

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

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



KARDIOLOGIA

**АНАЛИЗ СМЕРТНОСТИ ОТ ИМ
НА ОСНОВАНИИ ДАННЫХ
МЕДИЦИНСКИХ СВИДЕТЕЛЬСТВ**

**ТЕЧЕНИЕ ОКС у ПАЦИЕНТОВ
С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ФП
В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

**ВЫЯВЛЕНИЕ
ВИРУСНЫХ АНТИГЕНОВ
В АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ
БЛЯШКАХ КА ПРИ ФАТАЛЬНОМ
ИСХОДЕ ИМ**

**МЕТОД ОЦЕНКИ
ПОПУЛЯЦИОННОГО
РИСКА РАЗВИТИЯ ССЗ**

**ТРАНСТОРАКАЛЬНАЯ ЭхоКГ
КАК ЧАСТО ИСПОЛЬЗУЕМЫЙ
МЕТОД НАРУШЕНИЯ
СОКРАТИМОСТИ ЛЖ**

**НОВЫЕ БИОМАРКЕРЫ
ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

**ПРОБЛЕМЫ
ГОСПИТАЛЬНОГО ИМ**

7'2019

Том 59



Преимущества Ксарелто® для профилактики инсульта у пожилых пациентов с ФП



ROCKET AF: Ксарелто® достоверно снижал риск смертельных кровотечений в сравнении с варфарином в том числе у пациентов с ФП пожилого возраста* с нарушением функции почек¹



Однократный режим дозирования и календарная упаковка Ксарелто® могут помочь пожилым пациентам соблюдать ваши рекомендации²⁻⁴



Только Ксарелто® продемонстрировал значимое снижение риска ИМ/ОКС среди ПОАК по данным крупного мета-анализа РКИ⁵

*Результаты представлены для подгруппы пациентов с умеренным нарушением функции почек в исследовании ROCKET AF, средний возраст в которой составил 79 лет. Согласно результатам субанализа у пациентов с ФП в возрасте 75 лет и старше в исследовании ROCKET AF частота инсульта/СЗ и больших кровотечений была сопоставимой на терапии ривароксабаном и варфарином, при более высокой общей частоте больших и небольших клинически значимых кровотечений на терапии ривароксабаном. Имеются ограничения, указанные в первоисточниках. Полные результаты исследований приведены в первоисточниках. ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты; РКИ – рандомизированные клинические исследования; КлКр – клиренс креатинина.

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

или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, итраконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин), повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), выраженное снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор⁶, диарея, рвота⁶, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях⁶, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию⁶), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины)⁶, лихорадка⁶, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), повышение активности «печеночных» трансаминаз, кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома.

⁶ наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.

⁷ наблюдались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет.

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

Владелец регистрационного удостоверения и производитель: Байер АГ, Германия.

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

Литература: 1. Fox K.A., et al. Eur Heart J. 2011; 32(19): 2387–94. 2. McHorney C.A., et al. Curr Med Res Opin. 2015 Dec; 31(12): 2167–73. 3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто® 15/20 мг ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.08.2018. 4. Kirchhof P., et al. Journal of the American College of Cardiology Jul 2018; 72 (2): 141–153. 5. Mak K.-H., BMI Open, 2012; 2: e001592.

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

KARDIOLOGIJA

MONTHLY JOURNAL

7'2019

Том 59

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

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

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

РЕДАКЦИЯ

121087, г. Москва, проезд Береговой, д. 5, корпус 2, помещение 215
тел.: +7 495 7652428
(моб. тел.) +7 926 2038202
E-mail: kruglova-cardio@mail.ru,
Web-сайт: lib.oss.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)	Джусипов А. К. (Казахстан)	Попович М. И. (Молдавия)
Азизов В. А. (Азербайджан)	Иоселиани Д. Г. (Москва)	Савина Н. М. (Москва)
Атьков О. Ю. (Москва)	Карпов Р. С. (Томск)	Терещенко С. Н. (Москва)
Белов Ю. В. (Москва)	Коваленко В. Н. (Украина)	Чазов Е. И. (Москва)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)	Курбанов Р. Д. (Узбекистан)	Шалаев С. В. (Тюмень)

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 18.07.2019. 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

7'2019

vol. 59

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

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

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

is cited and indexed: Web of Science и Scopus

Founder of the magazine

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

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

EDITORIAL OFFICE

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

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

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

PUBLISHER

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

Address for correspondence:

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

Catalog PRESSA ROSSII:

71440 – Personal, 71441 – Corporate

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

Deputy Editor – Arutyunov G. P. (Moscow)

Deputy Editor – Mareev V. Yu. (Moscow)

Deputy Editor – Sidorenko B. A. (Moscow)

Responsible secretarial – Liakishev A. A. (Moscow)

Responsible secretarial – Rylova A. K. (Moscow)

EDITORIAL BOARD

Ageev F. T. (Moscow)

Alekhin M. N. (Moscow)

Anker Stefan (Germany)

Ardashev A. V. (Moscow)

Aronov D. M. (Moscow)

Batyrallyev T. A. (Kyrgyzstan)

Boytsov S. A. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Galyavich A. S. (Kazan)

Garganeeva A. A. (Tomsk)

Gendlin G. E. (Moscow)

Gilyarevsky S. R. (Moscow)

Glezer M. G. (Moscow)

Golitsyn S. P. (Moscow)

Gratsiansky N. A. (Moscow)

Gurevich M. A. (Moscow)

Deev A. D. (Moscow)

Dovgalevsky P. Ya. (Saratov)

Drapkina O. M. (Moscow)

Duplyakov D. V. (Samara)

Zadionchenko V. S. (Moscow)

Zateyschikov D. A. (Moscow)

Kapelko V. I. (Moscow)

Karpov Yu. A. (Moscow)

Kobalava Zh. D. (Moscow)

Koziolova N. A. (Perm)

Lopatin Yu. M. (Volgograd)

Mamedov M. N. (Moscow)

Martsevich S. J. (Moscow)

Nedogoda S. V. (Volgograd)

Oganov R. G. (Moscow)

Orlova Ia. A. (Moscow)

Paleev N. R. (Moscow)

Panchenko E. P. (Moscow)

Perepech N. B. (S-Petersburg)

Pershukov I. V. (Voronezh)

Pogosova N. V. (Moscow)

Pokrovsky A. V. (Moscow)

Rozenshtaukh L. V. (Moscow)

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)

Gabinsky Y. L. (Yekaterinburg)

Dzhusipov A. K. (Kazakhstan)

Iosseliani D. G. (Moscow)

Karpov R. S. (Tomsk)

Kovalenko V. N. (Ukraine)

Kurbanov R. D. (Uzbekistan)

Popovich M. I. (Moldova)

Savina N. M. (Moscow)

Tereshchenko S. N. (Moscow)

Chazov E. I. (Moscow)

Shalaev S. V. (Moscow)

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

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

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

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

Printed in PC PRINTEX.

Periodicity – 12 issues per year.

Circulation – 5 000 copies.

Reprint is possible only with permission of publishing house.

© ООО «Общество специалистов по сердечной недостаточности»

Содержание

ПЕРЕДОВАЯ

Драпкина О. М., Самородская И. В., Вайсман Д. Ш.
Возможности и проблемы анализа смертности от инфаркта миокарда на основании данных медицинских свидетельств о смерти (на примере Тульской области)

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Коннов М. В., Деев А. Д.
Собственные и родительские предикторы гипертриглицеридемии у детей лиц с ранней ишемической болезнью сердца

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

Татаринцева З. Г., Космачева Е. Д., Рафф С. А., Кручинова С. В., Порханов В. А.
Особенности течения острого коронарного синдрома у пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий в клинической практике по данным регистра острого коронарного синдрома

АРИТМИИ СЕРДЦА

Григорян С. В., Азарпетян Л. Г., Степанян А. А.
Опыт применения мелдония у больных с желудочковой эстрасистолией ишемического генеза

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Хасанов А. Х., Бакиров Б. А., Давлетшин Р. А., Нурмухаметова Р. А., Кудлай Д. А.
Кластерные особенности коморбидных проявлений у пациентов среднего возраста с мультифокальным атеросклерозом из группы высокого риска сосудистых осложнений

Алексеева Я. В., Ребенкова М. С., Гомбожапова А. Э., Роговская Ю. В., Рябов В. В.
Выявление кардиотропных вирусных антигенов в атеросклеротических бляшках коронарных артерий у пациентов с фатальным инфарктом миокарда

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Максимов С. А.
Применение метода оценки популяционного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний: обоснование и примеры использования

Contents

LEADING ARTICLE

- 5 *Drapkina O. M., Samorodskaya I. V., Vaysman D. Sh.*
Opportunities and Problems of Analysis of Mortality from Myocardial Infarction According to Medical Certificates of Death (on the Example of the Tula Region)

ISCHEMIC HEART DISEASE

- 11 *Konnov M. V., Deev A. D.*
Own and Parental Predictors of Hypertriglyceridemia in Children of Persons with Early Ischemic Heart Disease

ACUTE CORONARY SYNDROME

- 19 *Tatarintseva Z. G., Kosmacheva E. D., Raff S. A., Kruchinova S. V., Porkhanov V. A.*
Specific Features of the Course of Acute Coronary Syndrome in Patients with Newly Developed Atrial Fibrillation in Clinical Practice According to the Data of the Register of Acute Coronary Syndrome

CARDIAC ARRHYTHMIAS

- 26 *Grigoryan S. V., Hazarapetyan L. G., Stepanyan A. A.*
An Experience of Meldonium Use in Patients with Ventricular Arrhythmias of Ischemic Genesis

ATHEROSCLEROSIS

- 31 *Khasanov A. Kh., Bakirov B. A., Davletshin R. A., Nurmukhametova R. A., Kudlay D. A.*
Clinical Features of Comorbid Cluster and Premorbidly Manifestations in Patients with High Vascular Risk in the Middle Age Category with the Presence of Multifocal Atherosclerosis

- 38 *Alekseeva Ya. V., Rebenkova M. S., Gombozharova A. E., Rogovskaya Yu. V., Ryabov V. V.*
Detection of Antigens of Cardiotropic Viruses in Atherosclerotic Plaques in Patients with Fatal Myocardial Infarction

EPIDEMIOLOGY

- 44 *Maximov S. A.*
The Method of Assessment of the Population Risk of Cardiovascular Diseases: Rationale and Examples of Application

Содержание

ОБЗОРЫ

Лыков Ю. В., Дятлов Н. В.,
Морозова Т. Е., Дворецкий Л. И.
Госпитальный инфаркт миокарда:
масштабы проблемы

ПРАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ ПРИЛОЖЕНИЕ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКИХ ВРАЧЕЙ

КЛИНИЧЕСКИЕ СЕМИНАРЫ

Быкова А. А., Малиновская Л. К., Чомахидзе П. Ш.,
Трушина О. В., Шалтаева Ю. Р., Беляков В. В.,
Головин А. В., Першенков В. С., Сыркин А. А.,
Бетелин В. Б., Копылов Ф. Ю.
Анализ выдыхаемого воздуха в диагностике
сердечно-сосудистых заболеваний

Васюк Ю. А., Несветов В. В.,
Ющук Е. Н., Щербак М. М.
Клинические возможности
и ограничения в применении современных
технологий в эхокардиографии

Мкртумян А. М., Маркова Т. Н., Мищенко Н. К.
Анализ сердечно-сосудистой безопасности
современных сахароснижающих препаратов

Гайнитдинова В. В., Авдеев С. Н.
Новые биомаркеры легочной гипертензии

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Альмуханова А. Б., Пивцова А. М., Зеленская Е. А.
Фибрилляция желудочков у пациента
с имплантированным устройством
LVAD Heart Mate II

Contents

LITERATURE REVIEW

52 Lykov Yu. V., Dyatlov N. V.,
Morozova T. E., Dvoretzky L. I.
In-hospital Myocardial Infarction:
Scale of the Problem

PRACTICAL CARDIOLOGY SUPPLEMENT FOR PRACTISING PHYSICIANS

CLINICAL SEMINARS

61 Bykova A. A., Malinovskaya L. K.,
Chomakhidze P. Sh., Trushina O. V., Shaltaeva Y. R.,
Belyakov V. V., Golovin A. V., Pershenkov V. S.,
Syrkin A. L., Betelin V. B., Kopylov Ph. Yu.
Exhaled Breath Analysis in Diagnostics
of Cardiovascular Diseases

68 Vasyuk Yu. A., Nesvetov V. V.,
Yushuk E. N., Scherbak M. M.
Clinical Capabilities and Limitations
in the Use of Modern Technologies
in Echocardiography

76 Mkrtumyan A. M., Markova T. N., Mishchenko N. K.
Analysis of Cardiovascular Safety
of Novel Glucose-Lowering Medications

84 Gaynitdinova V. V., Avdeev S. N.
Novel Biomarkers of Pulmonary Hypertension

CASE REPORT

95 Almukhanova A. B., Pivtsova A. M., Zelenskaya Y. A.
Ventricular Fibrillation in a Patient
with Implanted Left Ventricular
Assist Device HeartMate II

Драпкина О. М.¹, Самородская И. В.¹, Вайсман Д. Ш.²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, Москва, Россия

ВОЗМОЖНОСТИ И ПРОБЛЕМЫ АНАЛИЗА СМЕРТНОСТИ ОТ ИНФАРКТА МИОКАРДА НА ОСНОВАНИИ ДАННЫХ МЕДИЦИНСКИХ СВИДЕТЕЛЬСТВ О СМЕРТИ (НА ПРИМЕРЕ ТУЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ)

Ключевые слова: инфаркт миокарда, медицинские свидетельства о смерти, множественные причины смерти, статистика смертности, МКБ-10.

Ссылка для цитирования: Драпкина О. М., Самородская И. В., Вайсман Д. Ш. Возможности и проблемы анализа смертности от инфаркта миокарда на основании данных медицинских свидетельств о смерти (на примере Тульской области). Кардиология. 2019;59(7):5–10.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Анализ заполнения медицинских свидетельств о смерти (МСС) жителей Тульской области, в которых в 2017 г. острый и повторный инфаркт миокарда (ИМ) был указан в качестве как первоначальной причины смерти (ППС), так и множественных причин смерти (МПС). **Материалы и методы.** Из электронной базы данных МСС жителей Тульской области за 2017 г. отобраны все МСС, в которых был записан диагноз ИМ независимо от того, в каком разделе МСС он был указан. Всего проанализировано 689 МСС; из них 43,8% у мужчин и 56,2% у женщин. **Результаты.** Средний возраст умерших составил 72,6±11,3 года (у мужчин 67,25±0,62 года, у женщин 76,7±9,8 года; p<0,001). Мультиморбидная патология зарегистрирована у 31,5% умерших. В 77,9% случаев ИМ был выбран в качестве ППС и в 22,1% как осложнение других заболеваний (сахарный диабет, рак, клапанные пороки сердца и др.). В качестве осложнений ИМ зарегистрированы сердечная недостаточность – 50,2%, гемоторапоната – 24,5%, кардиогенный шок – 3,6%, фибрилляция желудочков – 0,3%. Не указаны осложнения ИМ в 3,9% случаев. Выявлено, что оформление МСС не соответствует установленным правилам. Представлены проблемы определения ППС при наличии мультиморбидной патологии и изучения МПС с применением кода МКБ-10. **Выводы.** Анализ смертности только по ППС снижает показатели смертности от ИМ, а неудовлетворительное качество заполнения МСС – возможность выявления МПС, что препятствует коррекции приоритетов в организации медицинской помощи. Выявленные проблемы кодирования причин смерти требуют неотложных решений со стороны профессиональных сообществ кардиологов, патологоанатомов и Министерства здравоохранения.

Drapkina O. M.¹, Samorodskaya I. V.¹, Vaysman D. Sh.²

¹ National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

² Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

OPPORTUNITIES AND PROBLEMS OF ANALYSIS OF MORTALITY FROM MYOCARDIAL INFARCTION ACCORDING TO MEDICAL CERTIFICATES OF DEATH (ON THE EXAMPLE OF THE TULA REGION)

Keywords: myocardial infarction; medical certificates of death; multiple causes of death; mortality statistics; ICD-10.

For citation: Drapkina O. M., Samorodskaya I. V., Vaysman D. Sh. Opportunities and Problems of Analysis of Mortality from Myocardial Infarction According to Medical Certificates of Death (on the Example of the Tula Region). Kardiologiia. 2019;59(7):5–10.

SUMMARY

Aim: to analyze the quality of completion medical certificates of death (MCD) of residents of the Tula region, in which in 2017 acute and subsequent myocardial infarction (MI) was listed as the underlying cause of death (UCD) or as multiple causes of death (MC). **Materials and methods.** From the electronic database (DB) of MCD of residents of Tula region for 2017 we selected all MSD in which MI was written down irrespective of a section of MCD. A total of 689 MSD (43.8% men and 56.2% women) were analyzed. **Results.** Mean age of the deceased was 72.6±11.3 years (men 67.25±0.62; women 76.7±9.8; p<0.001). Multimorbid pathology was registered in 31.5% of the deceased. In 77.9% of cases myocardial infarction was selected as the UCD and in 22.1% – as a complication of other diseases. Among registered MI complications were hemotamponade (24.5%), cardiogenic shock (3.6%), ventricular fibrillation (0.3%), heart failure (50.2%). Complications of MI were not listed in 3.9% of MCD. Analysis of MCD showed that their completion did not comply with established ICD-10 rules and recommendations of Ministry of Health of RF; all lines were filled out only in 1% of completed MCD. Also, problems of determining the initial cause of death when myocardial infarction occurred

in the presence of multimorbid pathology were revealed. *Conclusion.* Mortality analysis using solely UCD leads to decreasing mortality rates from MI, and unsatisfactory quality of filling the MCD decreases the ability to identify MC, that prevents the correction of priorities in the organization of medical care. The revealed problems of coding causes of death require urgent solutions from the professional community of cardiologists, pathologists, and the Ministry of Health.

Information about the corresponding author: Samorodskaya Irina V. – MD, PhD, professor. E-mail: samor2000@yandex.ru

Инфаркт миокарда (ИМ) занимает одно из важнейших мест в структуре смертности от болезней системы кровообращения. По данным Росстата, в 2017 г. в Российской Федерации было зарегистрировано около 185 тыс. случаев ИМ у взрослых, из них около 58 тыс. закончились летально. Общеизвестно, что на статистику смертности от отдельных причин из класса болезней системы кровообращения значительное влияние оказывают субъективные факторы (различия в подходах к статистической разработке смертности населения, связанные с разной интерпретацией правил и рубрик Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10), дефекты заполнения медицинской документации и кодирования причин смерти, нельзя также исключить политические и/или экономические причины). Кроме того, мировая статистика смертности основана только на одной – первоначальной причине смерти (ППС) [1].

Однако каждый врач знает, насколько часто у одного пациента регистрируется несколько заболеваний – по данным исследований, распространенность сочетанной патологии колеблется от 3 до 98% в зависимости от возраста изучаемой популяции, критериев оценки множественности патологии («мультиморбидности», «коморбидности», «полипатии») и источников информации (база данных, скрининг и др.) [2, 3].

В клинической практике в зависимости от степени влияния на прогноз принято выделять такие понятия, как «конкурирующие заболевания», «сочетанные заболевания», «фоновые заболевания», «комбинированное основное заболевание». В то же время, исходя из правил МКБ, нельзя поставить знак равенства между конкурирующим заболеванием в диагнозе и конкурирующей причиной смерти при заполнении медицинских свидетельств о смерти (МСС). В части I МСС записывается только одно основное заболевание с осложнениями. Фоновые, конкурирующие, сопутствующие заболевания, если они способствовали смерти, включаются в часть II свидетельства как прочие причины смерти. При анализе множественных причин смерти (МПС), к которым относят все причины смерти, указанные в МСС, выделяют первоначальную и конкурирующие (все остальные, кроме первоначальной) причины [4–6].

Если ИМ записан в свидетельстве как осложнение, то в официальной статистике ИМ не регистрируется

как самостоятельное заболевание, и такие случаи можно проанализировать только по МПС.

Исходя из изложенного, изучение смертности от ИМ (как первоначальной, так и конкурирующей причины смерти) на основании первичной медицинской документации имеет большое значение для понимания происходящих патологических процессов, анализа динамики смертности, оценки эффективности тех или иных программ и организации помощи пациентам с мультиморбидной патологией, последующего планирования и организации профилактических и лечебных мероприятий, направленных на снижение показателей смертности в популяции. Изучение логической последовательности необходимо для понимания механизма смерти и разработки мероприятий, направленных на снижение смертности [1].

Цель исследования: анализ качества заполнения МСС жителей Тульской области, в которых в 2017 г. ИМ был указан в качестве как первоначальной, так и множественных причин смерти.

Материалы и методы

Данные об умерших получены из МСС с использованием четырехзначных кодов МКБ-10 и внесенных в базу данных по смертности жителей Тульской области в 2017 г.

Анализ данных проводился в несколько этапов. На первом этапе из базы данных умерших жителей Тульской области были отобраны все случаи смерти, в которых в МСС был записан ИМ независимо от того, в каком разделе свидетельства о смерти он был указан. Всего в 2017 г. ИМ был указан в 689 свидетельствах, общее число заболеваний/состояний, указанных в МСС, составило 1610.

На втором этапе были проведены анализ частоты регистрации в МСС других заболеваний, кроме ИМ, и сравнение демографических характеристик в группах в отсутствие и с наличием других заболеваний, кроме ИМ (сравнение выполнялось с помощью критерия Стьюдента и χ^2). В качестве заболеваний не рассматривались состояния, которые явно были осложнениями ИМ (кардиогенный шок, отек легких, нарушения ритма, тампонада сердца, гемоперикард).

На третьем этапе был проведен анализ правильности заполнения МСС с учетом всей внесенной информации. Для анализа по МПС была использована методика, предложенная ранее [7].

Результаты

В анализ базы данных включены данные 689 умерших, из них 302 (43,8%) мужчин и 387 (56,2%) женщин. Средний возраст умерших составил $72,6 \pm 11,3$ года (у мужчин $67,25 \pm 0,62$ года, у женщин $76,7 \pm 9,8$ года; $p < 0,001$).

