейся умеренной одышкой при контрольном визите через 1 мес больному выполнены стентирование правой верхней ЛВ, баллонная ангиопластика нижних ЛВ. Ранее установленный стент в левой верхней ЛВ проходим, без признаков рестеноза. Устье правой верхней ЛВ стенозировано на 80%. В устье правой верхней ЛВ установлен стент  $8 \times 17$  мм, давлением 16 атм., длительностью 20 с. В устье левой нижней ЛВ выполнена

**Рисунок 3.** МСКТ-картина после стентирования левой верхней ЛВ и баллонной ангиопластики левой нижней, правой верхней и правой нижней ЛВ (места эндоваскулярных вмешательств указаны стрелками).



LAA – ушко левого предсердия.

**Рисунок 4.** МСКТ-картина после поэтапных ангиопластик и стентирований ЛВ.



ангиопластика баллонным катетером  $10 \times 25$  мм давлением до 14 атм., длительностью 20 с. В устье правой нижней ЛВ выполнена ангиопластика баллонным катетером  $10 \times 25$  мм, давлением до 14 атм., длительностью 20 с.

При контрольной ЭхоКГ: правая верхняя ЛВ –  $V_{max}$  1,9 м/с; МГД 7 мм рт. ст.; правая нижняя ЛВ –  $V_{max}$  1,75 м/с, МГД 6 мм рт. ст.; левая верхняя ЛВ –  $V_{max}$  1,26 м/с, МГД 2 мм рт. ст.; левая нижняя ЛВ –  $V_{max}$  1,86 м/с, МГД 5 мм рт. ст. Кровоток в ЛВ ускорен. Однако по сравнению с дооперационными данными (и данными после первого вмешательства) отмечаются значительное уменьшение степени стеноза ЛВ, нормализация давления в легочной артерии (снижение СДЛА с 55 до 25 мм рт. ст.). Назначена терапия: дабигатран 220 мг и ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут постоянно, клопидогрел 75 мг/сут в течение 3 мес.

При контрольной МСКТ через 1,5 мес стенты в верхних легочных венах проходимы на всем протяжении. В нижних легочных венах непротяженные стенозы около 50% (рис. 4). Самочувствие удовлетворительное, сердечная недостаточность I функционального класса по NYHA.

Появление представления об электрофизиологическом и анатомическом субстрате привело к возникновению процедуры катетерной абляции ЛВ, которую можно считать одним из наиболее эффективных методов лечения при ФП. Следует отметить, что, несмотря на значительное совершенствование техники абляции за последнее десятилетие, частота развития стенозов ЛВ остается прежней. По-видимому, это можно объяснить ежегодным неуклонным ростом числа процедур.

Известно, что в большинстве случаев стеноз ЛВ носит бессимптомный характер, имеет благоприятный прогноз и не требует специального лечения [18]. Вместе с тем оче-

видно, что развитие клинических проявлений стеноза ЛВ без своевременного лечения имеет крайне неблагоприятные последствия.

Сравнение различных интервенционных методов лечения, включая баллонную ангиопластику и стентирование, по-прежнему остается областью активной дискуссии. Частота возникновения рестенозов при подобных вмешательствах варьирует в пределах 44–70%. Тем не менее в ряде исследований показано очевидное превосходство стентирования ЛВ по сравнению с первичной баллонной ангиопластикой [19]. Кроме того, исследователями продемонстрировано, что данные различия оказались гемодинамически значимыми при использовании стентов размерами  $\geq 10$  мм [20, 21].

Мы полагаем, что тактика лечения при клинически проявляющихся стенозах ЛВ должна быть рассмотрена индивидуально в каждом конкретном случае. Так, малая протяженность стеноза нижних ЛВ не позволила технически выполнить их стентирование, что, возможно, в последующем может повлиять на прогноз для больного в отдаленном периоде.

Кроме того, предметом дискуссий остаются вопросы, касающиеся антиагрегантной и антикоагулянтной терапии у таких пациентов.