Кроме ИМ у 203 (29,5%) умерших зарегистрировано одно заболевание и у 14 (2%) – два заболевания, не относящиеся к ишемической болезни сердца. Не выявлено статистически значимых различий по возрасту между группами лиц, у которых в свидетельствах о смерти были зарегистрированы какие-либо заболевания, кроме ИМ (только ИМ – $72,6 \pm 11,9$ года, ИМ и любое другое заболевание – $72,5 \pm 12,1$ года). У женщин чаще, чем у мужчин, в свидетельствах о смерти регистрировались другие, чем ИМ, заболевания (35,9% против 25,8%).

Выявлено, что всего в 7 свидетельствах заполнены 3 строки, что требуется по правилам МКБ-10, и указана только одна причина в части II свидетельства, что недостаточно. У 7 умерших была заполнена только строка «а», т.е. ИМ указан в качестве ППС без указания непосредственной и промежуточной причин смерти, что не соответствует правилам МКБ-10. Всего в 30 случаях ИМ, являющегося ППС, в МСС диагноз указан правильно, в строке «в» (в остальных случаях неправильно – либо в строке «а», либо в строке «б»).

Согласно первичной медицинской документации, от ИМ как ППС умерли 549 (79,6%) человек и 140 (20,4%) – от других причин (т.е. ИМ являлся по правилам МКБ-10 следствием другого заболевания). После экспертной оценки, основанной на правилах кодирования и выбора ППС МКБ-10, ИМ был определен ППС у 537 (77,9%) умерших, а у 152 (22,1%) был указан как осложнение других заболеваний (т.е. в соответствии с 4-м универсальным определением ИМ должен быть

ИМ 2-го типа). Таким образом, как минимум в 12 случаях трактовка ППС зависела от интерпретации врачами правил МКБ-10 (табл. 1).

В числе других заболеваний, выбранных по правилам МКБ-10 в качестве ППС, на первом месте стоит сахарный диабет – 101 (66,5%) случай. На втором – злокачественные новообразования (24 случая; 15,8%), на третьем – болезни системы кровообращения (18 случаев; 11,8%) – цереброваскулярные, хронические ревматические и другие болезни сердца, на четвертом – прочие болезни: 8 случаев – болезни органов пищеварения и 1 случай – врожденные аномалии.

Из осложнений ИМ зарегистрирована гемотампонада в 169 (24,5%) случаях. Причем только в 42% случаев код по МКБ-10 был указан правильно – I23.0 (разрыв стенки сердца с гемоперикардом). В остальных случаях был указан код I31.9, который не имеет отношения к ИМ. Кардиогенный шок указан в 25 (3,6%) МСС, фибрилляция желудочков – у 2 (0,3%) пациентов. Во всех случаях кардиогенный шок имел код R57.0 (шок, не классифицированный в других рубриках).

У 330 (47,9%) умерших в качестве осложнений указан код I50.1 (согласно МКБ-10, в данный код входят левожелудочковая недостаточность и отек легких при заболевании сердца). Застойная сердечная недостаточность (код I50.0) указана в 13 (1,9%) случаях и сердечная недостаточность неуточненная (I50.9) – в 3 (0,4%). Всего – 346 (50,2%).

В 17 (2,5%) случаях в качестве осложнений указан код J81. X (отек легких при болезнях легких) в отсутствие в МСС записи о заболеваниях легких у пациента, что является ошибкой кодирования.

Не указаны осложнения ИМ у 27 (3,9%) умерших, и у 31 (4,5%) зарегистрированы в качестве непосредственной причины смерти состояния, не являющиеся непосред-

Таблица 1. Различия в выборе ППС в случаях разной интерпретации правил МКБ-10

Выбранная врачами ППС	ППС по правилам выбора МКБ-10
Острый трансмуральный передний инфаркт миокарда (ОТПИМ)	Стеноз с недостаточностью аортального клапана
ОТПИМ	Злокачественное новообразование сигмовидной кишки
ОТПИМ	Аортальный (клапанный) стеноз
ОТПИМ	Опухоль мозга
Острый ИМ нижней стенки	Сахарный диабет 2-го типа с множественными осложнениями
ОТПИМ	Злокачественное новообразование почки
ОТПИМ	Сахарный диабет 2-го типа с множественными осложнениями
Острый трансмуральный ИМ других локализаций	Аортальный (клапанный) стеноз
Повторный ИМ передней стенки	Стеноз аортального клапана
Повторный ИМ нижней стенки	Хронический лимфоцитарный лейкоз
Повторный ИМ передней стенки	Диабет сахарный инсулиннезависимый с множественными осложнениями
ОТПИМ	Острый инфекционный эндокардит

ППС – первоначальная причина смерти; ИМ – инфаркт миокарда. МКБ-10 – Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра.

ственным осложнением ИМ (тромбоэмболия легочной артерии, кровотечение, отек мозга, анемия и т.д.). Однако, если в соответствии с правилами МКБ-10 исключить сердечную недостаточность, то в 277 случаях в МСС записана только одна ППС – ИМ без указания осложнений.

Наиболее типичные ошибки в МСС – отсутствие осложнений или записанное одно осложнение, отсутствие логической последовательности (состояние, записанное строкой ниже, не является причиной возникновения состояния, записанного на строке выше), несоответствие кода осложнению ИМ, неправильный выбор ППС.

Анализ показал, что состояния, выбираемые в качестве ППС (сахарный диабет, злокачественные новообразования, острое нарушение мозгового кровообращения и др.), не всегда располагаются на строке «в», как это требуется правилами МКБ-10. Это связано с тем, что врачами не заполняются все 3 строки части I свидетельства, т.е. указывается только одна ППС, или ППС и одно осложнение.

Обсуждение

Проведенный анализ наглядно показал, во-первых, неудовлетворительное качество заполнения МСС, во-вторых, проблемы, связанные с различиями в интерпретации правил МКБ-10, в-третьих, отсутствие в настоящее время возможностей учета, контроля и адекватного анализа МПС.

В настоящее время статистика смертности ведется только по ППС, но при таком подходе из всей информации, записанной в МСС, используется только 54,9%. В то же время только проведение детального анализа по МПС может позволить разработать полноценный план мероприятий по снижению смертности населения как от отдельных причин, так и от мультиморбидной патологии.

О неудовлетворительном качестве заполнения МСС свидетельствует то, что в части I на трех строках было записано 1172 состояния, что в среднем составляет 1,7 состояния на 1 свидетельство о смерти, хотя в большинстве случаев правильного заполнения МСС должны присутствовать записи на всех строках. Только 72 (10,4%) свидетельства имеют 3 заполненные строки. В части II свидетельства указано всего 84 состояния, что составляет 6,7%, и крайне недостаточно для анализа смертности по МПС. Всего у 1/3 пациентов зарегистрирована мультиморбидная патология. Учитывая данные исследований и средний возраст умерших (72,6 года), маловероятно, чтобы у умерших не было других заболеваний, кроме ИМ [2, 3].

Необходимо обратить внимание на то, что из 537 случаев, когда ИМ являлся ППС, всего в 30 (5,5%) МСС ИМ указан в строке «в», что свидетельствует о несоблюдении правил МКБ-10. Согласно правилам МКБ-10, в случае

смерти в первичной медицинской документации выставляется заключительный клинический посмертный диагноз, записанный по общепринятым рубрикам (основное заболевание, осложнения основного заболевания, фоновые, конкурирующие и сопутствующие заболевания).

В часть I п. 19 МСС вносят: в строку «в» ИМ или другое заболевание (основное заболевание из посмертного диагноза); в строках «а» и «б» записывают 2 наиболее тяжелых осложнения (если не указано никаких осложнений, это свидетельствует о неправильном заполнении МСС или непонимании врачом механизмов смерти).

Спорным, не до конца отрегулированным является вопрос определения ППС при наличии у пациента мультиморбидной патологии (ИМ развивается у пациента со злокачественным образованием, сахарным диабетом или бронхиальной астмой). Согласно МКБ-10, при наличии такого сочетания ИМ является осложнением указанных заболеваний (т.е. теоретически ИМ 2-го типа). Однако согласно 4-му универсальному определению ИМ (2018 г.), при проведении дифференциальной диагностики ИМ 1-го типа и ИМ 2-го типа должна быть рассмотрена вся клиническая информация, и острый разрыв атеротромботической бляшки не является признаком ИМ 2-го типа [8]. Следует отметить, что в большинстве случаев ИМ может быть диагностирован при жизни с помощью неинвазивных методов, без проведения коронарографии (т.е. для установления посмертного диагноза ИМ не всегда необходимо патологоанатомическое исследование). Однако разрыв атеротромботической бляшки нельзя выявить с помощью электрокардиографии, эхокардиографии или тропониновых тестов. В то же время для статистики смертности тип ИМ значения не имеет.

Следовательно, требуется согласование мнений экспертов, работающих над клиническими рекомендациями для кардиологов, и экспертов, работающих с МКБ-10, о том, в каких случаях ИМ может/должен кодироваться как ППС у пациентов с мультиморбидной патологией, и в каких случаях при мультиморбидной патологии без проведения инвазивных или патологоанатомических исследований ИМ является ППС, а в каких случаях – осложнением другого заболевания или конкурирующей причиной смерти.

Выявленные нами структура и частота осложнений при ИМ не соответствуют описываемой в литературе частоте осложнений [8]. Можно предположить, что различия связаны с тем, что в научной и учебной литературе описывается частота развития осложнений у всех пациентов с ИМ, а в нашем исследовании указана частота развития осложнений только у умерших, и только тех осложнений, которые указаны в строках «а» и «б» (как 2 наиболее тяжелых осложнения). Кроме того, в отличие от научных

исследований, на практике в МСС врачи вносят лишь малую часть осложнений ИМ. С нашей точки зрения, этим и несогласованностью клинических формулировок и формулировок МКБ-10 объясняются различия между выявленными нами данными и данными другого исследования, в котором в качестве непосредственной причины смерти отек легких отмечен в 41,8%; миомаляция с гемотампонадой – в 17,4%; кардиогенный шок – в 16,3%; аритмический шок – в 15,1%, декомпенсация хронической бивентрикулярной сердечной недостаточности – в 5,8% наблюдений, и 3,6% наблюдений пришлось на редкие варианты осложнений [9]. При этом нам не удалось найти публикаций, в которых представлен анализ МПС при ИМ.

Следует отметить, что сердечная недостаточность как осложнение ИМ всегда вносится врачами в историю болезни и амбулаторную карту. Однако согласно правилам МКБ-10, сердечная и дыхательная недостаточность являются элементом механизма смерти, т.е. встречаются у 100% умерших, и не выбираются как причина смерти в МСС. Следовательно, при анализе МПС 354 случая осложнений (сердечная и дыхательная недостаточность), согласно правилам МКБ-10, необходимо исключать из базы данных. После исключения сердечной и дыхательной недостаточности как осложнений ИМ коэффициент кратности множественных причин смерти (ККМПС), представляющий собой отношение МПС к первоначальной, снизился с 2,9 до 2,2. Уменьшение ККМПС до 2,2 (норматив $\geq 2,6$) свидетельствует о недостатке прочих причин смерти, записанных в части II свидетельства, что снижает возможности анализа по МПС. Исключение из МСС термина «сердечная недостаточность», вероятно, должно подразумевать применение других терминов, свидетельствующих о жизнеугрожающих осложнениях, в основе которых лежит сердечная недостаточность (кардиогенный шок, отек легких). Данный вопрос также требует согласованного экспертного мнения.

С нашей точки зрения, полученные нами результаты свидетельствуют о том, что в настоящее время нет полноценных исследований по оценке МПС и роли МПС в показателях смертности населения.

Ограничения исследования. При первичном анализе ККМПС – отношение множественных причин смерти к первоначальной – составил 2,9. После верификации базы данных ККМПС составил 2,2. Данный коэффициент недостаточный для анализа по МПС (норматив $\geq 2,6$). Причина низкого ККМПС в недостаточно полном заполнении части II МСС. Данная ситуация объясняется тем, что врачами при оформлении свидетельств не соблюдаются правила МКБ-10 [1, 6, 10]: во многих случаях не выстраивается логическая последовательность патогенеза умирания, не заполняется раздел II свидетельства, в котором должны указываться прочие важные при-

чины, способствовавшие смерти, но не связанные с ней. Недостаток этих причин влияет на ККМПС и не позволяет проводить полный анализ по МПС.

В 18 свидетельствах экспертом был произведен переывбор ППС в соответствии с правилами МКБ-10 [1, 6, 10], что изменило структуру смертности. Имеются ошибки кодирования; например, указан неправильный код гемоперикарда как текущего осложнения ИМ.

В связи с множеством спорных вопросов, в том числе выбора ППС и разной трактовки правил МКБ-10, неудовлетворительным качеством заполнения МСС, в настоящее время невозможно было провести сравнение структуры мультиморбидной патологии и осложнений ИМ среди групп умерших разного возраста и пола. Несмотря на ограничения данного исследования, с нашей точки зрения, проведение анализа по МПС важно для определения ошибок заполнения МСС и путей их устранения, коррекции программ профилактики и организации медицинской помощи.

Заключение

Из всех случаев смерти с внесением в медицинские свидетельства о смерти записи о наличии инфаркта миокарда в 77,9% случаев инфаркт миокарда был выбран в качестве первоначальной причины смерти, в остальных 22,1% случаев – как осложнение других заболеваний (сахарного диабета, злокачественных новообразований, других болезней системы кровообращения). Таким образом, анализ смертности только по первоначальной причине смерти снижает показатели смертности от инфаркта миокарда и не способствует правильной оценке организации медицинской помощи. Недостаток информации о мультиморбидной патологии снижает возможность анализа по множественным причинам смерти.

Оформление медицинских свидетельств о смерти не соответствует установленным правилам МКБ-10 и рекомендациям Минздрава России (только 1% медицинских свидетельств о смерти заполнены правильно). Несмотря на средний возраст умерших (72 года), всего у 31,5% зарегистрирована мультиморбидная патология, и у 6,7% заболевания внесены в часть II МСС, что крайне недостаточно для анализа множественных причин смерти.

Для уменьшения числа ошибок кодирования и выбора первоначальной причины смерти в свидетельствах и повышения достоверности статистики смертности необходимо проводить систематическое обучение врачей и внедрение автоматизированных систем, позволяющих автоматически кодировать и выбирать первоначальную причину смерти в соответствии с правилами МКБ-10.

Выявленные проблемы определения первоначальной и конкурирующих причин смерти (закрывающиеся в разной трактовке специалистами правил МКБ-10,

неполного соответствия правил МКБ-10 и международных рекомендаций определения инфаркта миокарда) и их кодирования требуют неотложных решений профессиональных сообществ кардиологов, патологоанатомов и Министерства здравоохранения РФ.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems. -M.-Zheneva: Meditsina; WHO, 1995-1998. [Russian: МКБ-10. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем: 10-й пересмотр. - М.-Женева: Медицина; ВОЗ, 1995-1998]. ISBN 978-5-225-03280-7
2. Vertkin A.L. Comorbidity: history, modern presentation, prevention and treatment. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2015;14(2):74-9. [Russian: Верткин А.Л. Коморбидность: история, современное представление, профилактика и лечение. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015;14(2):74-9]. DOI: 10.15829/1728-8800-2015-2-74-79
3. Chukayeva I.I., Samorodskaya I.V., Larina V.N. The prevalence of multimorbidity: discussion about the terminology, registration and its effect on patient's health care utilization. Therapeutic Archive. 2018;90(8):125-30. [Russian: Чукаева И.И., Самородская И.В., Ларина В.Н. Сочетанная патология: дискуссионные вопросы терминологии, учета и влияния на выбор тактики ведения пациента. Терапевтический архив. 2018;90(8):125-30]. DOI: 10.26442/terarkh2018908125-130
4. Sabgayda T.P., Zemlyanova E.V., Sekrieru E.M., Ivanova A.E., Semyonova V.G., Zaporozhchenko V.G. Informational potential of multiple death causes statistics (analytical review). Social aspects of population health. 2015;4(44):1. [Russian: Сабгайда Т.П., Землянова Е.В., Секриеру Е.М., Иванова А.Е., Семенова В.Г., Запорожченко В.Г. Информационный потенциал статистики множественных причин смерти (аналитический обзор). Социальные аспекты здоровья населения. 2015;4(44):1]
5. Semenova V.G., Sabgayda T.P., Nikitina S.Yu., Borovkov V.N., Gavrilova N.S. Multiple death causes in case of injuries and poisoning. Social aspects of population health. 2017;1(53):7. [Russian: Семенова В.Г., Сабгайда Т.П., Никитина С.Ю., Боровков В.Н., Гаврилова Н.С. Множественные причины в случае травм и отравлений. Социальные аспекты здоровья населения. 2017;1(53):7]
6. Vaisman D.Sh. Guidelines for the use of the International Classification of Diseases in Practice of a Physician: 2 volumes. V. 1. -M.: RIO CSRIOIH; 168p. [Russian: Вайсман Д.Ш. Руководство по использованию Международной классификации болезней в практике врача: в 2-х томах. Том 1-й. - М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2013. - 168с]. ISBN 5-94116-005-2
7. Vaisman D. Sh. Method of analysis of mortality by multiple causes. Innovation and investment. 2014;6:26-8. [Russian: Вайсман Д.Ш. Методика анализа смертности по множественным причинам. Инновации и инвестиции. 2014;6:26-8]
8. Esc SG. The task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Russian Journal of Cardiology. 2018;23(5):103-58. [Russian: Рекомендации ЕОК по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017. Российский кардиологический журнал. 2018;23(5):103-58]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-5-103-158
9. Korneva Yu.S. The analysis of fatal complication of myocardial infarction. Post-graduate Bulletin of the Volga region. 2010;3-4:211-4. [Russian: Корнева Ю.С. Анализ смертельных осложнений инфаркта миокарда. Аспирантский вестник Поволжья. 2010;3-4:211-4]
10. Khromushin V.A., Kitatnina K.Yu., Dailnev V.I. The coding of the multiple causes of death: study guide. -Tula: TulSU; 2012. -60p. [Russian: Хромушин В.А., Китанина К.Ю., Дайльнев В.И. Кодирование множественных причин смерти: учебное пособие. - Тула: Изд-во ТулГУ, 2012. - 60с]. ISBN 978-5-7679-2325-0

Поступила 12.01.19 (Received 12.01.19)

Коннов М. В.¹, Деев А. Д.²

¹ ФГБУН ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» ФМБА, Москва, Россия

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

СОБСТВЕННЫЕ И РОДИТЕЛЬСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИИ У ДЕТЕЙ ЛИЦ С РАННЕЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Ключевые слова: гипертриглицеридемия, факторы риска, ранняя ишемическая болезнь сердца, семья.

Ссылка для цитирования: Коннов М. В., Деев А. Д. Собственные и родительские предикторы гипертриглицеридемии у детей лиц с ранней ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2019;59(7):11–18.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Выявить предикторы высоких базальных уровней триглицеридов (ТГ) в крови у детей лиц с ранней (начало в возрасте ≤ 55 лет у мужчин или ≤ 60 лет у женщин) ишемической болезнью сердца (ИБС). **Материалы и методы.** Обследованы 316 семей: лица с ранней ИБС ($n=295$; 77,9% после инфаркта миокарда), их супруги ($n=219$; 83,1% женщин) и родные дети пробандов в возрасте 5–38 лет ($n=413$; 55,7% мужчин). У детей 5–17 лет супругом пробанда была мать в 88% случаев, 18–38 лет – в 77% случаев. Гипертриглицеридемию (ГТГ) у лиц 5–17 лет констатировали при уровне ТГ ≥ 90 -го перцентиля, у лиц ≥ 18 лет – $\geq 1,7$ ммоль/л или лекарственное лечение ГТГ. Предикторы ГТГ отбирали с помощью логистической регрессии с учетом возраста, пола и приема лекарственных препаратов. **Результаты.** ГТГ выявлена у 31 из 158 детей в возрасте 5–17 лет. Установлены следующие независимые предикторы: систолическое артериальное давление: отношение шансов – ОШ верхнего (>108 мм рт. ст.) против двух нижних терцилей (≤ 108 мм рт. ст.) 3,85 при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,38 до 10,7 ($p=0,010$); частота сердечных сокращений (ЧСС) – ОШ верхнего (>78 уд/мин) против двух нижних терцилей (≤ 78 уд/мин) 2,94 при 95% ДИ от 1,20 до 7,23 ($p=0,019$); холестерин (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛВП) – ОШ 0,35 при 95% ДИ от 0,13 до 0,94 ($p=0,038$) в этой группе детей; ЧСС – ОШ верхнего (>72 уд/мин) против двух нижних терцилей (≤ 72 уд/мин) 3,56 при 95% ДИ от 1,38 до 9,11 ($p=0,008$); ХС липопротеинов низкой плотности – ОШ 2,49 при 95% ДИ от 1,12 до 5,52 ($p=0,025$); сахарный диабет 2-го типа – ОШ 25,9 при 95% ДИ от 1,01 до 665,3 ($p=0,049$) супруга-родителя. ГТГ выявлена у 35 из 255 детей в возрасте 18–38 лет и ассоциирована с собственным возрастом – ОШ 1,10 при 95% ДИ от 1,02 до 1,19 ($p=0,012$) и мужским полом – ОШ 6,21 при 95% ДИ от 2,45 до 15,8 ($p=0,000$). ГТГ независимо связана с индексом массы тела – ОШ верхнего ($>25,4$ кг/м²) против двух нижних терцилей ($\leq 25,4$ кг/м²) 4,94 при 95% ДИ от 2,13 до 11,4 ($p=0,000$); базальной гликемией – ОШ верхнего ($>5,1$ ммоль/л) против двух нижних терцилей ($\leq 5,1$ ммоль/л) 2,52 при 95% ДИ от 1,17 до 5,43 ($p=0,019$); ХС ЛВП – ОШ 0,17 при 95% ДИ от 0,04 до 0,81 ($p=0,027$); потреблением алкоголя – ОШ потребляющих >1 против ≤ 1 раз в неделю 2,27 при 95% ДИ от 1,02 до 5,02 ($p=0,044$) в этой группе детей; ХС ЛВП – ОШ 0,19 при 95% ДИ от 0,04 до 0,94 ($p=0,041$) пробанда-родителя. **Выводы.** ГТГ у детей 5–38 лет с родительским анамнезом ранней ИБС независимо ассоциирована прежде всего с собственными характеристиками, формирующими компоненты метаболического синдрома. Обращает внимание доминирование материнской передачи у лиц детского и подросткового возраста.

Konnov M. V.¹, Deev A. D.²

¹ Federal Scientific-Clinical Center of Physico-Chemical Medicine, Moscow, Russia

² Federal State Institution National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

OWN AND PARENTAL PREDICTORS OF HYPERTRIGLYCERIDEMIA IN CHILDREN OF PERSONS WITH EARLY ISCHEMIC HEART DISEASE

Keywords: hypertriglyceridemia; risk factors; early ischemic heart disease; family study.

For citation: Konnov M. V., Deev A. D. Own and Parental Predictors of Hypertriglyceridemia in Children of Persons with Early Ischemic Heart Disease. Kardiologiya. 2019;59(7):11–18.

SUMMARY

Aim: to elucidate predictors of high level of basal triglycerides (TG) in blood of children of persons with early (onset: men ≤ 55 , women ≤ 60 years) ischemic heart disease (IHD). **Materials and methods.** We examined 316 families: patients (proband) ($n=295$; 77.9% after MI) with IHD, their spouses ($n=219$; 83.1% women) and native children of probands ($n=413$; 55.7% men) aged 5–38 years. In children aged 5–17 and 18–38 years proband's spouse was mother in 88 and 77% of cases, respectively. Hypertriglyceridemia in children (HTG) was defined in persons aged 5–17 years as ≥ 90 percentile (Lipid Research Clinics), ≥ 18 years – ≥ 1.7 mmol/l or HTG drug treatment. Predictors of HTG were selected by binary logistical regression with adjustment for age, sex and drugs. **Results.** HTG was

found in 31/158 children aged 5–17 years. Its independent predictors were systolic arterial pressure (odds ratio [OR] of top [>108] vs. two bottom [≤ 108 mm Hg] tertiles 3.85, 95% confidence interval [CI] 1.38–10.7, $p=0.010$), heart rate (HR, OR of top [>78] vs. two bottom [≤ 78 bpm] tertiles 2.94, 95% CI 1.20–7.23, $p=0.019$), and high density lipoprotein cholesterol (HDL-C, OR 0.35, 95% CI 0.13–0.94; $p=0.038$) of their children; HR (OR of top [>72] vs. two bottom [≤ 72 bpm] tertiles 3.56, 95% CI 1.38–9.11, $p=0.008$), low density lipoprotein cholesterol (OR 2.49, 95% CI 1.12–5.52, $p=0.025$), and type 2 diabetes (OR 25.9, 95% CI 1.01–665.3; $p=0.049$) of the parent – proband's consort. HTG was found in 35/255 children aged 18–38 years and was associated with own age (OR 1.10, 95% CI 1.02–1.19, $p=0.012$) and male sex (OR 6.21, 95% CI 2.45–15.8; $p=0.000$). HTG was independently associated with body mass index (OR top [>25.4] vs. two bottom [≤ 25.4 kg/m²] tertiles 4.94, 95% CI 2.13–11.4, $p=0.000$); basal glycemia (OR top [>5.1] vs. two bottom [≤ 5.1 mmol/l] tertiles 2.52, 95% CI 1.17–5.43, $p=0.019$); HDL-C (OR 0.17, CI 0.04–0.81, 0.027); alcohol consumption (OR consuming more than once vs. once a week and less 2.27, 95% CI 1.02–5.02, $p=0.044$) of these children; HDL-C (OR 0.19, 95% CI 0.04–0.94; $p=0.041$) of the proband-parent. **Conclusions.** HTG in children aged 5–38 years with parental early IHD was independently associated mainly with own characteristics, forming components of metabolic syndrome. Attention should be paid to the dominance of maternal transmission in children and adolescents (age group 5–17 years).

Information about the corresponding author: Konnov M. V. – researcher of the laboratory. E-mail: konnov-mihail@yandex.ru

К числу известных факторов риска (ФР) развития атеросклероза относится анамнез ранней (проявившейся в возрасте ≤ 55 лет у мужчин или ≤ 65 лет у женщин) ишемической болезни сердца (ИБС) у родственников первой степени родства (родители, родные братья и сестры) [1]. Этот ФР во многих случаях позволяет выделять из общей выборки группу лиц с повышенной вероятностью обнаружения других модифицируемых ФР с целью их коррекции [2]. Одним из таких ФР является высокий уровень базальных триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови (гипертриглицеридемия – ГТГ) [3].

Интерес к ГТГ как модифицируемому ФР возрос после доклада экспертов Европейского общества кардиологов (ESC) и других обществ по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в клинической практике, опубликованного в 2012 г. [4]. В нем со ссылкой на мета-анализ 29 проспективных исследований ($n=262\ 525$) содержится утверждение, что базальная ГТГ независимо повышает риск развития ССЗ. В мета-анализе подчеркнуто, что выявленная ассоциация слабая и обусловлена в большей мере умеренной, чем очень высокой ГТГ [5]. Кроме того, данные ряда исследований показали, что риск развития ССЗ повышает и постпрандиальная ГТГ [6].

Таким образом, ГТГ рассматривается в настоящее время как ФР, значение которого длительное время недооценивалось, и который требует пристального внимания с целью своевременной диагностики и коррекции.

Цель этой работы: выявить предикторы высоких базальных уровней ТГ в крови у детей (младшей и старшей возрастных групп) лиц с ранней ИБС.

Материалы и методы

В рамках программы изучения ФР развития коронарного атеросклероза в семьях лиц с ранней ИБС обследованы члены 316 семей: пробанды¹ ($n=295$; 70,5% мужчин;

77,9% после инфаркта миокарда – ИМ) с ранней ИБС, их супруги² ($n=219$; 83,1% женщин, у 4,1% выявлена ИБС) и родные дети пробандов ($n=413$; 55,7% лиц мужского пола без ИБС) в возрасте 32–67, 28–67 и 5–38 лет соответственно.

У детей в возрасте 5–17 лет супругом пробанда была мать в 88% случаев, в возрасте 18–38 лет – в 77% случаев.

Исследование проводилось на базе ГКБ № 6 (1993 г.) и ГКБ № 29 (с 1994 по 2012 г.) Москвы [7], семейные приглашения обычно вручались во время обследования по поводу острого коронарного синдрома. На исследование пробанд приглашался через 1 мес после эпизода нестабильной стенокардии, через 3 мес – после ИМ (или операции, включая реваскуляризацию миокарда).

Анализ проводили отдельно в 2 группах детей: 5–17 лет ($n=158$; 99 мальчиков), 18–38 лет ($n=255$; 131 мужчина) и в 3 наборах предикторов: собственном ($n=413$), пробанда–родителя ($n=295$) и супруга–родителя ($n=219$).

Детей 5–17 лет, пробанд–родитель которых имел ГТГ, было 73/148, супруг–родитель – 1/134. Детей 18–38 лет, пробанд–родитель которых имел ГТГ, было 107/243, супруг–родитель – 30/157.

Кроме того, для сравнения средних уровней ТГ в сыворотке крови среди детей пробандов и в выборках общей популяции москвичей (по данным литературы) были сформированы 2 группы детей пробандов: в возрасте 10–17 лет ($n=127$; 63% мальчики) и 28–38 лет ($n=85$; 49,4% мужчины).

Определяемые параметры и критерии их оценки

Регистрировали следующие характеристики: масса тела при рождении, длительность грудного кормления, употребление алкоголя, статус курения табака, рост, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), частота сердечных сокращений (ЧСС), систолическое артериальное

¹ Пробанды остальных семей ($n=21$) либо умерли до семейного обследования, либо отказались от него, однако были обследованы члены их семей.

² В программу изучения ФР развития коронарного атеросклероза в семьях больных ранней ИБС, осуществляемую лабораторией клинической кардиологии НИИ ФХМ, в качестве пробандов включали женщин, у которых ИБС проявилась в возрасте ≤ 60 лет.

давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД), уровни общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), ТГ в сыворотке крови, глюкозы в крови сыворотки натощак и после пероральной нагрузки глюкозой, а также (только у взрослых) уровень образования и использование пероральных контрацептивов.

Сведения о массе тела при рождении, длительности грудного кормления, курении, употреблении алкоголя, уровне образования и использовании пероральных контрацептивов получали при персональном опросе. В группе детей 5–17 лет сведения о кормлении материнским молоком отсутствовали в 7,6% случаев.

Диагностировали наличие артериальной пре-/гипертонии (ПреАГ/АГ) [8, 9], нарушения гликемии натощак, нарушения толерантности к глюкозе, сахарного диабета (СД) [10]. Метаболический синдром (МС) выявляли у лиц 10–15 лет [11] и ≥ 16 лет [12].

Атерогенную дислипидемию (высокие уровни ТГ + низкий уровень ХС ЛВП) определяли с помощью критериев Образовательной программы по холестерину США [1].

Процентили для ТГ взяты из Исследования липидных клиник [13], полученные отрезные точки рекомендованы Академией педиатрии США [10]. ГТГ (пограничные и патологические уровни ТГ) у лиц 5–17 лет констатировали при уровне ТГ ≥ 90 -го перцентиля, ГТГ у лиц ≥ 18 лет – при $\geq 1,7$ ммоль/л [14] или лекарственное лечение ГТГ.

В качестве лекарственного лечения ГТГ использовались фибраты, никотиновая кислота и омега-3 жирные кислоты.

Более подробно методы обследования описаны в более ранней статье [15].

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью статистического пакета SAS, версия 6.12. Средние уровни ТГ сравнивали с помощью Т-критерия в близких по возрасту группах, отдельно у лиц мужского и женского пола. Данные представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение. До оценки связей между уровнем ГТГ и другими характеристиками

для уменьшения вариабельности и подавления влияния возможных экстремальных значений (выбросов) проведено цензурирование непрерывных переменных. Предикторы ГТГ отбирали с поправкой на пол, возраст и прием лекарственных препаратов отдельно в 2 выборках детей 5–17 лет ($n=158$) и 18–38 лет ($n=255$) и в 3 наборах предикторов: собственном ($n=413$), пробанда-родителя ($n=295$) и супруга-родителя ($n=219$). Вначале выполнен бинарный логистический однофакторный регрессионный анализ. Затем полученный в ходе однофакторной регрессии набор предикторов (с уровнем $p < 0,1$) был включен в пошаговую регрессионную модель для идентификации независимых предикторов ГТГ. Данные представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Дети (пробандов) в возрасте 5–17 лет

Базальный уровень ТГ в сыворотке крови находился в диапазоне от 0,30 до 3,1 ммоль/л ($0,85 \pm 0,44$ ммоль/л), у лиц 10–17 лет – $0,89 \pm 0,53$ ммоль/л ($n=80$, мужской пол) и $0,85 \pm 0,31$ ммоль/л ($n=47$, женский пол) (табл. 1). ГТГ выявлена у 31 из 158 детей (19,6% – мужской пол).

При однофакторном анализе ГТГ прямо ассоциировалась с собственным возрастом (ОШ 0,87 при 95% ДИ от 0,77 до 0,99; $p=0,034$), но не с собственным полом, возрастом и полом родителя. ГТГ также прямо ассоциировалась ($p < 0,1$) с ИМТ, ОТ, ЧСС, САД и обратно – с уровнем ХС ЛВП у этих детей; прямо ассоциировалась с ОТ, ЧСС, САД, ТГ, ХС ЛНП, СД 2-го типа, МС и обратно – с уровнем ХС ЛВП у супруга.

ГТГ независимо ассоциирована с ЧСС – ОШ верхнего (>78 уд/мин) против 2 нижних терцилей (≤ 78 уд/мин) 2,94 при 95% ДИ от 1,20 до 7,23 ($p=0,019$); САД – ОШ верхнего (>108 мм рт. ст.) против 2 нижних терцилей (≤ 108 мм рт. ст.) 3,85 при 95% ДИ от 1,38 до 10,7 ($p=0,010$); ХС ЛВП – ОШ 0,35 при 95% ДИ от 0,13 до 0,94 ($p=0,038$) в этой группе детей; СД 2-го типа – ОШ 25,9 при 95% ДИ от 1,01 до 665,3 ($p=0,049$); ЧСС –

Таблица 1. Уровни ТГ (ммоль/л) у детей лиц с ранней ИБС и из общей выборки

Лица с родительской ранней ИБС			Лица общей выборки			P
Возраст, годы	n	M \pm CO	Возраст, годы	n	M \pm CO	
Подростки мужского пола						
10–17	80	0,89 \pm 0,53	13–14	196	0,8 \pm 0,4	нд
Подростки женского пола						
10–17	47	0,85 \pm 0,31	13–14	186	0,8 \pm 0,4	нд
Молодые взрослые мужчины						
28–38	42	1,57 \pm 1,39	34–35	138	1,3 \pm 0,7	нд
Молодые взрослые женщины						
28–38	43	0,95 \pm 0,43	34–35	177	0,9 \pm 0,4	нд

ТГ – триглицериды; ИБС – ишемическая болезнь сердца; M – среднее значение; CO – стандартное отклонение; нд – недостоверные различия.

Таблица 2. Независимые предикторы высоких уровней ТГ у детей лиц с ранней ИБС

Независимые предикторы	ОШ	95% ДИ	p
У детей 5–17 лет			
Собственное САД, мм рт. ст.: 3-й терциль (>108) против 1-й + 2-й терцили (≤108)	3,85	От 1,38 до 10,7	0,010
Собственная ЧСС, уд/мин: 3-й терциль (>78) против 1-й + 2-й терцили (≤78)	2,94	От 1,20 до 7,23	0,019
Собственный ХС ЛВП, ммоль/л: 3-й терциль (>1,35) против 1-й + 2-й терцили (≤1,35)	0,35	От 0,13 до 0,94	0,038
ЧСС супруга-родителя, уд/мин: 3-й терциль (>72) против 1-й + 2-й терцили (≤72)	3,56	От 1,38 до 9,11	0,008
ХС ЛНП супруга-родителя, ммоль/л	2,49	От 1,12 до 5,52	0,025
Сахарный диабет 2-го типа супруга-родителя	25,9	От 1,01 до 665,3	0,049
У детей 18–38 лет			
Собственный ИМТ, кг/м ² : 3-й терциль (>25,4) против 1-й + 2-й терцили (≤25,4)	4,94	От 2,13 до 11,4	0,000
Собственная базальная гликемия, ммоль/л: 3-й терциль (>5,10) против 1-й + 2-й терцили (≤5,10)	2,52	От 1,17 до 5,43	0,019
Собственный ХС ЛВП, ммоль/л	0,17	От 0,04 до 0,81	0,027
Собственное потребление алкоголя: >1 против ≤1 раза в неделю	2,27	От 1,02 до 5,02	0,044
ХС ЛВП пробанда-родителя, ммоль/л	0,19	От 0,04 до 0,94	0,041

ТГ – триглицериды; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; САД – систолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ИМТ – индекс массы тела.

ОШ верхнего (>72 уд/мин) против 2 нижних терцилей (≤72 уд/мин) 3,56 при 95% ДИ от 1,38 до 9,11 (p=0,008); ХС ЛНП – ОШ 2,49 при 95% ДИ от 1,12 до 5,52 (p=0,025) супруга-родителя (табл. 2).

Дети (пробандов) в возрасте 18–38 лет

Уровень ТГ в сыворотке крови натощак был в диапазоне от 0,30 до 15,2 ммоль/л (1,17±1,21 ммоль/л), у лиц 28–38 лет – 1,57±1,39 (n=42, мужской пол) ммоль/л и 0,95±0,43 ммоль/л (n=43, женский пол) (см. табл. 1). ГТГ выявлена у 35 из 255 детей (13,7% мужского пола).

При однофакторном анализе ГТГ связана с собственным возрастом (ОШ 1,10 при 95% ДИ от 1,02 до 1,19; p=0,012) и мужским полом (ОШ 6,21 при 95% ДИ от 2,45 до 15,8; p=0,000).

ГТГ также прямо ассоциировалась (p<0,1) с потреблением алкоголя, применением пероральных контрацептивов, ИМТ, ОТ, ДАД, базальной гликемией, ПреАГ/АГ и обратно – с уровнем ХС ЛВП у детей этой группы; прямо ассоциировалась с атерогенной дислипидемией и обратно – с уровнем ХС ЛВП у пробанда.

ГТГ независимо ассоциировалась с индексом массы тела – ОШ верхнего (>25,4 кг/м²) против 2 нижних терцилей (≤25,4 кг/м²) 4,94 при 95% ДИ от 2,13 до 11,4 (p=0,000); базальной гликемией – ОШ верхнего (>5,1 ммоль/л) против 2 нижних терцилей (≤5,1 ммоль/л) 2,52 при 95% ДИ от 1,17 до 5,43 (p=0,019); более высокими показателями потребления алкоголя – ОШ потребляющих >1 против ≤1 раза в неделю 2,27 при 95% ДИ от 1,02 до 5,02 (p=0,044); ХС ЛВП – ОШ 0,17 при 95% ДИ от 0,04 до 0,81 (p=0,027) в этой группе детей; ХС ЛВП – ОШ 0,19 при 95% ДИ от 0,04 до 0,94 (p=0,041) пробанда-родителя (см. табл. 2).

Обсуждение

Согласно последнему докладу ESC и других Обществ по профилактике ССЗ, в клинической практике ССЗ остаются ведущей причиной заболеваемости и смертности, несмотря на улучшение исходов, что, в частности, обусловлено низким доходом населения части европейских стран [3]. Другими факторами, поддерживающими высокую заболеваемость ССЗ, являются рост распространенности предожирения/ожирения [16] и СД 2-го типа [17], которые в научном заявлении экспертов Ассоциации сердца США [18] названы причинами ГТГ. Необходимо учитывать, что рост распространенности избыточной массы тела и СД 2-го типа неизбежно вызывает и рост распространенности ГТГ.

Проблема ССЗ особо актуальна в РФ, где в 2015 г., по данным ВОЗ, предполагаемая при рождении продолжительность жизни составляла 65 лет у мужчин и 76 лет у женщин, доля ССЗ в общей смертности – 60%, при этом в 2012 г. ИБС стала причиной смерти 737 000 россиян, что хуже аналогичных показателей Европы в целом [19].

В отечественных рекомендациях по профилактике ССЗ у детей и подростков подчеркнуто, что при семейном анамнезе раннего ССЗ необходимо определение липидного состава крови. Однако предложенная в них классификация уровней липидов и липопротеинов специфична по возрасту только для ТГ и неспецифична по полу [20]. Поэтому при выборе отрезных точек ГТГ отдано предпочтение данным Исследования липидных клиник [13], одобренным Академией педиатрии США (AAP) [14]. У детей 5–17 лет использовали рекомендованные экспертами AAP отрезные точки, при этом доля имеющих ГТГ составила 19,6%.

Не удалось найти отечественных работ, в которых были бы использованы аналогичные отрезные точки. Однако существуют данные проспективного исследования у московских школьников 13–14 лет, в ходе которого определены средние уровни ТГ у 196 мальчиков – $0,8 \pm 0,4$ ммоль/л и 186 девочек – $0,8 \pm 0,4$ ммоль/л (см. табл. 1) [21]. Поэтому для сравнения средних уровней ТГ сформировали сопоставимую по возрасту подвыборку подростков с родительским анамнезом ранней ИБС. В ней средний уровень ХС ЛВП у подростков 10–17 лет составил $0,89 \pm 0,53$ ммоль/л ($n=80$, мужской пол) и $0,85 \pm 0,31$ ммоль/л ($n=47$, женский пол).

У лиц ≥ 18 лет применили общепринятую отрезную точку [1, 3, 12, 22], доля детей 18–38 лет с ГТГ составила 22,1% у мужчин и 4,8% у женщин (в общей группе 13,7%). Для сопоставления с подвыборкой упомянутого отечественного исследования сформировали сопоставимую по возрасту подвыборку молодых взрослых с родительским анамнезом ранней ИБС. В ней средний уровень ТГ у детей 28–38 лет составил $1,57 \pm 1,39$ ммоль/л ($n=42$, мужчины) и $0,95 \pm 0,43$ ммоль/л ($n=43$, женщины). Среди москвичей общей выборки средний уровень ТГ у лиц 34–35 лет составил $1,3 \pm 0,7$ ммоль/л ($n=138$, мужчины) и $0,9 \pm 0,4$ ммоль/л ($n=177$, женщины) (см. табл. 1), средние уровни ТГ были выше ($p < 0,001$) у мужчин, чем у женщин [21].

Таким образом, полученные результаты не противостоят данным литературы и соответствуют представлениям о том, что у лиц детского, подросткового и молодого взрослого возраста ГТГ не участвует в реализации положительного родительского анамнеза ранней ИБС. Сопоставление данных, полученных в нашем и другом отечественном исследовании, показало, что средние уровни ТГ у детей пробандов были выше, чем в общей группе, однако различия не достигли критического значения и могут быть случайными.

Во время поиска литературы внимание привлекли данные ретроспективного исследования PROMETHEUS, основанного на результатах анализа липидного профиля у 357 072 лиц из 254 российских городов в период с 2011 по 2013 г. Согласно его данным, средний уровень ТГ у мужчин был на 16,4% выше, чем у женщин; у мужчин риск развития ГТГ был на 25% выше, чем у женщин. Распространенность ГТГ увеличивалась с возрастом, достигая пика к 40–49 годам у мужчин (42,8%) и 60–69 годам у женщин (34,4%); с каждым годом жизни риск развития ГТГ возрастал на 0,61%, почти у 1/3 выборки имелась ГТГ [23]. Результаты нашей работы в целом соответствуют этим данным: у детей (пробандов) 18–38 лет вероятность ГТГ повышалась на 10% после каждого года жизни и была в среднем в 6 раз выше в мужской, чем в женской группе.