### **Конфликт интересов**

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### **ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Dages N, Hindricks G, Kottkamp H, Sommer P, Gaspar T, Bode K et al. Complications of Atrial Fibrillation Ablation in a High-Volume Center in 1,000 Procedures: Still Cause for Concern? *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2009;20(9):1014–9. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2009.01493.x
2. Chun KRJ, Perrotta L, Bordignon S, Khalil J, Dugo D, Konstantinou A et al. Complications in Catheter Ablation of Atrial Fibrillation in 3,000 Consecutive Procedures. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2017;3(2):154–61. DOI: 10.1016/j.jacep.2016.07.002
3. Yang E, Ipek EG, Balouch M, Mints Y, Chrispin J, Marine JE et al. Factors impacting complication rates for catheter ablation of atrial fibrillation from 2003 to 2015. *Europace*. 2016;19(2):241–9. DOI: 10.1093/europace/euw178
4. Cappato R, Calkins H, Chen S-A, Davies W, Iesaka Y, Kalman J et al. Prevalence and Causes of Fatal Outcome in Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(19):1798–803. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.02.022
5. Gillinov AM, Pettersson G, Rice TW. Esophageal injury during radiofrequency ablation for atrial fibrillation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2001;122(6):1239–40. DOI: 10.1067/mtc.2001.118041
6. Teunissen C, Velthuis BK, Hassink RJ, van der Heijden JF, Voncken E-JPA, Clappers N et al. Incidence of Pulmonary Vein Stenosis After Radiofrequency Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2017;3(6):589–98. DOI: 10.1016/j.jacep.2017.02.003
7. Robbins IM, Colvin EV, Doyle TP, Kemp WE, Loyd JE, McMahon WS et al. Pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation*. 1998;98(17):1769–75. PMID: 9788832
8. De Potter T, Silva Garcia E, Beelen R, Chatzikiyriakou S. Successful Percutaneous Stenting of Severe Radiofrequency-Induced Pulmonary Vein Stenosis in 3 Veins Post-Failed Surgical Correction. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2017;10(3):e17–9. DOI: 10.1016/j.jcin.2016.11.013
9. Holmes DR, Monahan KH, Packer D. Pulmonary Vein Stenosis Complicating Ablation for Atrial Fibrillation. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2009;2(4):267–76. DOI: 10.1016/j.jcin.2008.12.014
10. Saad EB, Rossillo A, Saad CP, Martin DO, Bhargava M, Erciyes D et al. Pulmonary Vein Stenosis After Radiofrequency Ablation of Atrial Fibrillation: Functional Characterization, Evolution, and Influence of the Ablation Strategy. *Circulation*. 2003;108(25):3102–7. DOI: 10.1161/01.CIR.0000104569.96907.7F
11. Yu WC, Hsu TL, Tai CT, Tsai CF, Hsieh MH, Lin WS et al. Acquired pulmonary vein stenosis after radiofrequency catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2001;12(8):887–92. PMID: 11513438
12. Yang M, Akbari H, Reddy GP, Higgins CB. Identification of pulmonary vein stenosis after radiofrequency ablation for atrial fibrillation using MRI. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 2001;25(1):34–5. PMID: 11176290
13. Dong J, Vasamreddy CR, Jayam V, Dalal D, Dickfeld T, Eldadah Z et al. Incidence and Predictors of Pulmonary Vein Stenosis Following Catheter Ablation of Atrial Fibrillation Using the Anatomic Pulmonary Vein Ablation Approach: Results from Paired Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2005;16(8):845–52. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2005.40680.x
14. De Potter TJR, Schmidt B, Chun KRJ, Schneider C, Malisius R, Nuyens D et al. Drug-eluting stents for the treatment of pulmonary vein stenosis after atrial fibrillation ablation. *Europace*. 2011;13(1):57–61. DOI: 10.1093/europace/euq419
15. Cook AL, Prieto LR, Delaney JW, Rhodes JF. Usefulness of Cutting Balloon Angioplasty for Pulmonary Vein In-Stent Stenosis. *The American Journal of Cardiology*. 2006;98(3):407–10. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.02.049
16. Tsao H-M, Chen S-A. Evaluation of pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation. *Cardiac Electrophysiology Review*. 2002;6(4):397–400. PMID: 12438819
17. Holmes DR, Monahan KH, Packer D. Pulmonary Vein Stenosis Complicating Ablation for Atrial Fibrillation. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2009;2(4):267–76. DOI: 10.1016/j.jcin.2008.12.014
18. Qureshi AM, Prieto LR, Latson LA, Lane GK, Mesia CI, Radvansky P et al. Transcatheter Angioplasty for Acquired Pulmonary Vein Stenosis After Radiofrequency Ablation. *Circulation*. 2003;108(11):1336–42. DOI: 10.1161/01.CIR.0000086322.21781.6A
19. Neumann T, Sperzel J, Dill T, Kluge A, Erdogan A, Greis H et al. Percutaneous Pulmonary Vein Stenting for the Treatment of Severe Stenosis After Pulmonary Vein Isolation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2005;16(11):1180–8. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2005.50073.x
20. Neumann T, Kuniss M, Conradi G, Sperzel J, Berkowitsch A, Zaltsberg S et al. Pulmonary Vein Stenting for the Treatment of Acquired Severe Pulmonary Vein Stenosis after Pulmonary Vein Isolation: Clinical Implications after Long-Term Follow-Up of 4 Years. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2009;20(3):251–7. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2008.01316.x
21. Prieto LR, Schoenhagen P, Arruda MJ, Natale A, Worley SE. Comparison of Stent Versus Balloon Angioplasty for Pulmonary Vein Stenosis Complicating Pulmonary Vein Isolation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2008;19(7):673–8. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2008.01110.x

Поступила 26.06.18 (Received 26.06.18)

# Роксера®

розувастатин

5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг



## Верный курс на снижение СС риска

ПРОДЛЕВАЯ  
МОЛОДОСТЬ  
сосудов



90  
таблеток



90  
таблеток



90  
таблеток



90  
таблеток

**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