У детей 5–17 лет ГТГ оказалась независимо связана с более низкими уровнями собственного ХС ЛВП и более высокими показателями САД. Это соответствует известным представлениям о кластеризации данных компонентов МС уже с детского возраста [11]. В этой группе детей также выявлена независимая ассоциация ГТГ с более высокой ЧСС (собственной и супруга-родителя – 83% матери). В целом это соответствует данным литературы, согласно которым повышенная ЧСС во взрослой популяции рассценивается как важный индикатор риска. В частности, во Фрамингемском исследовании сердца, в котором приняли участие 4 058 лиц (средний возраст 55 лет, 56% женщин), выявлена ассоциация более высокой ЧСС с повышенным риском развития ССЗ [24]. Однако данных литературы о подобной ассоциации в педиатрической популяции меньше. Согласно результатам исследования с участием 971 лица в возрасте 11–17 лет (410 мальчиков) общей популяции, повышение ЧСС независимо повышает риск развития ГТГ и гипергликемии [25].

ГТГ независимо ассоциировалась также с уровнем ХС ЛНП супруга-родителя. При этом не удалось найти в литературе указаний на такую ассоциацию. Однако известно, что липопротеины очень низкой и промежуточной плотности – предшественники ЛНП – богаты ТГ [1].

Другим независимым предиктором ГТГ оказался САД 2-го типа супруга-родителя, что не противоречит данным литературы о наличии ассоциации метаболического заболевания родителя с дислипидемией его детей. В частности, опубликованы данные исследования, в котором проводился поиск корреляций родительского анамнеза САД 2-го типа, АГ и ожирения с дислипидемией. С этой целью обследованы здоровые дети ($n=439$; 221 мальчик) в возрасте 10–13 лет с нормальным ИМТ. САД 2-го типа, а не АГ или ожирение у родителя, повышал риск высокого уровня ХС ЛНП (ОШ 2,1), низкого уровня ХС ЛВП (ОШ 1,8) и ГТГ (ОШ 2,3) у их детей [26].

ГТГ не ассоциировалась с характеристиками пробанда-родителя (12% отцы) даже в однофакторном анализе. Это соответствует данным ряда работ о доминировании материнской передачи в раннем возрасте. В частности, в исследовании, в котором приняли участие оба родителя и их дети подросткового возраста, показано, что МС матери, а не отца, более тесно ассоциировалась с МС и его компонентами их детей [27].

У детей (пробандов) 18–38 лет ГТГ оказалась независимо связана с более высоким собственным потреблением алкоголя. Полученный результат соответствует данным литературы, в докладе Ассоциации сердца и Коллегии кардиологов США избыточное употребле-

ние алкоголя указано как одна из частых причин вторичной ГТГ [28].

ГТГ у взрослых детей также независимо прямо ассоциировалась с более высокими показателями собственных ИМТ, базальной гликемии и обратно – с уровнем ХС ЛВП. Это соответствует имеющимся представлениям о кластеризации ГТГ, общего ожирения, гипергликемии натошак и низкого уровня ХС ЛВП как компонентов МС [12].

Единственным независимым родительским предиктором ГТГ этих детей оказался более низкий уровень ХС ЛВП пробанда (63% отцы). Не удалось найти в литературе указаний на такую ассоциацию, но она в целом соответствует имеющимся представлениям об агрегации МС и его компонентов у родственников первой степени родства. В частности, с целью изучения ассоциаций МС и его компонентов между родителями и их детьми обследована общая выборка (1403 отца, 1451 мать и их 1532 детей двух возрастных групп 10–18 и 19–25 лет). Большинство (включая ГТГ) компонентов МС родителей статистически значимо ассоциировались с теми же компонентами МС их детей 10–25 лет [29].

ГТГ ассоциировалась с ТГ родителя (супруг-родитель) только в младшей возрастной группе и лишь по данным однофакторного анализа. Данные о том, что семейная агрегация по ТГ носит слабый характер, соответствуют данным других исследований с участием детей как подросткового [30], так и молодого взрослого возраста [31].

Известно, что уровни липидов и липопротеинов в крови меняются в течение всей жизни человека [13, 32], в детерминации их уровней играют роль как генетические, так и средовые (совместное проживание, другие воздействия окружающей среды) факторы [33]. Наше исследование не было ни продольным, ни генетическим. Поэтому не было получено данных, позволяющих оценить вклад генетических и средовых факторов в изменчивость уровней ТГ (и других компонентов липидного состава крови), сравнить их отношение (наследуемость), а также их устойчивость во времени. Однако такая работа была проведена, в частности, в Институте сердца, крови и легких США. В ней приняли участие 495 (235 монозиготных) пар близнецов мужского пола, проведено 3 обследования в возрасте от 48 лет до 63 лет. Получены данные, что генетические факторы формируют уровни липидного профиля (показатели профиля измерялись в мг/дл), при этом показатели наследуемости профиля были неустойчивы во времени, то есть, менялись с возрастом. Повышение показателей наследуемости выявлено у ХС ЛНП (с 0,49 до 0,64), ХС ЛВП (с 0,50 до 0,62), но не у ТГ (с 0,40 до 0,29). Отмечено снижение роли окружающей среды

со временем для этих признаков, однако этот фактор оставался важным предиктором уровней ХС ЛВП [34]. В ранее упомянутом исследовании с участием близнецов (596 пар, 296 мужского пола, преимущественно детского и подросткового возраста) получены сходные данные [33].

Заключение

Сравнение средних базальных уровней триглицеридов в крови у лиц в возрасте 5–38 лет с родительской ранней ишемической болезнью сердца и общей выборки не выявило статистически значимых различий. Анализ выполнен отдельно у лиц мужского и женского пола, в сопоставимых по возрасту группах, сравниваемые выборки лиц проживали в московском регионе.

Гипертриглицеридемия независимо ассоциировалась, прежде всего, с собственными характеристиками: систолическое артериальное давление (младшая возрастная группа), индекс массы тела, базальная гликемия (старшая возрастная группа). У детей обеих групп гипертриглицеридемия независимо и обратно ассоциировалась с уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности. Это соответствует известным представлениям о кластеризации характеристик, формирующих компоненты метаболического синдрома.

Сравнительно низкие показатели наследуемости триглицеридемии позволили сделать попытку провести сравнительную оценку роли семейных средовых факторов. Гипертриглицеридемия независимо связана с родительскими предикторами, прежде всего, в младшей (частота сердечных сокращений, холестерин липопротеинов низкой плотности, сахарный диабет 2-го типа супруга-родителя), а не в старшей (холестерин липопротеинов высокой плотности пробанда-родителя) возрастной группе. Ассоциации гипертриглицеридемии с предикторами супруга-родителя показывают доминирование материнской передачи в детском и подростковом возрасте. Однако родительским предиктором гипертриглицеридемии в старшей возрастной группе был только уровень холестерина липопротеинов высокой плотности пробанда, что свидетельствует о снижении роли совместного проживания с родителями у молодых взрослых детей, создающих собственные семьи. Это является дополнительным аргументом, что профилактика атеросклероза должна начинаться в детстве, ее объектом должна быть мать, с которой ее ребенок детского и подросткового возраста обычно проводит больше времени, чем с отцом, копируя модель образа жизни своих родителей. Профилактические мероприятия, направленные на детей и подростков, проживающих с родителями, могут быть эффективны, если в них вовлечена их мать.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486–97. PMID: 11368702
- National Heart, Lung and Blood Institute. Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents | National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). [Интернет] 2012. Available at: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/integrated-guidelines-for-cardiovascular-health-and-risk-reduction-in-children-and-adolescents>
- 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
- Authors/Task Force Members, Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) * Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*. 2012;33(13):1635–701. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs092
- Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S et al. Triglycerides and the Risk of Coronary Heart Disease: 10 158 Incident Cases Among 262 525 Participants in 29 Western Prospective Studies. *Circulation*. 2007;115(4):450–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.637793
- Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting Triglycerides and Risk of Myocardial Infarction, Ischemic Heart Disease, and Death in Men and Women. *JAMA*. 2007;298(3):299–308. DOI: 10.1001/jama.298.3.299
- Dobordzhginidze L. M., Nechaev A. S., Gratsiansky N. A. Some indices of lipid and carbohydrate metabolism and hemostasis in boys aged 6-15 years - sons of patients with premature ischemic heart disease. *Kardiologiya*. 1996;36(2):17–24. [Russian: Доборджгинидзе Л. М., Нечаев А. С., Грацианский Н. А. Некоторые показатели липидного и углеводного обмена и гемостаза у мальчиков 6-15 лет с семейным анамнезом преждевременной ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 1996;36(2):17–24]
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2 Suppl 4th Report):S55–76. PMID: 15286277
- Chobanian AV. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure The JNC 7 Report. *JAMA*. 2003;289(19):2560–72. DOI: 10.1001/jama.289.19.2560
- American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(Supplement 1):S11–24. DOI: 10.2337/dc17-S005
- Zimmet P, Alberti KGM, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S et al. The metabolic syndrome in children and adolescents ? an IDF consensus report. *Pediatric Diabetes*. 2007;8(5):299–306. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2007.00271.x
- Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640–5. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
- Tamir I, Heiss G, Glueck CJ, Christensen B, Kwiterovich P, Rifkind BM. Lipid and lipoprotein distributions in white children ages 6-19 yr. The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Journal of Chronic Diseases*. 1981;34(1):27–39. PMID: 7451637
- Daniels SR, Greer FR, and the Committee on Nutrition. Lipid Screening and Cardiovascular Health in Childhood. *Pediatrics*. 2008;122(1):198–208. DOI: 10.1542/peds.2008-1349
- Konnov M. V., Deev A. D. Own and parental predictors of pre-diabetes in children of persons with early coronary heart disease. *Kardiologiya*. 2017;57(6):16–21. [Russian: Коннов М. В., Деев А. Д. Собственные и родительские предикторы пре-диабета у детей лиц с ранней ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2017;57(6):16–21]. DOI: 10.18565/cardio.2017.6.16-21
- Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet (London, England)*. 2011;377(9765):557–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62037-5
- Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *The Lancet*. 2011;378(9785):31–40. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60679-X
- Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN et al. Triglycerides and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(20):2292–333. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182160726
- World Health Organization. WHO: Russian Federation. Statistics. [Интернет] Available at: <http://www.who.int/countries/rus/en/>
- Aleksandrov A. A., Bubnova M. G., Kislyak O. A., Kon' I. Ya., Leont'eva I. V., Rosanov V. B. et al. Prevention of cardiovascular diseases in childhood and adolescence. *Ateroskleroz*. 2013;9(1):99–140. [Russian: Александров А. А., Бубнова М. Г., Кисляк О. А., Конь И. Я., Леонтьева И. В., Розанов В. Б. и др. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте. *Атеросклероз*. 2013;9(1):99-140]
- Rozanov V. B., Alexandrov A. A., Perova N. V., Shugaeva E. N., Zvolinskaya E. Yu. Lipid profile stability and prognostic value in adolescents: 22-year prospective study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2007;6(5):85–93. [Russian: Розанов В. Б., Александров А. А., Перова Н. В., Шугаева Е. Н., Зволинская Е. Ю. Устойчивость и прогностическое значение нарушений липидного спектра крови в подростковом возрасте: 22-летнее проспективное наблюдение. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2007;6(5):85–93]
- Ezhov M. V., Sergienko I. V., Aronov D. M., Arabidze G. G., Akhmedzhanov N. M., Bazhan S. S. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations VI revision. *Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2017;3:5–22. [Russian: Ежов М. В., Сергиенко И. В., Аронов Д. М., Арабидзе Г. Г., Ахмеджанов Н. М., Бажан С. С. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017;3:5-22]
- Karpov Y, Khomitskaya Y. PROMETHEUS: an observational, cross-sectional, retrospective study of hypertriglyceridemia in Russia. *Cardiovascular Diabetology*. 2015;14(1):115–28. DOI: 10.1186/s12933-015-0268-2

24. Ho JE, Larson MG, Ghorbani A, Cheng S, Coglianese EE, Vasan RS et al. Long-term Cardiovascular Risks Associated With an Elevated Heart Rate: The Framingham Heart Study. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3(3):e000668. DOI: 10.1161/JAHA.113.000668
25. Fernandes RA, Vaz Ronque ER, Venturini D, Barbosa DS, Silva DP, Cogo CT et al. Resting heart rate: its correlations and potential for screening metabolic dysfunctions in adolescents. *BMC Pediatrics*. 2013;13(1):48. DOI: 10.1186/1471-2431-13-48
26. Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M. Prevalence of Dyslipidemia in Non-Obese Prepubertal Children and its Association with Family History of Diabetes, High Blood Pressure, and Obesity. *Archives of Medical Research*. 2006;37(8):1015–21. DOI: 10.1016/j.arcmed.2006.06.003
27. Baxi R, Vasan SK, Hansdak S, Samuel P, Jeyaseelan V, Geethanjali FS et al. Parental determinants of metabolic syndrome among adolescent Asian Indians: A cross-sectional analysis of parent-offspring trios. *Journal of Diabetes*. 2016;8(4):494–501. DOI: 10.1111/1753-0407.12319
28. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 suppl 2):S1–45. DOI: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a
29. Lee K. Metabolic syndrome in Korean adolescents and young adult offspring and their parents. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. 2017;26(4):713–8. DOI: 10.6133/apjcn.082016.02
30. Martínez Vizcaíno V, Salcedo Aguilar F, Franquelo Gutiérrez R, Jarabo Crespo Y, Muelas Herráiz F, Domínguez Rojas V. Familial aggregation of lipid and lipoprotein levels: the Cuenca study. *Medicina Clinica*. 1997;109(11):410–4. PMID: 9379730
31. Friedlander Y, Cohen T, Stenhouse N, Davies AM, Stein Y. Familial aggregation of total cholesterol, triglyceride and high-density lipoprotein-cholesterol in an Israeli population sample. *Israel Journal of Medical Sciences*. 1982;18(11):1137–43. PMID: 7161046
32. Hershcopf RJ, Elahi D, Andres R, Baldwin HL, Raizes GS, Schocken DD et al. Longitudinal changes in serum cholesterol in man: an epidemiologic search for an etiology. *Journal of Chronic Diseases*. 1982;35(2):101–14. PMID: 7056835
33. Zhang S, Liu X, Necheles J, Tsai H-J, Wang G, Wang B et al. Genetic and Environmental Influences on Serum Lipid Tracking: A Population-Based, Longitudinal Chinese Twin Study. *Pediatric Research*. 2010;68(4):316–22. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3181eeded6
34. Goode EL, Cherny SS, Christian JC, Jarvik GP, de Andrade M. Heritability of Longitudinal Measures of Body Mass Index and Lipid and Lipoprotein Levels in Aging Twins. *Twin Research and Human Genetics*. 2007;10(05):703–11. DOI: 10.1375/twin.10.5.703

Поступила 18.08.18 (Received 18.08.18)

Татаринцева З. Г., Космачева Е. Д., Рафф С. А., Кручинова С. В., Порханов В. А.
ГБУЗ «НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края,
Краснодар, Россия

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

Ключевые слова: острый коронарный синдром, фибрилляция предсердий, регистр, впервые выявленная фибрилляция предсердий на фоне острого коронарного синдрома.

Ссылка для цитирования: Татаринцева З. Г., Космачева Е. Д., Рафф С. А., Кручинова С. В., Порханов В. А. Особенности течения острого коронарного синдрома у пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий в клинической практике по данным регистра острого коронарного синдрома. *Кардиология*. 2019;59(7):19–25.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Поиск факторов риска развития аритмии у пациентов с впервые развившейся фибрилляцией предсердий (ФП) на фоне острого коронарного синдрома (ОКС), оценка приверженности пациентов к пероральной антикоагулянтной терапии (ПОАТ) спустя 12 мес после перенесенного эпизода ОКС по данным тотального регистра ОКС по Краснодарскому краю. *Материалы и методы.* Из регистра были взяты для анализа данные пациентов, последовательно поступивших в кардиологические отделения НИИ-ККБ № 1 им. проф. С. В. Очаповского г. Краснодара с 20 ноября 2015 г. по 20 февраля 2018 г. с ОКС, сопровождающимся одним из типов фибрилляции предсердий – ФП (пароксизмальной, персистирующей или постоянной). В данную группу включен 201 пациент. Оценивали прогностическую значимость впервые развившегося эпизода ФП на фоне ОКС. Оценивали частоту следующих исходов: смерть в стационаре, геморрагические, тромбоэмболические осложнения, а также эффективность прогностических шкал развития кровотечения CRUSADE и HAS BLED и целесообразность назначения продленной ПОАТ пациентам с впервые развившимся приступом ФП на фоне ОКС после выписки из стационара. Контакт с пациентами осуществлялся при плановых визитах и посредством телефонных звонков. *Результаты.* Пациенты с впервые развившимся эпизодом ФП на фоне ОКС имели сопоставимые с другими типами ФП демографические, анамнестические данные. Данная когорта пациентов характеризовалась более тяжелым течением заболевания, что не повлияло на частоту летальных исходов и осложнений в стационаре, а также летальность спустя 12 мес после выписки из стационара по поводу ОКС. *Выводы.* Результаты проведенного анализа являются важными для понимания отличительных характеристик пациентов с впервые развившимся эпизодом ФП на фоне ОКС. Регистр ОКС позволяет получить информацию о реальном клиническом течении заболевания, а также повысить эффективность лечения в клинической практике.

Tatarintseva Z. G., Kosmacheva E. D., Raff S. A., Kruchinova S. V., Porkhanov V. A.
Research Institute – Regional Clinical Hospital № 1 named after prof. S. V. Ochapovsky, Krasnodar, Russia

SPECIFIC FEATURES OF THE COURSE OF ACUTE CORONARY SYNDROME IN PATIENTS WITH NEWLY DEVELOPED ATRIAL FIBRILLATION IN CLINICAL PRACTICE ACCORDING TO THE DATA OF THE REGISTER OF ACUTE CORONARY SYNDROME

Keywords: acute coronary syndrome; atrial fibrillation; register; new onset atrial fibrillation; acute coronary syndrome.

For citation: Tatarintseva Z. G., Kosmacheva E. D., Raff S. A., Kruchinova S. V., Porkhanov V. A. Specific Features of the Course of Acute Coronary Syndrome in Patients with Newly Developed Atrial Fibrillation in Clinical Practice According to the Data of the Register of Acute Coronary Syndrome. *Kardiologiya*. 2019;59(7):19–25.

SUMMARY

Aim: to elucidate risk factors of development of atrial fibrillation (AF) in patients with acute coronary syndrome (ACS), and to assess of patient's adherence to oral anticoagulant therapy (OAT) during 12 months after ACS episode according to the data of the Total ACS Registry for the Krasnodar Territory. *Materials and methods.* In this retrospective analysis we used Registry data on patients with ACS and concomitant AF, consecutively admitted to cardiological departments of the S.V. Ochapovsky Territorial Clinical Hospital from 20/11/2015 to 20/02/18. Number of patients in the analyzed group was 201 (52 with AF which first appeared in connection

with the index ACS). Survivors after hospital discharge were contacted by telephone and at planned visits. The analysis included assessment of rates of the following outcomes: in-hospital death, hemorrhagic and thromboembolic complications, prognostic efficacy of the CRISADE and HAS BLEED scores, and expediency of prescription to patients with ACS and concomitant first AF episode of prolonged OAT after hospital discharge. *Results.* Demographic and anamnestic data of patients with the first AF attack at the background of ACS were like those of patients with other types of AF. This group of patients was characterized by more severe course of the disease, but this produced no impact on in-hospital mortality and rate of complications, as well as on mortality for 12 months after hospital discharge. *Conclusion.* The results of this analysis are important for understanding distinctive characteristics of patients with AF first developed during ACS.

Information about the corresponding author: Tatarintseva Zoya G. – graduate student. E-mail: tatarintsev_m@mail.ru

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – наиболее распространенное сердечно-сосудистое заболевание [1], тогда как фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной аритмией сердца [2]. Распространенность ИБС в популяционных исследованиях возрастает у женщин от 5–7% в возрасте 45–64 лет до 10–12% в возрасте 65–84 лет и у мужчин от 4–7% в возрасте 45–64 лет до 12–14% у мужчин в возрасте 65–84 лет [2].

ФП развивается у 2% населения в целом, и ее частота увеличивается с возрастом от 0,14% у лиц моложе 50 лет, 4% у пациентов в возрасте от 60–70 лет до 14% у людей старше 80 лет [2]. Оба заболевания имеют одинаковые факторы риска – артериальную гипертензию, сахарный диабет, апноэ во сне, ожирение и курение. Более того, воспаление играет важную роль в этиологии обоих заболеваний [3, 4].

Распространенность ИБС у пациентов с ФП составляет от 17 до 46,5% [5]. В больших рандомизированных исследованиях ROCKET-AF [6] и RELY [7] ИБС имела у почти 17% пациентов с ФП. Smit M. D. и соавт., которые обследовали только пациентов с постоянной ФП, обнаружили заболеваемость ИБС на 18% выше, чем в популяции без ФП [8]. В то же время распространенность ФП среди пациентов с ИБС низкая – от 0,2 до 5% [9].

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) является установленным фактором риска для эпизода впервые развившейся ФП, возникающей у 6–21% пациентов с ОИМ. У 10% пациентов, поступающих в стационары с диагнозом инфаркта миокарда (ИМ), имеется документированная ФП в анамнезе [10]. Более того, 25% пациентов без предшествующего анамнеза ФП имеют впервые развившийся эпизод ФП в момент развития или после ИМ [10]. Наблюдение за 2460 пациентами с ОИМ показало, что ФП развивается в ранние сроки после ИМ, независимо от возраста, пола, фракции выброса левого желудочка, размера левого предсердия или времени реперфузии [10].

ФП – маркер плохого прогноза у пациентов с ОИМ [10–14], связан с большим увеличением общей смертности [11]. Имеются данные, указывающие на то, что 50% впервые зарегистрированных случаев ФП после ОИМ были зафиксированы в течение 1-го месяца после ОИМ [15]. Отмечается двукратное увеличение смертности

при ФП, возникшей в течение 30 дней после случая ОИМ, по сравнению с этим показателем у пациентов без ФП [11, 14, 16]. В исследовании с участием более 6000 пациентов с ОИМ было отмечено, что впервые развившаяся ФП является распространенным и летальным осложнением ОИМ [17]. ФП была связана с более высоким риском смерти в стационаре и повторным ИМ в течение 30 дней [17]. Эти результаты согласуются с результатами исследования Глобального реестра острого коронарного события (GRACE), в котором было отмечено, что у пациентов с впервые развившейся ФП в 3 раза повышался риск смерти во время госпитализации при остром коронарном синдроме (ОКС) по сравнению с теми, у кого не развилась ФП. Пациенты с впервые развившейся ФП после ОИМ в 2 раза чаще имели такие госпитальные осложнения, как тяжелая сердечная недостаточность и кардиогенный шок [17].

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 13244 пациентов, включенных в регистр ОКС по Краснодарскому краю с 20 ноября 2015 г. по 20 января 2018 г. В каждом стационаре Краснодарского края на каждого пациента, поступившего с диагнозом ОКС, заводилась регистрационная электронная карта при помощи регистрационной электронной программы Pagus.

Критерии включения. В каждом стационаре Краснодарского края в регистр должны были быть включены все последовательно госпитализированные больные в возрасте ≥ 18 лет с подозрением на один из типов ОКС: ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST); симптомы, заставляющие предположить ОКС, – ангинозная боль в течение ≥ 20 мин, одышка, синкопе, остановка кровообращения; изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) – подъем сегмента ST ≥ 1 мм по крайней мере в двух смежных отведениях или предположительно новая полная блокада левой ножки пучка Гиса; ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST); симптомы, заставляющие предположить ОКС – ангинозная боль в покое ≥ 20 мин, впервые возникшая стенокардия как минимум III функционального класса (ФК), нарастание класса стенокардии до III ФК; отсутствие на ЭКГ признаков ОКСпST.

Критерии исключения. ИМ, ставший осложнением чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ)

или коронарного шунтирования; больной уже был включен в регистр ОКС по Краснодарскому краю.

Участие пациента в регистре не влияло на его ведение в стационаре и подходы к его лечению.

Из данной когорты пациентов у 1204 (9%) пациентов ОКС сопровождался ФП. Из регистра были взяты для анализа данные пациентов, последовательно поступивших в кардиологические отделения НИИ-ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского г.Краснодара с 20 ноября 2015 г. по 20 февраля 2018 г. с диагнозом ОКС, сопровождающийся одним из типов ФП (пароксизмальной, персистирующей или постоянной). В данную группу был включен 201 пациент. Оценивали прогностическую значимость впервые развившегося эпизода ФП на фоне ОКС. Спустя 12 мес оценивали общую летальность, частоту развития повторного ИМ, геморрагических и тромбоемболических осложнений, а также целесообразность назначения пероральной антикоагулянтной терапии (ПАКТ) пациентам с впервые развившимся эпизодом ФП на фоне ОКС после выписки из стационара.

Оценку рисков проводили с помощью рекомендованных к применению Европейским обществом кардиологов валидизированных шкал: CHA₂DS₂-VASc (риск развития тромбоемболических осложнений при ФП), HAS-BLED (риск кровотечений у пациентов с ФП в течение 1 года). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле СКД-ЕРI.

После выписки из стационара выжившим пациентам из группы ОКС + ФП (всего 180) была рекомендована трехкомпонентная антитромботическая терапия (ТАТ) – ацетилсалициловая кислота (АСК) + клопидогрел + пероральные антикоагулянты (ПОАК) в 62,8% случаев, в остальных случаях назначалась двухкомпонентная антитромбоцитарная терапия (АСК + клопидогрел в 21,1% случаев, АСК + ПАКТ в 6,1%, клопидогрел + ПАКТ в 10%). Тем пациентам, которым после выписки из стационара была рекомендована ТАТ, через 1 мес была отменена АСК в 53,10% случаев по причине высокого риска кровотечений (оценка по шкале HASBLED ≥ 3 баллов), еще через 11 мес был отменен клопидогрел. Остальные 46,9% пациентов на протяжении 12 мес от момента ОКС получали ТАТ с отменой АСК и клопидогрела по истечении данного срока. Пациенты, которым после выписки из стационара была рекомендована двухкомпонентная антитромбоцитарная терапия, получали АСК и клопидогрел до 12 мес после эпизода ОКС.

Пациентам проводили следующую антиаритмическую терапию: β -адреноблокаторы внутривенно или перорально получали 45,8% пациентов, амиодарон внутривенно – 19,9%, β -адреноблокаторы + амиодарон – 30,3%, β -адреноблокаторы + дигоксин – 3%, не получали антиаритмическую терапию 1% пациентов.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью электронных таблиц Excel и пакета прикладных

программ Statistica 10. Данные представлены в виде средних величин и среднеквадратичных отклонений ($M \pm s$). Для оценки значимости различий признака вычисляли 95% доверительный интервал. Для сравнения независимых групп по количественным признакам в зависимости от количества групп и вида распределения признака применяли параметрический критерий t Стьюдента. Для сравнения количественных показателей в группах, количество которых более двух, использовали однофакторный дисперсионный анализ. Для оценки статистической значимости мультигруппового различия средних в группах использовали метод наименьшей значимой разности. Статистически значимыми считали различия при двустороннем $p < 0,05$.

Результаты

В исследуемую выборку ОКС+ФП включен 201 пациент: 144 (71,64%) мужчины и 57 (28,36%) женщин. Средний возраст составил $68,08 \pm 9,61$ года, максимум – 85 лет, минимум – 25 лет. Данная выборка пациентов была поделена на 3 группы: 52 пациента с впервые развившимся эпизодом ФП на фоне ОКС (1-я группа), 96 пациентов с постоянной формой ФП, на фоне которой развился ОКС (2-я группа), и 53 пациента с пароксизмальной или персистирующей формой ФП, документированной до эпизода ОКС (3-я группа). Основные анамнестические, демографические данные, а также клинические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Для оценки статистической значимости количественных признаков мультигруппового различия средних в группах использовали метод наименьшей значимой разности. Сравнимые группы были сопоставимы по демографическим и анамнестическим данным. Достоверно чаще ОКСпСТ развивался в 1-й группе, а также достоверно реже у данной группы пациентов нестабильная стенокардия являлась исходом заболевания, что характеризует данную группу как более тяжелую и прогностически неблагоприятную.

При анализе коронарного субстрата по данным коронарографии (КГ) достоверно реже отсутствовал гемодинамически значимый коронарный субстрат в 1-й группе, однако различия в локализации гемодинамически значимых стенозов в сравниваемых группах пациентов выявлено не было (табл. 2).

В остром периоде ОКС 85,60% пациентов получили реваскуляризацию миокарда, еще 10,45% была выполнена в отсроченном периоде реваскуляризация миокарда методом аортокоронарного шунтирования (спустя 2–4 мес от развития ОКС). Частота и методы реваскуляризации миокарда в остром периоде ОКС у сравниваемых групп пациентов представлены в табл. 3.

В сравниваемых группах пациентов были оценены госпитальные осложнения (табл. 4): достоверных раз-

Таблица 1. Демографические, анамнестические и клинические характеристики пациентов в сравниваемых группах

Показатель	1-я группа (n=52)	2-я группа (n=96)	3-я группа (n=53)	p
Демографические данные				
Женский пол, %	28,85	23,96	33,96	p ₁₋₂ =0,5168 p ₁₋₃ =0,5736 p ₂₋₃ =0,1928
Мужской пол, %	71,15	76,04	66,04	p ₁₋₂ =0,5168 p ₁₋₃ =0,5736 p ₂₋₃ =0,1928
Возраст, годы	67,21±9,65 (от 65,53 до 69,90)	69,48±8,91 (от 67,67 до 71,28)	66,79±10,55 (от 63,88 до 69,70)	p ₁₋₂ =0,1534 p ₁₋₃ =0,8319 p ₂₋₃ =0,1009
Анамнестические данные				
СД, %	15,38	28,12	26,41	p ₁₋₂ =0,0837 p ₁₋₃ =0,1680 p ₂₋₃ =0,8233
ОНМК, %	25,00	25,00	15,09	p ₁₋₂ =1,0 p ₁₋₃ =0,2074 p ₂₋₃ =0,1606
ХСН III или IV ФК по NYHA, %	25,00	26,04	18,87	p ₁₋₂ =0,8900 p ₁₋₃ =0,4492 p ₂₋₃ =0,3246
ИМТ, кг/м ²	30,18±5,64 (от 28,61 до 31,75)	30,91±5,35 (от 29,83 до 31,99)	30,48±5,09 (от 29,08 до 31,88)	p ₁₋₂ =0,4410 p ₁₋₃ =0,7781 p ₂₋₃ =0,6335
АГ, %	98,11	94,79	96,23	p ₁₋₂ =0,3290 p ₁₋₃ =0,5618 p ₂₋₃ =0,6914
ИБС, %	67,31	69,79	77,36	p ₁₋₂ =0,7557 p ₁₋₃ =0,2522 p ₂₋₃ =0,3236
Холестерин, ммоль/л	5,18±1,24 (от 4,83 до 5,53)	4,83±1,49 (от 4,53 до 5,13)	5,11±1,24 (от 4,77 до 5,45)	p ₁₋₂ =0,1509 p ₁₋₃ =0,7730 p ₂₋₃ =0,2466
ХБП (СКФ <80 мл/мин), %	76,92	76,04	77,36	p ₁₋₂ =0,9043 p ₁₋₃ =0,9578 p ₂₋₃ =0,8559
Данные при поступлении				
ЧСС, уд/мин	84,33±24,90 (от 77,39 до 91,26)	91,25±20,25 (от 86,85 до 95,05)	88,47±23,54 (от 81,98 до 94,96)	p ₁₋₂ =0,0695 p ₁₋₃ =0,3826 p ₂₋₃ =0,4505
САД, мм рт. ст.	137,88±28,25 (от 30,02 до 145,75)	145,52±30,66 (от 139,31 до 151,73)	139,49±28,42 (от 131,66 до 147,32)	p ₁₋₂ =0,1394 p ₁₋₃ =0,7721 p ₂₋₃ =0,2403
ОКС с подъемом сегмента ST, %	67,31	51,04	35,85	p ₁₋₂ =0,0585 p ₁₋₃ =0,0017* p ₂₋₃ =0,0768
Заключительный диагноз				
Нестабильная стенокардия, %	15,38	20,83	35,85	p ₁₋₂ =0,4205 p ₁₋₃ =0,0182* p ₂₋₃ =0,0477*
Q-позитивный ИМ, %	45,61	25,31	14,62	p ₁₋₂ =0,4203 p ₁₋₃ =0,9134 p ₂₋₃ =0,1306
Q-негативный ИМ, %	39,01	53,86	49,53	p ₁₋₂ =0,0865 p ₁₋₃ =0,2805 p ₂₋₃ =0,6132

* – p<0,05. Данные представлены в виде средних величин и среднеквадратичных отклонений (M±s) или 95% доверительный интервал. СД – сахарный диабет; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; ОКС – острый коронарный синдром; ИМ – инфаркт миокарда.

Таблица 2. Данные КГ в сравниваемых группах пациентов

Показатель	1-я группа (n=52)	2-я группа (n=96)	3-я группа (n=53)	p
Без гемодинамически значимого атеросклероза коронарных артерий, %	11,54	23,96	28,3	$P_{1-2}=0,0712$ $P_{1-3}=0,0341^*$ $P_{2-3}=0,5616$
Стенозы ПНА, %	19,23	26,04	22,64	$P_{1-2}=0,3534$ $P_{1-3}=0,6685$ $P_{2-3}=0,6463$
Стенозы ОА, %	11,54	4,17	5,66	$P_{1-2}=0,0902$ $P_{1-3}=0,2845$ $P_{2-3}=0,6814$
Стенозы ПКА, %	9,61	13,54	18,87	$P_{1-2}=0,4864$ $P_{1-3}=0,1785$ $P_{2-3}=0,3900$
Двухсосудистое поражение, %	19,23	21,87	26,41	$P_{1-2}=0,7065$ $P_{1-3}=0,3828$ $P_{2-3}=0,5324$
Трехсосудистое поражение, %	21,15	15,62	13,21	$P_{1-2}=0,4002$ $P_{1-3}=0,2826$ $P_{2-3}=0,6919$
Поражение артерий 2-го порядка, %	0	3,12	0	$P_{1-2}=0,1998$ $P_{1-3}=1,0$ $P_{2-3}=0,1960$

* – $p < 0,05$. КГ – коронарография; ПНА – передняя нисходящая артерия; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия.

Таблица 3. Методы реваскуляризации миокарда в остром периоде ОКС у пациентов из сравниваемых групп

Реваскуляризация миокарда	1-я группа (n=52)	2-я группа (n=96)	3-я группа (n=53)	p
Не выполнена реваскуляризация миокарда в остром периоде ОКС, %	25,47	22	24,32	$P_{1-2}=0,6339$ $P_{1-3}=0,8919$ $P_{2-3}=0,7471$
ТЛТ, %	18,4	21,92	13,12	$P_{1-2}=0,6145$ $P_{1-3}=0,4592$ $P_{2-3}=0,1901$
ТЛТ + ЧКВ, %	10,93	14,46	15,64	$P_{1-2}=0,5459$ $P_{1-3}=0,4790$ $P_{2-3}=0,8466$
ЧКВ, %	43,26	39,8	44,42	$P_{1-2}=0,6835$ $P_{1-3}=0,9049$ $P_{2-3}=0,5845$
Безуспешное ЧКВ, %	1,94	1,82	2,42	$P_{1-2}=0,9590$ $P_{1-3}=0,8667$ $P_{2-3}=0,8042$

ОКС – острый коронарный синдром; ТЛТ – тромболитическая терапия; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

личий по формированию постинфарктной аневризмы левого желудочка и развитию ранней постинфарктной стенокардии выявлено не было. Опасные для жизни нарушения ритма сердца, такие как фибрилляция желудочков (ФЖ), трепетание желудочков (ТЖ) или атрио-вентрикулярная блокада III степени, а также развитие острой левожелудочковой недостаточности (ОЛЖН) и кардиогенного шока достоверно чаще встречались

Таблица 4. Осложнения, развившиеся на госпитальном этапе и после выписки из стационара, у пациентов сравниваемых групп

Осложнения	1-я группа (n=52)	2-я группа (n=96)	3-я группа (n=53)	p
Развившиеся в стационаре				
Аневризма ЛЖ, %	7,69	4,17	9,43	$P_{1-2}=0,3668$ $P_{1-3}=0,7505$ $P_{2-3}=0,1990$
РПС, %	9,61	18,75	15,09	$P_{1-2}=0,1452$ $P_{1-3}=0,3960$ $P_{2-3}=0,5739$
Опасные для жизни НРС, %	7,69	4,17	0	$P_{1-2}=0,3668$ $P_{1-3}=0,0420^*$ $P_{2-3}=0,1340$
ОЛЖН, шок, %	15,38	5,21	4,17	$P_{1-2}=0,0385^*$ $P_{1-3}=0,0551$ $P_{2-3}=0,7774$
Смерть, %	13,46	8,33	11,32	$P_{1-2}=0,3253$ $P_{1-3}=0,9686$ $P_{2-3}=0,5502$
После выписки из стационара	n=45	n=81	n=47	–
Не принимали ПОАК, %	24,44	18,52	23,4	$P_{1-2}=0,4324$ $P_{1-3}=0,9072$ $P_{2-3}=0,4791$
HASBLED ≥ 3 балла, %	37,78	38,27	42,55	$P_{1-2}=0,9565$ $P_{1-3}=0,6417$ $P_{2-3}=0,6101$
Оценка HASBLED, баллы	$2,13 \pm 1,20$	$2,24 \pm 1,00$	$2,23 \pm 1,05$	$P_{1-2}=0,6049$ $P_{1-3}=0,6998$ $P_{2-3}=0,9543$
CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2 балла, %	82,22	97,53	95,74	$P_{1-2}=0,0028^*$ $P_{1-3}=0,0401^*$ $P_{2-3}=0,5475$
Оценка по CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы	$3,25 \pm 2,29$	$3,46 \pm 1,85$	$3,34 \pm 1,90$	$P_{1-2}=0,5053$ $P_{1-3}=0,7920$ $P_{2-3}=0,7088$
Оценка по CRUSADE, баллы	$35,15 \pm 13,37$	$38,25 \pm 10,78$	$40,26 \pm 10,81$	$P_{1-2}=0,1282$ $P_{1-3}=0,0403^*$ $P_{2-3}=0,2782$
Геморрагические, %	17,78	41,97	29,79	$P_{1-2}=0,0066^*$ $P_{1-3}=0,1804$ $P_{2-3}=0,1439$
ОНМК после выписки, %	0	8,64	4,25	$P_{1-2}=0,0446^*$ $P_{1-3}=0,1652$ $P_{2-3}=0,3188$
Смерть спустя 6–24 мес, %	6,67	12,35	2,13	$P_{1-2}=0,3173$ $P_{1-3}=0,2888$ $P_{2-3}=0,0404^*$

* – $p < 0,05$. РПС – ранняя постинфарктная стенокардия; НРС – нарушения ритма сердца: АВ-блокада; желудочковая тахикардия; фибрилляция желудочков; ОЛЖН – острая левожелудочковая недостаточность; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ПОАК – пероральные антикоагулянты.

в 1-й группе. Однако госпитальная летальность во всех 3 группах была сопоставима.

Выживших и выписанных из стационара после эпизода ОКС в 1-й группе было 45 человек, во 2-й группе – 81 и в 3-й группе – 47. У них по шкалам HASBLED и CHADS₂ про-

ведена оценка риска развития геморрагических и тромбоэмболических осложнений и приверженности к продолжению ПАКТ после выписки из стационара. Во всех 3 группах риск развития геморрагических и тромбоэмболических осложнений был сопоставим, в одинаковом проценте случаев пациенты отказывались от приема ПАКТ по разным причинам (отмена врачом, геморрагический синдром, низкая приверженность пациента), однако спустя 6–24 мес (в зависимости от срока включения в регистр) достоверно реже наблюдались геморрагические и тромбоэмболические осложнения в 1-й группе с впервые развившимся эпизодом ФП на фоне ОКС, что не повлияло на летальность после выписки из стационара спустя 6–24 мес от развития эпизода ОКС (табл. 4).

Обсуждение

Впервые развившаяся ФП на фоне ОКС может привести к ухудшению функции сердца и увеличению риска развития осложнений, таких как застойная сердечная недостаточность, желудочковые аритмии, кардиогенный шок и повторный ИМ [18, 19]. Однако до сих пор неясно, является ли ФП осложнением ИМ или фактором худшего прогноза у пациентов с ОКС. В этом исследовании мы стремились выявить роль различных типов ФП на фоне ОКС. Мы предположили, что краткосрочный и долгосрочный риск смерти будет различаться у пациентов с ОКС в зависимости от наличия и типа ФП.

Согласно данным литературы, впервые развившаяся ФП на фоне ОКС связана с такими факторами риска, как возраст старше 65 лет, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, дисфункция почек и сердечная недостаточность [20, 21]. Однако, по полученным нами данным, пациенты в сравниваемых группах были однородны по демографическим и анамнестическим характеристикам. В ранее проведенных исследованиях было продемонстрировано, что окклюзия правой коронарной артерии (ПКА) вызывает ишемию левого предсердия и синусного узла, что было рассмотрено как механизм запуска эпизода ФП на фоне ОКС. Однако в нашем исследовании достоверной разницы в локализации гемодинамически значимых стенозов по данным КТ выявлено не было.

Ogawa H. и соавт. предположили, что риск сердечно-сосудистой смерти выше у пациентов с постоянной ФП, чем у пациентов с пароксизмальной ФП [22]. Другое большое популяционное исследование показало, что пароксизмальная ФП не отличается от других типов ФП по риску общей смертности [23]. Steensig K. и соавт. доказали, что как постоянная, так и пароксизмальная ФП заметно связаны с повышенным риском развития коронарных осложнений без существенной разницы между двумя подтипами ФП [24]. Наше исследование подтвердило предыдущий анализ в том, что разные типы ФП не влияют на летальность в стационаре.

В данном исследовании мы попытались выяснить частоту рецидивов эпизодов ФП в группе с впервые развившейся ФП на фоне ОКС, частоту тромбоэмболических осложнений после выписки из стационара и соответственно целесообразность назначения продленной ПАКТ в данной когорте пациентов. Выяснилось, что в ней не наблюдалось тромбоэмболических осложнений и рецидивов ФП. В последнее время выявлено, что бессимптомная ФП, обнаруженная при помощи имплантируемых регистраторов ЭКГ, оказалась важной в прогнозировании сердечно-сосудистой смертности [25]. По данным исследования CARISMA [26], частота развития ФП, обнаруженной имплантируемым регистратором ЭКГ через 2 мес после ИМ, встречалась в 16% случаев у пациентов без предшествующего анамнеза ФП, и около 90% эпизодов были бессимптомными. Данный факт позволяет сделать вывод о необходимости выполнения многосуточного мониторинга ЭКГ, прежде чем решать вопрос о длительности ПАКТ у пациентов с впервые развившимся эпизодом ФП на фоне ОКС.

В исследование OACIS [27] были включены 3614 пациентов. После наблюдения в течение года у пациентов, у которых развилась ФП во время госпитализации, смертность была выше, чем у тех, кто оставался с синусовым ритмом (3,6% против 1,3%; $p=0,003$). Было обнаружено, что впервые развившаяся ФП на фоне ОКС, в отличие от ранее существовавшей ФП, является независимым предиктором годичной смертности (отношение риска 3,05 при 95% доверительном интервале от 1,22 до 7,62; $p=0,017$). В нашем исследовании летальность спустя 6–24 мес после выписки из стационара по поводу ОКС была сопоставима во всех сравниваемых группах. Пациенты с впервые развившимся эпизодом ФП на фоне ОКС после выписки из стационара не имели рецидивов аритмии и тромбоэмболических осложнений. Однако данные были получены на небольшом размере выборки и требуют дополнительного анализа и валидации.

Заключение

Результаты проведенного анализа являются важными для понимания отличительных характеристик пациентов с впервые развившимся эпизодом фибрилляции предсердий на фоне острого коронарного синдрома. Демографические и анамнестические характеристики этой когорты пациентов сопоставимы с таковыми у пациентов с другими типами фибрилляции предсердий. Однако эта когорта отличается более тяжелым течением заболевания, что не влияет на летальность и частоту развития осложнений в стационаре, а также летальность спустя 12 мес после выписки из стационара по поводу острого коронарного синдрома. Ведение регистра острого коронарного синдрома позволяет получить информацию о реальном клиническом течении заболевания, а также повысить эффективность лечения в условиях клинической практики.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 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. *Europace*. 2016;18(11):1609–78. DOI: 10.1093/eurpace/euw295
- Burokienė N, Domarkienė I, Ambrozaitytė L, Uktverytė I, Meškienė R, Karčiauskaitė D et al. Classical rather than genetic risk factors account for high cardiovascular disease prevalence in Lithuania: A cross-sectional population study. *Advances in Medical Sciences*. 2017;62(1):121–8. DOI: 10.1016/j.advms.2016.08.005
- Christodoulidis G, Vittorio TJ, Fudim M, Lerakis S, Kosmas CE. Inflammation in Coronary Artery Disease: *Cardiology in Review*. 2014;22(6):279–88. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000006
- Hohnloser SH, Crijns HJGM, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C et al. Effect of Dronedarone on Cardiovascular Events in Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(7):668–78. DOI: 10.1056/NEJMoa0803778
- 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
- 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
- Smit MD, Crijns HJGM, Tijssen JGP, Hillege HL, Alings M, Tuininga YS et al. Effect of lenient versus strict rate control on cardiac remodeling in patients with atrial fibrillation data of the RACE II (Rate Control Efficacy in permanent atrial fibrillation II) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(9):942–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.04.030
- Otterstad JE, Kirwan B-A, Lubsen J, De Brouwer S, Fox KAA, Corell P et al. Incidence and outcome of atrial fibrillation in stable symptomatic coronary disease. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2006;40(3):152–9. DOI: 10.1080/14017430600746268
- Jabre P, Jouven X, Adnet F, Thabut G, Bielinski SJ, Weston SA et al. Atrial Fibrillation and Death After Myocardial Infarction: A Community Study. *Circulation*. 2011;123(19):2094–100. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.990192
- Alasady M, Abhayaratna WP, Leong DP, Lim HS, Abed HS, Brooks AG et al. Coronary artery disease affecting the atrial branches is an independent determinant of atrial fibrillation after myocardial infarction. *Heart Rhythm*. 2011;8(7):955–60. DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.02.016
- Rathore SS, Berger AK, Weinfurt KP, Schulman KA, Oetgen WJ, Gersh BJ et al. Acute myocardial infarction complicated by atrial fibrillation in the elderly: prevalence and outcomes. *Circulation*. 2000;101(9):969–74. PMID: 10704162
- Stenstrand U. Anticoagulation Therapy in Atrial Fibrillation in Combination With Acute Myocardial Infarction Influences Long-Term Outcome: A Prospective Cohort Study From the Register of Information and Knowledge About Swedish Heart Intensive Care Admissions (RIKS-HIA). *Circulation*. 2005;112(21):3225–31. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.552984
- Lopes RD, Pieper KS, Horton JR, Al-Khatib SM, Newby LK, Mehta RH et al. Short- and long-term outcomes following atrial fibrillation in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. *Heart*. 2008;94(7):867–73. DOI: 10.1136/hrt.2007.134486
- Jabre P, Roger VL, Murad MH, Chamberlain AM, Prokop L, Adnet F et al. Mortality Associated With Atrial Fibrillation in Patients With Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2011;123(15):1587–93. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.986661
- Berton G, Cordiano R, Cucchini F, Cavuto F, Pellegrinet M, Palatini P. Atrial fibrillation during acute myocardial infarction: association with all-cause mortality and sudden death after 7-year of follow-up. *International Journal of Clinical Practice*. 2009;63(5):712–21. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2009.02023.x
- Kundu A, O'Day K, Shaikh AY, Lessard DM, Saczynski JS, Yarzebski J et al. Relation of Atrial Fibrillation in Acute Myocardial Infarction to In-Hospital Complications and Early Hospital Readmission. *The American Journal of Cardiology*. 2016;117(8):1213–8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.01.012
- Mehta RH, Dabbous OH, Granger CB, Kuznetsova P, Kline-Rogers EM, Anderson FA et al. Comparison of outcomes of patients with acute coronary syndromes with and without atrial fibrillation. *The American Journal of Cardiology*. 2003;92(9):1031–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2003.06.001
- Lehto M, Snapinn S, Dickstein K, Swedberg K, Nieminen MS, OPTIMAAL investigators. Prognostic risk of atrial fibrillation in acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction: the OPTIMAAL experience. *European Heart Journal*. 2005;26(4):350–6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi064
- Aronson D, Mutlak D, Bahouth F, Bishara R, Hammerman H, Lessick J et al. Restrictive Left Ventricular Filling Pattern and Risk of New-Onset Atrial Fibrillation After Acute Myocardial Infarction. *The American Journal of Cardiology*. 2011;107(12):1738–43. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.02.334
- Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *European Heart Journal*. 2009;30(9):1038–45. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn579
- Ogawa H, An Y, Ikeda S, Aono Y, Doi K, Ishii M et al. Progression From Paroxysmal to Sustained Atrial Fibrillation Is Associated With Increased Adverse Events. *Stroke*. 2018;49(10):2301–8. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.021396
- Senoo K, Lip GYH, Lane DA, Büller HR, Kotecha D. Residual Risk of Stroke and Death in Anticoagulated Patients According to the Type of Atrial Fibrillation: AMADEUS Trial. *Stroke*. 2015;46(9):2523–8. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009487
- Steensig K, Olesen K, Thim T, Nielsen J, Jensen S, Jensen L et al. Should the Presence or Extent of Coronary Artery Disease be Quantified in the CHA2DS2-VASc Score in Atrial Fibrillation? A Report from the Western Denmark Heart Registry. *Thrombosis and Haemostasis*. 2018;118(12):2162–70. DOI: 10.1055/s-0038-1675401
- Ruigómez A, Johansson S, Wallander M-A, Edvardsson N, García Rodríguez LA. Risk of cardiovascular and cerebrovascular events after atrial fibrillation diagnosis. *International Journal of Cardiology*. 2009;136(2):186–92. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.04.050
- Jons C, Jacobsen UG, Joergensen RM, Olsen NT, Dixen U, Johannessen A et al. The incidence and prognostic significance of new-onset atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction and left ventricular systolic dysfunction: A CARISMA substudy. *Heart Rhythm*. 2011;8(3):342–8. DOI: 10.1016/j.hrthm.2010.09.090
- Kinjo K, Sato H, Sato H, Ohnishi Y, Hishida E, Nakatani D et al. Prognostic significance of atrial fibrillation/atrial flutter in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *The American Journal of Cardiology*. 2003;92(10):1150–4. PMID: 14609587

Поступила 24.06.18 (Received 24.06.18)

Григорян С. В.¹, Азарпетян Л. Г.², Степанян А. А.³

¹ НИИ кардиологии им. Л. А. Оганесяна, Ереван, Армения

² Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, Ереван, Армения

³ Медицинский центр «Гюмри», Гюмри, Армения

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЛЬДОНИЯ У БОЛЬНЫХ С ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ЭКСТРАСИСТОЛИЕЙ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, желудочковые нарушения ритма, толерантность к физической нагрузке, систолическая дисфункция левого желудочка, мeldonий.

Ссылка для цитирования: Григорян С. В., Азарпетян Л. Г., Степанян А. А. Опыт применения мeldonия у больных с желудочковой экстрасистолией ишемического генеза. Кардиология. 2019;59(7):26–30.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка эффективности применения мeldonия у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и желудочковой экстрасистолией. *Материалы и методы.* Под наблюдением находились 147 больных со стабильной ИБС и желудочковой экстрасистолией (II–IV градации по Lown). Диагноз стенокардии напряжения подтверждали на основании клинической картины, результатов велоэргометрии. Методом суточного холтеровского мониторирования регистрировали нарушения ритма сердца и эпизоды депрессии сегмента ST. Определяли уровни общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛНП), холестерина липопротеидов высокой плотности. Все больные методом случайной выборки были подразделены на 2 группы. Пациенты основной группы (n=81) наряду со стандартной антиангинальной и антиаритмической терапией получали мeldonий в течение 2 мес. Пациенты контрольной группы (n=66) получали только стандартную антиангинальную и антиаритмическую терапию. *Результаты.* Анализ полученных результатов показал, что применение мeldonия как цитопротектора в комплексе с базисной терапией значительно улучшает клиническое состояние и показатели качества жизни, повышает толерантность к физической нагрузке и улучшает систолическую и диастолическую функцию левого желудочка у больных ИБС и желудочковой экстрасистолией. Получены данные о положительном влиянии мeldonия на уровень ЛНП у наблюдаемых больных. *Выводы.* Сочетание базисной антиангинальной и антиаритмической терапии с мeldonием у больных с желудочковой экстрасистолией ишемического генеза способствует значительному сокращению ишемических эпизодов и уменьшению желудочковой аритмии.

Grigoryan S. V.¹, Hazarapetyan L. G.², Stepanyan A. A.³

¹ Institute of Cardiology after L. A. Hovhannesyan, Yerevan, Armenia

² Yerevan State Medical University after M. Heratcy, Yerevan, Armenia

³ Medical Center “Gyumri”, Gyumri, Armenia

AN EXPERIENCE OF MELDONIUM USE IN PATIENTS WITH VENTRICULAR ARRHYTHMIAS OF ISCHEMIC GENESIS

Keywords: ischemic heart disease; meldonium; ischemic ventricular arrhythmias; cytoprotection.

For citation: Grigoryan S. V., Hazarapetyan L. G., Stepanyan A. A. An Experience of Meldonium Use in Patients with Ventricular Arrhythmias of Ischemic Genesis. 2019;59(7):26–30.

SUMMARY

Ischemic heart disease (IHD) is often accompanied by cardiac rhythm disturbances particularly ventricular arrhythmias (VA) and their appearance in both chronic and acute forms of IHD is usually regarded as dangerous signal requiring the use of antiarrhythmic drugs. An important addition to hemodynamic therapy can be considered the use of cytoprotective drugs that improve the energy potential of cardiomyocytes. The purpose of this work is to study the comparative evaluation of the Mildronate effectiveness in patients with IHD and VA. *Methods.* Under dynamic observation were 147 patients with IHD and VA (Lown II–IV functional class). The diagnosis of angina pectoris was confirmed by clinical, exercise bicycle ergometry, Holter ECG monitoring, and echocardiography data. Holter ECG monitoring was used for recording VA, heart rate, episodes of ST-segment depression. The levels of total cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein cholesterol (LDLC), high-density lipoprotein cholesterol were determined. All patients were randomly divided into 2 groups. The first group (81 patients) received standard antianginal and antiarrhythmic therapy plus meldonium for 2 months. The second (control) group (66 patients) received standard antianginal and antiarrhythmic therapy only. Statistical analysis of the data was carried out using the statistical package SPSS 13.0. *Results.* A comparative analysis of the results showed that the use of meldonium in combination with basic therapy significantly improved clinical condition and quality of life indicators, increased exercise tolerance and improved systolic and

diastolic dysfunction in patients with IHD and VA. The positive effect of meldonium on LDLC levels was observed. Moreover, the combination of basic antianginal and antiarrhythmic therapy and meldonium in patients with ischemic genesis VA promoted significant reduction of ischemic episodes and decrease of VA, in particular allorhythmia. *Conclusion.* Results of this study suggest that the use of meldonium in patients with IHD and VA helps to optimize myocardial energy metabolism in conditions of ischemia and reperfusion.

Information about the corresponding author: Grigoryan Svetlana V. – MD, professor. E-mail: s.grigoryan@interdiagnostika.com

В условиях ишемии наблюдается переход на анаэробный гликолиз и накопление избыточного количества свободных жирных кислот, что приводит к нарушению сократимости кардиомиоцитов, изменению их электрической активности и развитию желудочковых аритмий [1, 2]. В настоящее время важным дополнением к антиаритмической терапии можно считать применение препаратов, улучшающих энергетический потенциал кардиомиоцитов [3–5]. Одним из предлагаемых препаратов, способствующих кардиопротекции миокарда, является мeldonий [6]. Целью данной работы является оценка эффективности применения мeldonия у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с желудочковой экстрасистолией.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 147 больных с ИБС и желудочковыми экстрасистолами (II–IV градации по Lown). У всех больных была диагностирована стабильная стенокардия напряжения II–III функционального класса (ФК) по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества, 62 из них перенесли инфаркт миокарда, и у 52 было проведено коронарное стентирование. Возраст больных варьировал от 37 до 70 лет.

Диагноз стенокардии напряжения подтверждали на основании клинической картины, результатов велоэргометрии, холтеровского мониторирования (ХМ) электрокардиограммы (ЭКГ). Определяли уровни общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) и глюкозы в крови. Всем больным проводили анкетирование, которое включало оценку качества жизни пациента и ведение клинического дневника, в котором регистрировали количество эпизодов болей и принятых таблеток нитроглицерина, частоту возникновения одышки, сердцебиения и перебоев в работе сердца.

Среди показателей толерантности к физической нагрузке определяли динамику продолжительности нагрузки и максимальной нагрузки во время велоэргометрии, а также оценивали миокардиальный резерв – произведение систолического артериального давления и частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Для оценки общей и локальной сократимости миокарда методом эхокардиографии (аппарат Medison

SonoAce X6, «Samsung», Korea) определяли размер левого предсердия (ЛП), конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ), конечный систолический размер (КСР) ЛЖ, конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ, конечный систолический объем (КСО) ЛЖ, фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, время изометрического расслабления (ВИР) ЛЖ.

ХМ ЭКГ осуществляли при помощи портативных кардиорегистраторов фирмы «Cardiocode 300». Регистрировали нарушения ритма сердца, ЧСС, эпизоды депрессии сегмента ST. Характеристики ишемической депрессии сегмента ST у больных ИБС: горизонтальная или косонисходящая депрессия не менее 0,1 мВ в точке, отстоящей на 80 мс от точки J; продолжительность эпизода депрессии не менее 1 мин; временной интервал между двумя подобными эпизодами не менее 1 мин. Для оценки ишемии миокарда у больных ИБС определяли суммарное количество ишемических эпизодов на ЭКГ.

Критериями исключения из исследования служили перенесенный в течение 1 мес инфаркт миокарда, аневризма ЛЖ, ФВ ЛЖ менее 35%, нарушения проводимости, а также получение за 1 мес до включения в исследование лечения метаболическими препаратами (триметазидин, мeldonий и др.).

Все больные методом случайной выборки были разделены на 2 группы. Больным основной группы (n=81) наряду со стандартной антиангинальной и антиаритмической терапией было назначено применение мeldonия (милдронат, «Гриндекс», Латвия) в течение 2 мес: в первые 10 дней по 1 ампуле внутривенно, затем внутрь по 500 мг 2 раза в день через 30 мин после еды. Больные контрольной группы (n=66) также получали стандартную антиангинальную и антиаритмическую терапию, однако без приема метаболического препарата.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью универсального статистического пакета SPSS 13.0.

Результаты и обсуждение

По данным велоэргометрии, увеличилась продолжительность физической нагрузки по отношению к исходной в основной группе на 20,9%, а в контрольной группе на 18,1% (p<0,05), а максимальная нагрузка – на 15,3%

Таблица 1. Сравнительная оценка некоторых эхокардиографических показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние левых отделов сердца у больных основной и контрольной группы до и после 2-месячной терапии

Показатель	Основная группа (n=81)			Контрольная группа (n=66)		
	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p
Размер ЛП, мм	38,7±2,09	36,1±1,3	<0,01	37,8±1,97	36,3±1,2	<0,167
КДР ЛЖ, мм	55,4±1,6	52,9±1,4	<0,001	55,6±1,8	53,1±1,4	<0,05
КДО ЛЖ, мл	112,3±4,8	108,9±3,7	<0,019	111,8±5,1	109,1±3,1	0,013
КСО ЛЖ, мл	44,1±4,2	42,0±2,8	<0,03	45,4±4,8	42,9±2,1	<0,05
ФВ ЛЖ, %	47,1±2,3	50,1±2,1	<0,002	47,4±2,8	49,3±2,7	<0,05
ВИР ЛЖ, мс	83,2±9,4	77,1±8,1	–	82,9±10,8	79,2±9,4	<0,09

ЛП – левое предсердие; КДР – конечный диастолический размер; ЛЖ – левый желудочек; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ФВ – фракция выброса; ВИР – время изометрического расслабления.

Таблица 2. Динамика изменения уровней липидного спектра крови у больных основной и контрольной групп в результате 2-месячной терапии

Показатель	Основная группа (n=81)			Контрольная группа (n=66)		
	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p
ХС, ммоль/л	5,8±1,3	5,6±2,6	0,168	57,9±2,3	56,7±2,1	0,373
ТГ, ммоль/л	2,01±0,94	1,9±1,1	0,174	1,94±1,1	1,90±0,9	0,678
ЛВП, ммоль/л	1,34±0,38	1,40±0,68	0,528	1,28±0,9	1,37±0,7	0,638
ЛНП, ммоль/л	2,98±0,8	2,67±0,6	<0,05	3,04±0,93	3,02±0,9	0,168

ХС – холестерин; ТГ – триглицериды; ЛВП – липопротеиды высокой плотности; ЛНП – липопротеиды низкой плотности.

против 12,8% ($p<0,05$). Что касается миокардиального резерва, у больных основной группы его увеличение составило 23% при сравнении с контрольной группой – 17% ($p<0,01$).

Следовательно, можно считать, что применение мелодония как цито- и вазопротектора способствует увеличению эффективности антиангинальной базисной терапии. Улучшение клинического состояния больных ИБС, уменьшение клинических проявлений стенокардии и снижение потребности в нитроглицерине, а также констатация положительного действия мелодония на толерантность к физической нагрузке отмечены у больных ИБС [7].

Нами проведена сравнительная оценка эхокардиографических показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние левых отделов сердца у больных с ИБС и желудочковой экстрасистолией, получавших мелодоний вместе с базисной антиангинальной и антиаритмической терапией в течение 2 мес (табл. 1).

Таким образом, можно отметить, что на фоне базисной терапии с применением мелодония наблюдаются благоприятные изменения структурно-функционального состояния сердца и его геометрии, а это способствует улучшению общей и локальной сократимости миокарда, тем самым препятствует дальнейшему ишемическому ремоделированию сердца.

При анализе исходных данных липидного состава крови у больных с ИБС и желудочковыми экстрасистолами были выявлены нарушения липидного обмена, как в основной, так и в контрольной группах.

В течение 2-месячной терапии особого улучшения показателей липидного обмена (уровень ХС, ТГ и ЛВП) у больных обеих групп не обнаружено. Однако у больных, получающих базисную терапию и мелодоний, констатировано достоверное снижение уровня ЛНП, тогда как в контрольной группе подобного снижения не наблюдалось (табл. 2).

Полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии мелодония на уровень ЛНП, тем самым оказывая нормализующее влияние на липидный состав крови у больных ИБС. Авторы, которые изучали влияние мелодония на липидный обмен у больных сахарным диабетом, пришли к аналогичному заключению [8, 9].

При анализе исходных данных ХМ ЭКГ как в основной, так и в контрольной группе больных, мы оценивали суммарное число ишемических эпизодов, а также количество и типы желудочковых экстрасистол. Оказалось, что в обеих группах больных было зарегистрировано значительное число ишемических эпизодов, особенно при физической нагрузке, и также желудочковых экстрасистол II–IV градации по Lown. Сравнительный анализ полученных результатов показал, что в результате 2-месячной терапии в обеих группах наблюдается снижение как частоты ишемических эпизодов, так и количества желудочковых экстрасистол (табл. 3).

Полученные результаты свидетельствуют, что хотя базисная терапия, применяемая при лечении больных ИБС, уменьшает число ишемических эпизодов и часто-

МИЛДРОНАТ®

Мельдоний

Для сердца, мозга и сосудов!



Улучшает показатели церебральной гемодинамики^{1,2}



Снижает частоту приступов стенокардии³



Повышает физическую и умственную работоспособность⁴



Информация для специалистов здравоохранения

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Милдронат®.

Регистрационное удостоверение: ЛС-001115 от 12.05.2011; П N016028/02 от 23.10.2014 **Торговое наименование:** МИЛДРОНАТ® **МНН:** мельдоний. **Лекарственная форма/состав:** капсулы, 1 капсула содержит активное вещество: мельдония дигидрат – 250/500 мг; раствор для внутримышечного, внутривенного и парабубарного введения, 100 мг/мл; **Показания к применению:** в комплексной терапии ишемической болезни сердца (стенокардия, инфаркт миокарда), хронической сердечной недостаточности и дисгормональной кардиомиопатии, а также в комплексной терапии острых и хронических нарушений кровоснабжения мозга (после инсульта, цереброваскулярная недостаточность). **Сниженная работоспособность; умственные и физические перегрузки** (в том числе у спортсменов). Синдром абстиненции при хроническом алкоголизме (в комбинации со специфической терапией). **Дополнительно (для раствора):** гемофтальм и кровоизлияния в сетчатку различной этиологии, тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей, ретинопатии различной этиологии (диабетическая, гипертоническая). **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующему веществу и другим компонентам препарата, повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухолях), возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), беременность, период кормления грудью.

Литература: 1. Савустьяненко А.В. Применение Милдроната® при лечении острых и хронических нарушений мозгового кровообращения. Международный неврологический журнал №3 (65), 2014

2. Виничук С.М., Мохнач В.А., Крылова В.Ю., Ильяш Т.И., Прокопьев М.М., Унич П.П., Трелет Л.Н., Клинико – гемодинамические эффекты и антиоксидантная активность препарата Милдронат в остром периоде ишемического инсульта. Медицинские перспективы. 2006. Том XI. 2 3. Кутишенко Н.П., и др. Влияние Милдроната на эффективность антиангиальной терапии у больных стабильной стенокардией напряжения. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2005., № 2., стр. 37 – 42. 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата МИЛДРОНАТ®

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата Милдронат®

©Grindex, 2019



Добро
пожаловать на
mildronat.ru

Grindex

Здоровье. Традиции. Качество.

Таблица 3. Сравнительный анализ изменения эпизодов желудочковых экстрасистол больных ИБС основной и контрольной групп в результате 2-месячной терапии

Показатель	Основная группа (n= 81)			Контрольная группа (n=66)		
	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p
Число суммарных ишемических эпизодов	34,2±8,9	21,3±5,8	<0,001	32,4±9,8	26,3±6,7	<0,05
Число желудочковых экстрасистол	983,4±17,8	327,3±10,4	<0,001	1056,6±20,3	856±10,3	<0,01
Парные желудочковые экстрасистолы	33,4±4,8	18,3±5,4	<0,001	35,1±6,3	28,4±12,3	<0,05
Алгоритмия (бигеминия, тригеминия)	24,3±5,3	15,4±2,1	<0,003	23,2±6,1	21,4±7,2	<0,169

ту желудочковой экстрасистолии, однако у больных, получающих сочетанную базисную терапию с мельдонием, наблюдался более высокий уровень достоверности снижения числа ишемических эпизодов и экстрасистолии. Более того, зарегистрировано достоверное уменьшение аллоритмии, что имеет большое значение для предотвращения опасных для жизни аритмий. Следовательно, применение мельдония в качестве цитопротектора способствует потенцированию как антиишемической, так и антиаритмической стандартной терапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gizurarson S. Metabolic aspects of cardiac arrhythmias. - Göteborg; Bildal: Department of Molecular and Clinical Medicine, Institute of Medicine at Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg; Gizurarson, Sigfús; 2012. - 63p. ISBN 978-91-628-8449-9
- Rumyantseva S.A., Stupin V.A., Oganov R.G., Afanas'ev V.V. Theory and practice of treatment of patients with vascular comorbidity. Clinical guideline. -M.-SPb.: Medical book; 2013. - 358p. [Russian: Румянцева С.А., Ступин В.А., Оганов Р.Г., Афанасьев В.В. Теория и практика лечения больных с сосудистой коморбидностью. Клиническое руководство. - М.-СПб.: Медицинская книга, 2013. - 358с]. ISBN 978-5-86093-333-9
- Statsenko M.E., Turkina S.V., Shilina N.N. Role of pFox inhibitors in the treatment of patients with acute myocardial ischemia. Therapeutic Archive. 2014;86(1):54-9. [Russian: Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н. Роль рFox-ингибиторов в лечении больных с острой ишемией миокарда. Терапевтический архив. 2014;86(1):54-9]
- Wilson A, McLean C, Kim RB. Trimethylamine-N-oxide: a link between the gut microbiome, bile acid metabolism, and atherosclerosis. Current Opinion in Lipidology. 2016;27(2):148-54. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000274
- Dzerve V, MILSS I Study Group. A dose-dependent improvement in exercise tolerance in patients with stable angina treated with mildronate: a clinical trial "MILSS I". Medicina (Kaunas, Lithuania). 2011;47(10):544-51. PMID: 22186118
- Mikhin V.P., Khlebodarov F.E. Mildronate potential in patients with cardiovascular disease. Russian Journal of Cardiology. 2010;15(4):83-92. [Russian: Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е.

Выводы

1. Применение мельдония (милдронат) в комплексе с базисной терапией значительно улучшает клиническое состояние и показатели качества жизни, повышает толерантность к физической нагрузке и улучшает систолическую и диастолическую функцию у больных ишемической болезнью сердца с желудочковой экстрасистолией.
2. Сочетание базисной антиангинальной и антиаритмической терапии с мельдонием у больных ишемической болезнью сердца способствует значительному сокращению числа ишемических эпизодов и экстрасистолии.

Перспективы применения милдроната у больных с сердечно-сосудистой патологией. Российский кардиологический журнал. 2010;15(4):83-92]

7. Dzerve V.Ya., Pozdnyakov Yu.M. Exercise capacity in patients with coronary heart disease and peripheral artery disease, receiving long-term mildronate therapy. Russian Journal of Cardiology. 2011;16(1):49-55. [Russian: Дзерве В.Я., Поздняков Ю.М. Динамика толерантности к физической нагрузке у пациентов с ишемической болезнью сердца и периферической болезнью артерий на фоне длительной терапии милдронатом. Российский кардиологический журнал. 2011;16(1):49-55]
8. Sokolovska J, Rumaks J, Karajeva N, Grünvalde D, Shapirova J, Klušá V et al. The influence of mildronate on peripheral neuropathy and some characteristics of glucose and lipid metabolism in rat streptozotocin-induced diabetes mellitus model. Biomedical Chemistry. 2011;57(5):490-500. PMID: 22629599
9. Statsenko M.E., Turkina S.V., Belenkova S.V., Poletaeva L.V., Dudchenko G.P. Effects of mildronate, as a part of combined heart failure therapy, on carbohydrate and lipid metabolism and oxidative stress parameters in patients with Type 2 diabetes mellitus. Russian Journal of Cardiology. 2010;15(2):45-51. [Russian: Стаценко М.Е., Туркина С.В., Беленкова С.В., Полетаева Л.В., Дудченко Т.П. Влияние милдроната в составе комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом типа 2 на углеводный, липидный обмен и показатели оксидативного стресса. Российский кардиологический журнал. 2010;15(2):45-51]

Поступила 15.02.19 (Received 15.02.19)

Хасанов А. Х.^{1,2}, Бакиров Б. А.¹, Давлетшин Р. А.¹, Нурмухаметова Р. А.¹, Кудлай Д. А.³

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

² ГБУЗ Республики Башкортостан «Больница скорой медицинской помощи», Уфа, Россия

³ ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия

КЛАСТЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КОМОРБИДНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА С МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ ИЗ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Ключевые слова: коморбидный фон, мультифокальный атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, острое и хроническое нарушение мозгового кровообращения, артериальная гипертензия, перемежающаяся хромота, хроническая артериальная ишемия нижних конечностей, кластерный анализ.

Ссылка для цитирования: Хасанов А. Х., Бакиров Б. А., Давлетшин Р. А., Нурмухаметова Р. А., Кудлай Д. А. Кластерные особенности коморбидных проявлений у пациентов среднего возраста с мультифокальным атеросклерозом из группы высокого риска сосудистых осложнений. Кардиология. 2019;59(7):31–36.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучение кластерных особенностей сердечно-сосудистой патологии с учетом коморбидного фона у пациентов с мультифокальным атеросклерозом (МФА) из группы высокого риска развития сосудистых осложнений среднего возраста (45–60 лет) в условиях Регионального сосудистого центра Уфы. *Материалы и методы.* В зависимости от преимущественного поражения сосудистого бассейна больные методом иерархического анализа категориальных переменных были разделены на 3 кластера на основании клинических проявлений атеросклеротического поражения сердца, артерий нижних конечностей и головного мозга, подтвержденных результатами коронарографии, ультразвуковой доплероскопии магистральных артерий головы и нижних конечностей. У 96 из них был МФА с преимущественным поражением сердца (1-й кластер), у других 96 – МФА с преобладанием поражений сонных артерий (2-й кластер), еще у 96 – с ишемией нижних конечностей (3-й кластер). Во время пребывания больных на стационарном лечении в нашем центре по показаниям проводили ультразвуковое исследование и магнитно-резонансную томографию органов грудной клетки и брюшной полости. *Результаты.* По нашим данным, наиболее часто в разных сочетаниях и с разной степенью выраженности клинической симптоматики наблюдаются: 1. Клиническая манифестация атеросклеротического поражения сердца преимущественно за счет артериальной гипертензии III стадии, перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе в сочетании с пневмонией, хронической обструктивной болезнью легких с исходом в пневмосклероз и эмфизему легких, а также холецистокардиальным синдромом, абдоминальным ишемическим синдромом, ревматоидным артритом, сахарным диабетом и хроническим пиелонефритом. 2. Гемодинамически значимые нарушения брахиоцефальных артерий у пациентов 2-го кластера преимущественно с острым ишемическим нарушением мозгового кровообращения, у которых выявлялись бронхиальная астма, нарастание хронической болезни почек с мочекаменной болезнью, ангионевропатией и железодефицитной анемией в сочетании со стенозирующим атеросклерозом сосудов головного мозга. 3. Суммарная тяжесть состояния у больных гемодинамической ишемией с клинической манифестацией сосудистого поражения нижних конечностей сопровождается преимущественным ростом СД 2-го типа, который преобладал у пациентов с окклюзией задней берцовой артерии справа и трофической язвой правой стопы. *Заключение.* Влияние коморбидного фона на сердечно-сосудистые заболевания изменяет их клиническую картину, характер течения, увеличивает количество и тяжесть осложнений.

Khasanov A. Kh.^{1,2}, Bakirov B. A.¹, Davletshin R. A.¹, Nurmukhametova R. A.¹, Kudlay D. A.³

¹ Bashkiria State Medical University, Ufa, Russia

² Emergency Hospital, Ufa, Russia

³ Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

CLINICAL FEATURES OF COMORBID CLUSTER AND PREMORBIDLY MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH HIGH VASCULAR RISK IN THE MIDDLE AGE CATEGORY WITH THE PRESENCE OF MULTIFOCAL ATHEROSCLEROSIS

Keywords: comorbid-polymorbid background; multifocal atherosclerosis; coronary heart disease; myocardial infarction; acute and chronic cerebral circulation disorders; arterial hypertension; intermittent claudication; chronic lower limb arterial ischemia; cluster analysis.

For citation: Khasanov A. Kh., Bakirov B. A., Davletshin R. A., Nurmukhametova R. A., Kudlay D. A. Clinical Features of Comorbid Cluster and Premorbidly Manifestations in Patients with High Vascular Risk in the Middle Age Category with the Presence of Multifocal Atherosclerosis. 2019;59(7):31–36.

SUMMARY

Objective: to study clinical and cluster features of cardiovascular burdening taking into account the comorbid polymorbid background in patients of middle age (45–60 years) with the presence of multifocal atherosclerosis (MFA). *Materials and methods.* Patients were examined in the Regional Vascular Center of Ufa (RVCU). Depending on the predominant localization of lesions in the vascular bed patients were divided into 3 clusters by the method of hierarchical analysis of categorical variables according to the clinical manifestation of atherosclerotic lesions of the heart, brain and lower limb arteries confirmed by coronary angiography, ultrasound Dopplerography of main arteries of the head and lower extremities. Ninety-six patients had predominant lesions in the heart (1st cluster), 96 – in carotid arteries (2nd cluster), and 96 patients had ischemia of lower extremities (3rd cluster). Examination during hospitalization in RVCU included when indicated echocardiography, magnetic resonance imaging of the chest and abdomen, ultrasound studies of abdomen, kidney, and pelvis. *Results.* According to data obtained the following conditions were most often observed in different combinations and with varying degrees of severity of clinical manifestation. Cluster 1. Clinical manifestation of atherosclerotic heart disease mainly due to stage III hypertension, history of myocardial infarction were combined with pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease with the outcome in pneumosclerosis and emphysema, as well as the presence of cholecysto-cardial syndrome, chronic gastritis, chronic cholecysto-pancreatitis, abdominal ischemic syndrome, rheumatoid arthritis, diabetes mellitus, and chronic pyelonephritis. Cluster 2. Hemodynamically significant lesions of brachiocephalic arteries mainly with acute ischemic disturbance of cerebral circulation were combined with bronchial asthma, (the development of which was associated with prolonged persistent eosinophilic inflammation), worsening of chronic kidney disease with urolithiasis, angioneuropathy and iron deficiency anemia, as well as the presence of dorsopathy associated with stenotic atherosclerosis of brain vessels. Cluster 3. Hemodynamic ischemia with clinical manifestation of vascular lesions of lower extremities was accompanied by type 2 diabetes, chronic cholecysto-pancreatitis, erosive and ulcerative lesions in the stomach and duodenum, polyosteoarthritis, abdominal-ischemic syndrome. Type 2 diabetes prevailed in patients with occlusion of right posterior tibial artery and trophic ulcer of the right foot. *Conclusion.* Interdependence of comorbid and polymorbid background and cardiovascular burdening changes their clinical picture and course, increases number of complications and their severity.

Information about the corresponding author: Hasanov Azat Kh. – MD, professor. E-mail: azat.hasanov.71@mail.ru

Наличие коморбидного фона при мультифокальном атеросклерозе (МФА) служит прогностическим фактором неблагоприятного исхода у находящихся как в стабильном, так и в нестабильном состоянии пациентов, имеющих 2 сопутствующих заболевания и более [1–5]. Показано неблагоприятное влияние на прогноз клинических проявлений МФА [6] субклинических стенозов других артериальных бассейнов у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) [7–10], а также у больных с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) [11] и периферическим атеросклерозом [12]. Фенотип сосудистых поражений и скорость развития МФА могут изменяться под действием сопутствующей патологии, при этом наблюдается рост числа неблагоприятных исходов острых сосудистых осложнений [13, 14].

Наиболее часто в разных сочетаниях и с разной степенью выраженности клинической симптоматики наблюдаются атеросклеротическое поражение сосудов сердца и мозга, гипертоническая болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), эмфизема легких, неопластические процессы в легких, органах пищеварения, хронический гастрит, эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны, желчнокаменная болезнь,

хронический пиелонефрит, хроническая болезнь почек, сахарный диабет (СД), дорсопатия, артрозы и др. [15, 16].

В связи с этим нами предпринято исследование, целью которого было изучение кластерных особенностей сердечно-сосудистой патологии с учетом коморбидного фона у пациентов среднего возраста (45–60 лет) из группы высокого риска развития сосудистых осложнений с МФА.

Материалы и методы

Обследованы 1637 больных, находившихся на стационарном лечении в Региональном сосудистом центре №1 на базе Больницы скорой медицинской помощи г. Уфы в период с 2010 по 2017 г., из них с МФА отобраны 288 человек. В зависимости от преимущественного поражения сосудистого бассейна больные методом иерархического анализа категориальных переменных были разделены на 3 кластера на основании клинических проявлений атеросклеротического поражения сердца (1-й кластер – 96 человек), головного мозга (2-й кластер – 96 человек) и артерий нижних конечностей (3-й кластер – 96 человек), подтвержденного результатами коронарографии (КГ), ультразвуковой доплероскопии магистральных артерий головы и нижних конечностей. Средний возраст

больных 1-го кластера составил $50,06 \pm 8,49$ года, 2-го кластера – $48,42 \pm 9,86$ года, 3-го кластера – $55,06 \pm 4,11$ года.

Во время пребывания больных на стационарном лечении в нашем центре по показаниям проводили эхокардиографию, магнитно-резонансную томографию органов грудной клетки и брюшной полости.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью методов вариационной статистики с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 22, для определения вида распределения – критерий Шапиро–Уилка. При сравнении более 2 групп по качественному и количественному признакам использовали метод рангового анализа Краскела–Уоллиса. Для сравнения двух связанных выборок по количественным признакам при распределении, отличном от нормального, использован критерий Вилкоксона. Комбинацию значений категориальных переменных реализовывали с помощью иерархического алгоритма 3-кластерной модели с использованием критерия χ^2 . Представление результатов исследования проводилось в соответствии с общепринятыми рекомендациями [17]. На основании дендрограмм, диаграмм и цифровых характеристик выполняли стратификацию клинко-инструментальных данных на кластеры МФА с определением их количества и процентного соотношения. Статистическую значимость различия определяли при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Частота выявления артериальной гипертензии (АГ) III стадии (АГ III) в 1-м кластере была высокой (табл. 1) и составила 95,8%, во 2-м кластере – 66,7% ($p_{1-2}=0,0012$). Инсульт в анамнезе у пациентов 2-го кластера определялся в 52,1% случаев, у больных 3-го кластера – в 10,4%, у пациентов 1-го кластера – в 8,3% ($p_{2-1, 3}=0,0000$). Перемежающаяся хромота выявлена у пациентов 3-го кластера в 78,1%, 2-го кластера – в 40,6% и 1-го кластера – в 33,3% случаев ($p_{3-1, 2}=0,0000$).

Таблица 1. Общая характеристика МФА высокого риска

Показатель	p	1-й кластер (n=96)	2-й кластер (n=96)	3-й кластер (n=96)
Средний возраст, годы	–	50,06±8,49	48,42±9,86	55,06±4,11
Пол, мужчины/женщины	–	48/48	48/48	48/48
ИМ в анамнезе	$p_{1-2,3}=0,0000$ $p_{3-2}=0,0000$	49 (51,1%)	4 (4,2%)	14 (14,6%)
ОНМК в анамнезе	$p_{2-1,3}=0,0000$ $p_{3-1}=0,1032$	8 (8,3%)	50 (52,1%)	10 (10,4%)
Перемежающаяся хромота	$p_{3-1,2}=0,0000$ $p_{2-1}=0,0861$	32 (33,3%)	39 (40,6%)	75 (78,1%)
АГ III стадии	$p_{1-2}=0,0012$ $p_{3-2}=0,0687$	92 (95,8%)	64 (66,7%)	71 (73,9%)

МФА – мультифокальный атеросклероз; ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; АГ – артериальная гипертензия.

Из всех мужчин 1-го кластера (n=48) коронарный атеросклероз сочетался с АГ III, у 54,2% – с нестабильной стенокардией, у 68,7% – с инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе. Среди мужчин из числа пациентов 1-го кластера, перенесших острый ИМ, подъем сегмента ST выявлен у 36,4% в сочетании с мерцательной аритмией (21,2%), а также с атеросклерозом и кальцинозом аорты и ее ветвей (15,2%).

При динамическом наблюдении больных 2-го кластера наличие АГ III установлено у 66,7%, стабильной стенокардии II функционального класса (ФК) – у 43,7%, гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) – у 30,2%; при этом отмечена высокая частота перенесенного инсульта в анамнезе – 52,1%.

ОНМК на момент осмотра установлено у 43,7% пациентов, среди них ишемический инсульт – у 38,5%, внутримозговое кровоизлияние – у 18,7%. Геморрагический инсульт у 11,5% обследованных развился в результате аневризмы средней мозговой артерии. Транзиторные церебральные ишемические приступы (ТИА) диагностированы у 21,2% больных, длительный восстановительный период после ОНМК – у 11,5%.

Анализ клинических симптомов и функциональных показателей у больных 3-го кластера выявил наличие острого коронарного синдрома у 50% женщин, преобладание у мужчин АГ II степени (58,3%), стабильной стенокардии II ФК (64,6%), раннего начала цереброваскулярных заболеваний без перенесенного инсульта в анамнезе (77,1%). Среди всех больных перемежающаяся хромота установлена у 79,2%, при этом функциональная электрокардиография выявила косонисходящее снижение сегмента ST у 20,8% обследованных лиц, ГЛЖ – у 17,7%, желудочковые экстрасистолы в сочетании с рубцовыми изменениями левого желудочка (ЛЖ) – у 20,8%.

Из числа пациентов с бронхолегочными заболеваниями ХОБЛ преобладала у больных 1-го кластера (15,6%; табл. 2) по сравнению с обследованными лицами 2-го (7,3%) и 3-го (8,3%) кластеров ($p_{1-2}=0,0000$; $p_{1-3}=0,0000$).

Таблица 2. Распределение больных 45–60 лет с МФА и болезнями дыхательной системы и желудочно-кишечного тракта

Показатель	Кластер			P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₃₋₂
	1-й	2-й	3-й			
Заболевания органов дыхания						
Пневмония	12 (12,5%)	3 (3,1%)	6 (6,2%)	0,0000	0,0000	0,0376
ХОБЛ	15 (15,6%)	7 (7,3%)	8 (8,3%)	0,0000	0,0000	0,3258
Бронхиальная астма	2 (2,1%)	6 (6,2%)	–	0,0012	0,0000	0,0418
Эмфизема	11 (11,5%)	5 (5,2%)	7 (7,3%)	0,0000	0,0003	0,2831
Пневмосклероз	13 (13,5%)	8 (8,3%)	7 (7,3%)	0,0002	0,0000	0,3258
Плеврит	3 (3,1%)	2 (2,1%)	–	0,3258	0,0376	0,0012
Саркоидоз	5 (5,2%)	–	–	0,0002	0,0002	–
Заболевания органов пищеварения						
ГЭРБ	5 (5,2%)	6 (6,2%)	–	0,3259	0,0000	0,0002
Хронический гастрит	26 (27,1%)	6 (6,2%)	19 (19,8%)	0,0000	0,0012	0,0000
ЯБЖ и ДПК	16 (16,6%)	8 (8,3%)	22 (22,9%)	0,0000	0,0000	0,0000
Хронический холецистит	22 (22,9%)	11 (11,5%)	12 (12,5%)	0,0000	0,0000	0,3258
Хронический панкреатит	23 (23,9%)	12 (12,5%)	18 (18,7%)	0,0000	0,0002	0,0000
АИС	14 (14,6%)	–	3 (3,1%)	0,0000	0,0000	0,0376
Цирроз печени	5 (5,2%)	–	11 (11,5%)	0,0002	0,0000	0,0000

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ЯБЖ и ДПК – язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; АИС – абдоминальный ишемический синдром.

Обострение ХОБЛ при этом сопровождалось усилением воспаления дыхательных путей, бронхообструкцией преимущественно у больных с эмфиземой легких (11,5%) и пневмосклерозом (13,5%).

Развитие застойной пневмонии с плевритом и дыхательной недостаточностью II степени зафиксировано в 3 (3,1%) случаях у больных ИМ с развитием острой левожелудочковой недостаточности на фоне декомпенсированного СД 2-го типа. Внебольничная пневмония установлена у 9 (9,4%) больных острым ИМ с локализацией в нижней и переднеперегородочной области ЛЖ с развитием дыхательной недостаточности II степени.

Сравнительная клиническая характеристика больных 2-го кластера показала преобладание частично контролируемой бронхиальной астмы с дыхательной недостаточностью I степени у 6 (6,2%), что достоверно чаще, чем у больных 1-го кластера (2,1%; $p_{2-1}=0,0012$). Эмфизема легких в 5,2% случаев стала осложнением ХОБЛ, а пневмосклероз установлен у 4 (4,1%) больных с бронхиальной астмой и ХОБЛ. В одном случае застойная пневмония установлена у больного с геморрагическим инсультом с образованием внутримозговой гематомы в среднем мозге и таламусе с левосторонней гемиплегией и бульбарными нарушениями на фоне АГ III и субклинического атеросклероза артерий нижних конечностей.

Среди заболеваний органов дыхания у больных 3-го кластера преобладала внебольничная пневмония – у 6 (6,2%), при этом отмечалось наличие синдрома Лериша у 2 из них, последствий перенесенного ОНМК – у 2, постинфарктный кардиосклероз – у 1. Среди больных с МФА с преимущественным поражением перифериче-

ских артерий имелись случаи наличия ХОБЛ, которая в этой группе установлена в 8,3% наблюдений с исходом в пневмосклероз и развитием дыхательной недостаточности II степени с эмфиземой легких в 7,3% случаев.

Значительную долю в структуре заболеваний пищеварительного тракта у больных МФА 1-го кластера занимали хронические панкреатиты, хронические холециститы и гастриты. У этих больных преобладали хронические панкреатиты – у 23 (23,9%), что больше, чем у больных 2-го (12,5%) и 3-го (18,7%) кластеров в этой возрастной категории ($p_{1-2}=0,0000$; $p_{1-3}=0,0002$). Чаще всего больные хроническим панкреатитом жаловались на болевой синдром. Более чем у 50% больных болевой абдоминальный синдром имел высокую интенсивность, сохранялся длительное время.

Хронический холецистит также преимущественно определялся у больных 1-го кластера (22,9% случаев), при этом выявлено их достоверное преобладание по сравнению со 2-м (11,5%) и 3-м (12,5%) кластерами ($p_{1-2}=0,0000$; $p_{1-3}=0,0000$). Клинические проявления были разнообразными и во многом определялись характером воспаления стенок желчного пузыря, иногда с болевой симптоматикой. Боли длительные, ноющие, носили приступообразный характер.

При гастрите и дуодените отмечались диспепсия и дискомфорт в эпигастальной области, снижение аппетита преимущественно у больных с МФА 1-го кластера (27,1%; $p_{1-2}=0,0000$; $p_{1-3}=0,0012$). Клиническая картина была разнообразной и во многом определялась дальнейшим прогрессированием заболевания, локализацией эрозивно-язвенного процесса, который выявлялся пре-

имущественно у больных с МФА 3-го кластера (22,9%; $p_{3-1}=0,0000$; $p_{3-2}=0,0000$).

Болезни печени определялись в виде цирроза у больных 3-го и 1-го кластеров в 11,5 и 5,2% случаев соответственно ($p_{3-1}=0,0000$; $p_{3-2}=0,0000$). Клинически цирроз печени проявлялся астеновегетативным, диспепсическим, холестатическим синдромами, портальной гипертензией, гепатоцеллюлярной недостаточностью. При этом отмечалась системность поражения, страдали не только печень, но и центральная, периферическая нервная система, мышечная система. Выявлялись периферические невриты, миопатии (особенно часто атрофия плечевых мышц), иногда резкое похудание.

Абдоминальный ишемический синдром констатировали преимущественно у больных 1-го кластера (у 14,6%), а также 3-го кластера среднего возраста – у 3,1% ($p_{1-2}=0,0000$; $p_{1-3}=0,0000$). Симптоматика сопровождалась снижением массы тела, болями после приема пищи, с преобладанием схваткообразного, ноющего и тупого характера, с иррадиацией в спину, правое и левое подреберье. При этом у больных 1-го кластера отмечались поражения коронарных и брахиоцефальных сосудистых бассейнов. Из числа этих больных у 11,5% имелся ИМ в анамнезе. В этой когорте больных выявлено также поражение сосудов головного мозга. Ишемический инсульт в анамнезе выявлен у 8,3% больных, ТИА в сочетании со стенозирующим атеросклерозом сосудов головного мозга – у 7,3%, хроническая ишемия головного мозга 3-й степени – у 6,2%.

Суставной синдром при МФА в основном представлен полиостеоартрозом и дорсопатией всех 3 кластеров в средней возрастной категории, при этом полиостеоартроз преобладал среди пациентов 3-го кластера (12,5%; $p_{3-1}=0,0000$; $p_{3-2}=0,0002$), а дорсопатия – у лиц 2-го кластера (20,8%; $p_{2-1}=0,0000$; $p_{2-3}=0,0000$). Основными симптомами были боль, скованность, ограничение подвижности (табл. 3).

Ревматоидный артрит установлен у 3 (3,1%) больных 1-го кластера. Суставной синдром проявлялся преимущественно симметричным эрозивным полиартритом, сопровождался постоянными интенсивными болями в области пораженных суставов. Острый полиартрит сопровождался преимущественным поражением суставов кистей и стоп, выраженной утренней скованностью.

Железодефицитная анемия выявлялась преимущественно во 2-м кластере (11,5%) МФА ($p_{2-1}=0,0000$; $p_{2-3}=0,0002$). Больные предъявляли жалобы на общую слабость, головокружение, сердцебиение, возникающее при физической нагрузке, повышенную утомляемость.

Среди больных МФА с преимущественным поражением коронарных (1-й кластер) и периферических (3-й кластер) артерий имелись случаи СД 2-го типа, который был установлен в 12,5 и 11,5% наблюдений, соответственно ($p_{1-2}=0,0002$; $p_{3-2}=0,0017$). СД 2-го типа преобладал у пациентов с окклюзией задней берцовой артерии справа в 6 (6,2%) случаях, с трофической язвой правой стопы – в 7,3%. Дополнительное обследование и консультация кардионеврологов выявили наличие у этих пациентов цереброваскулярного заболевания в 10,4% случаев, последствий перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ПОНМК) – в 3,1%, хроническое нарушение мозгового кровообращения – в 6,2%, мерцательную аритмию – в 3,1%, постинфарктный кардиосклероз – в 3,1%, ГЛЖ – в 6,2%.

Заключение

Влияние коморбидного фона на сердечно-сосудистые заболевания изменяет их клиническую картину, характер течения, увеличивает количество осложнений. Наиболее часто в разных сочетаниях и с разной степенью выраженности клинической симптоматики, по нашим данным наблюдаются:

1. Клиническая манифестация атеросклеротического поражения сердца преимущественно за счет артериальной

Таблица 3. Распределение других полиморбидных проявлений при МФА у больных 45–60 лет

Показатель	Кластер			P ₂₋₁	P ₂₋₃	P ₃₋₁
	1	2	3			
Анемия и заболевания опорно-двигательной системы						
Анемия	3 (3,1%)	11 (11,5%)	6 (6,2%)	0,0000	0,0002	0,0376
Полиостеоартроз	6 (6,2%)	7 (7,3%)	12 (12,5%)	0,3258	0,0000	0,0002
Дорсопатия	7 (7,3%)	20 (20,8%)	11 (11,5%)	0,0000	0,0000	0,0017
Ревматоидный артрит	3 (3,1%)	–	–	0,0376	0,0376	–
СД и заболевания мочевыделительной системы						
СД	12 (12,5%)	7 (7,3%)	11 (11,5%)	0,0002	0,3258	0,0017
Ангионепропатия	2 (2,1%)	7 (7,3%)	6 (6,2%)	0,0002	0,3257	0,0016
Хронический пиелонефрит	12 (12,5%)	6 (6,2%)	10 (10,4%)	0,0000	0,1654	0,0018
Мочекаменная болезнь	–	3 (3,1%)	–	0,0376	0,0376	–
ХБП	2 (2,1%)	7 (7,3%)	6 (6,2%)	0,0002	0,3257	0,0016

СД – сахарный диабет, ХБП – хроническая болезнь почек.

гипертензии III стадии, перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе в сочетании с пневмонией, хронической обструктивной болезнью легких с исходом в пневмосклероз и эмфизему легких, а также наличием холецистокардиального синдрома, хронического гастрита, хронического холецистопанкреатита, абдоминального ишемического синдрома, ревматоидного артрита, сахарного диабета и хронического пиелонефрита.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Arieva G.T., Sovetkina N.V., Ovsianikova N.A., Ariev A.L. Comorbid and multimorbid conditions in geriatrics (review). Success of gerontology. 2011;24(4):612–9. [Russian: Арьева Г.Т., Советкина Н.В., Овсянникова Н.А., Арьев А.Л. Коморбидные и мультиморбидные состояния в гериатрии (обзор). Успехи геронтологии. 2011;24(4):612–9]
2. Vertkin A.L., Skotnikov A.S. Comorbidity. Attending physician. 2013;6:66–9. [Russian: Верткин А.Л., Скотников А.С. Коморбидность. Лечащий врач. 2013;6:66–9]
3. Nadal-Ginard K. When one interferes with the other – comorbidity at the mercy of the day. New medicine millennium. 2012;6:22–4. [Russian: Кейт Нададь-Гинард. Когда одно мешает другому – коморбидность на злобе дня. Новая медицина тысячелетия. 2012;6:22–4. Доступно на: http://nmt-journal.com/arch/files/full/2012_6.pdf]
4. Feinstein AR. Pretherapeutic classification of comorbidity in chronic diseases. Journal of Chronic Diseases. 1970;23(7):455–68. PMID: 26309916
5. Shirinsky IV, Shirinsky VS. Treatment of erosive osteoarthritis with peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonist fenofibrate: a pilot study. Rheumatology International. 2014;34(5):613–6. DOI: 10.1007/s00296-013-2766-4
6. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, Hirsch AT, Goto S, Mahoney EM et al. Comparative Determinants of 4-Year Cardiovascular Event Rates in Stable Outpatients at Risk of or With Atherothrombosis. JAMA. 2010;304(12):1350–7. DOI: 10.1001/jama.2010.1322
7. Barbarash L.S., Shafranskaya K.S., Ivanov S.V., Moiseenkov G.V., Kazachek Ya.V., Barbarash O.L. Possibility of modified EUROSCORE use for evaluation of one-year prognosis in polyvascular atherosclerosis patients after coronary artery bypass graft surgery. Circulation Pathology and Cardiac Surgery. 2010;2:52–6. [Russian: Барбараш Л.С., Шафранская К.С., Иванов С.В., Моисеенков Г.В., Казачек Я.В., Барбараш О.Л. Возможность использования модифицированной шкалы EUROSCORE для оценки годового прогноза коронарного шунтирования у пациентов с мультифокальным атеросклерозом. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2010;2:52–6]
8. Barbarash L.S., Kashtalap V.V., Zykov M.V., Usoltseva E.N., Yakubik G.G., Karetnikova V.N. et al. Prevalence and clinical value of multifocal atherosclerosis in patients with myocardial infarction and ST segment elevation. Cardiology and cardiovascular surgery. 2010;3(5):31–6. [Russian: Барбараш Л.С., Кашталап В.В., Зыков М.В., Усольцева Е.Н., Якубик Г.Г., Каретникова В.Н. и др. Распространенность и клиническая значимость мультифокального атеросклероза у пациентов с инфарктом миокарда и подъёмом сегмента ST. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2010;3(5):31–6]
9. Aboyans V, Lacroix P, Postil A, Guilloux J, Rollé F, Cornu E et al. Subclinical Peripheral Arterial Disease and Incompressible Ankle Arteries Are Both Long-Term Prognostic Factors in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. Journal of the American College of Cardiology. 2005;46(5):815–20. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.05.066
10. Kablak-Ziembicka A, Przewlocki T, Pieniazek P, Musialek P, Sokolowski A, Drwila R et al. The role of carotid intima-media thickness assessment in cardiovascular risk evaluation in patients with polyvascular atherosclerosis. Atherosclerosis. 2010;209(1):125–30. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.08.019
11. Tsivgoulis G, Bogiatzi C, Heliopoulos I, Vadikolias K, Boutati E, Tsakalimi S et al. Low Ankle-Brachial Index predicts early risk of recurrent stroke in patients with acute cerebral ischemia. Atherosclerosis. 2012;220(2):407–12. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.11.009
12. van Kuijk JP, Flu WJ, Welten GMJM, Hoeks SE, Chonchol M, Vidakovic R et al. Long-term prognosis of patients with peripheral arterial disease with or without polyvascular atherosclerotic disease. European Heart Journal. 2010;31(8):992–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp553
13. Boyd CM, Darer J, Boulton C, Fried LP, Boulton L, Wu AW. Clinical Practice Guidelines and Quality of Care for Older Patients With Multiple Comorbid Diseases: Implications for Pay for Performance. JAMA. 2005;294(6):716–24. DOI: 10.1001/jama.294.6.716
14. Caughey GE, Vitry AI, Gilbert AL, Roughead EE. Prevalence of comorbidity of chronic diseases in Australia. BMC Public Health. 2008;8(1):221. DOI: 10.1186/1471-2458-8-221
15. Lazebnik L.B. Ageing and polymorbidity. Consilium Medicum. 2005;7(12):993–6. [Russian: Лазебник Л.Б. Старение и полиморбидность. Consilium Medicum. 2005;7(12):993–6]
16. Samoylova Y.G., Rotkank M.A., Zhukova N.G. et al. The use of magnetic resonance research methods of the brain in patients with type 1 diabetes mellitus and cognitive dysfunction. Neurology journal. 2018;23(2):86–92. [Russian: Самойлова Ю.Г., Ротканк М.А., Жукова Н.Г. и др. Применение магнитно-резонансных методов исследования головного мозга у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и когнитивной дисфункцией. Неврологический журнал 2018;23(2):86–92.
17. Mamaev A.N., Kudlay D.A. Data visualization in presentations, reports and research M.: Practical medicine 2011;39s. [Russian: Мамаев А.Н., Кудлай Д.А. Визуализация данных в презентациях, отчетах и исследованиях М.: Практическая медицина 2011;39с.]

Поступила 23.02.19 (Received 23.02.19)

Ревелиза®

Алтеплаза

умножает шансы на спасение

Лиофилизат для приготовления
раствора для инфузий

- ПЕРВЫЙ РОССИЙСКИЙ
БИОАНАЛОГ АЛТЕПАЗЫ
- ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ
СОПОСТАВИМЫ С ОРИГИНАЛЬНЫМ
ПРЕПАРАТОМ¹
- ПОЛНЫЙ ЦИКЛ
ПРОИЗВОДСТВА
ПРЕПАРАТА В РОССИИ



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

Острый инфаркт
миокарда (ОИМ)
в первые
12 часов
от появления
симптомов

Массивная
тромбоэмболия
лёгочной артерии (ТЭЛА),
сопровождающаяся
нестабильной
гемодинамикой

Острый
ишемический
инсульт (ИИ)
в первые 4,5 часа
от появления
симптомов

Международное непатентованное наименование: Алтеплаза
Регистрационный номер ЛП-005158

Лекарственная форма: Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Состав: флакон с лиофилизатом содержит действующее вещество – алтеплаза (tPA) – 500 мг, вспомогательные вещества: аргинин, полисорбат 80, 2 М раствор ортофосфорной кислоты. Флакон с растворителем содержит воду для инъекций – 50 мл. 1 мл восстановленного раствора содержит 10 мг алтеплазы.

Фармакотерапевтическая группа: Фибринолитическое средство.

Показания: 1. Острый инфаркт миокарда в первые 12 часов от появления симптомов. 2. Массивная тромбоэмболия лёгочной артерии, сопровождающаяся нестабильной гемодинамикой. 3. Острый ишемический инсульт в первые 4,5 часа от появления симптомов.

Противопоказания: Известная гиперчувствительность к действующему веществу (алтеплазе) или к любому вспомогательному веществу препарата. Повышенный риск развития кровотечений (см. полную инструкцию). При назначении Ревелиза® следует тщательно оценить степень предполагаемой пользы и возможного риска кровотечения (см. полную инструкцию).

Способ применения и дозы: Препарат Ревелиза® следует применять как можно раньше со времени возникновения симптомов следующих заболеваний. 1. Инфаркт миокарда: а) 90-минутный (ускоренный) режим дозирования для пациентов с инфарктом миокарда, у которых лечение может быть начато в течение 6 ч после появления симптомов: 15 мг – внутривенно струйно, затем 50 мг – внутривенно капельно в течение 30 минут с последующей инфузией 35 мг в течение 60 минут до достижения максимальной дозы 100 мг. Рекомендуемая максимальная доза Ревелиза® при остром инфаркте миокарда – 100 мг. 2. Тромбоэмболия лёгочной артерии: суммарная доза, составляющая 100 мг, должна быть введена в течение 2 часов в следующем режиме: 10 мг внутривенно струйно в течение 1-2 минут, затем 90 мг внутривенно капельно в течение 2 часов. 3. Ишемический инсульт (острый период): рекомендуемая доза 0,9 мг/кг (максимально 90 мг) должна вводиться внутривенно капельно в течение 60 минут после первоначального внутривенного струйного введения дозы препарата, составляющей 10 % от величины суммарной дозы. Терапия должна быть начата как можно раньше, в течение 4,5 часов, после появления симптомов.

Побочное действие: Самой частой нежелательной реакцией, связанной с применением алтеплазы, являются кровотечения. Большинство нарушений со стороны систем и органов при применении алтеплазы являются проявлением или последствием кровотечения. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, ознакомьтесь с официальной инструкцией по применению лекарственного препарата.

С подробной информацией о препарате ознакомьтесь в официальной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Ревелиза®.

¹ Подтверждено результатами сравнительного рандомизированного исследования (разрешение МЗ РФ № 211 на проведение клинических исследований от 18.04.2017).



Алексеева Я. В., Ребенкова М. С., Гомбожапова А. Э., Роговская Ю. В., Рябов В. В.

ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»

«Научно-исследовательский институт кардиологии», Томск

ВЫЯВЛЕНИЕ КАРДИОТРОПНЫХ ВИРУСНЫХ АНТИГЕНОВ В АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШКАХ КРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ФАТАЛЬНЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Ключевые слова: инфаркт миокарда, атеросклероз, кардиотропные вирусы.

Ссылка для цитирования: Алексеева Я. В., Ребенкова М. С., Гомбожапова А. Э., Роговская Ю. В., Рябов В. В.

Выявление кардиотропных вирусных антигенов в атеросклеротических бляшках коронарных артерий у пациентов с фатальным инфарктом миокарда. *Кардиология*. 2019;59(7):38–43.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Определить частоту выявления кардиотропных вирусных антигенов в атеросклеротических бляшках коронарных артерий (КА) у пациентов с фатальным исходом инфаркта миокарда (ИМ) при помощи иммуногистохимического исследования (ИГХИ). *Материалы и методы.* Объектом исследования являлись фрагменты атеросклеротических бляшек КА пациентов, умерших от ИМ 1-го типа. Для оценки вирусных антигенов в парафиновых срезах проводилось ИГХИ согласно стандартному протоколу. ИГХИ выполнено с мышиными моноклональными антителами к вирусам простого герпеса 6-го типа, энтеровируса, парвовируса В19, аденовируса, вируса Эпштейна–Барр, цитомегаловируса и кроличьими поликлональными антителами к вирусам простого герпеса 1-го и 2-го типов. Для визуализации антигенов использовалась система детекции HRP-DAB (Spring Biosciences). *Результаты.* ИГХИ парафиновых срезов атеросклеротических бляшек КА проведено у 12 пациентов. У всех выявлена экспрессия вирусных антигенов. Наиболее часто встречались антигены вируса простого герпеса 6-го типа – у 10 пациентов и энтеровируса – у 5. Антигены аденовируса, парвовируса В19, вируса Эпштейна–Барр и цитомегаловируса не выявлены ни в одном из случаев. *Выводы.* Полученные данные показывают, что в атеросклеротических бляшках КА у пациентов с фатальным исходом ИМ во всех случаях выявлены вирусные антигены. Различия по частоте выявления и типу вирусных антигенов в обусловивших инфаркт и неосложненных атеросклеротических бляшках не выявлены.

Alekseeva Ya. V., Rebenkova M. S., Gombozhapova A. E., Rogovskaya Yu. V., Ryabov V. V.

Cardiology Research Institute, Tomsk, Russia

DETECTION OF ANTIGENS OF CARDIOTROPIC VIRUSES IN ATHEROSCLEROTIC PLAQUES IN PATIENTS WITH FATAL MYOCARDIAL INFARCTION

Keywords: myocardial infarction; coronary atherosclerosis; cardiotropic viruses.

For citation: Alekseeva Ya. V., Rebenkova M. S., Gombozhapova A. E., Rogovskaya Yu. V., Ryabov V. V. *Detection of Antigens of Cardiotropic Viruses in Atherosclerotic Plaques in Patients with Fatal Myocardial Infarction*. 2019;59(7):38–43.

SUMMARY

Aim. To assess the frequency of detection of cardiotropic virus antigens in coronary artery atherosclerotic plaques in patients with fatal myocardial infarction (MI). *Materials and methods.* We examined fragments of coronary plaques of 12 patients with fatal type 1 MI. Immunohistochemistry (IHC) of plaques was performed with the paraffin blocks using antibodies to Herpes simplex virus (HSV)-1, HSV-2, HSV-6, cytomegalovirus (CMV), parvovirus B19, adenovirus, Epstein-Barr virus and enteroviruses. *Results.* According to the IHC all patients had virus antigens. The most common virus agents in fragments of coronary plaques were HSV-6 (10 patients) and enteroviruses (5 patients). Antigens of CMV, parvovirus B19, adenovirus, Epstein-Barr virus were not detected in any case. *Conclusions.* In this study viral antigens in coronary artery atherosclerotic plaques were found in all victims of fatal MI. There was no difference in the frequency of detection and type of viral agents between plaques in culprit arteries and uncomplicated atherosclerotic plaques.

Information about the corresponding author: Alekseeva Yana V. – graduate student. E-mail: Marckova.Yanochka@yandex.ru

Несмотря на достигнутый прогресс в изучении патогенеза атеросклероза, нельзя отметить, что мы полностью расшифровали механизмы прогрессирования и дестабилизации атеросклеротических бляшек (АСБ). В настоящее время концепция многофакторности заболевания

является общепризнанной. Вместе с тем ясно, что помимо традиционных факторов риска, основой прогрессивного развития болезни является иммунное воспаление, широко обсуждается и продолжается поиск новых молекулярно-клеточных механизмов, лежащих в его основе [1].

Значение вирусной инфекции в развитии и прогрессировании иммунного воспаления при атеросклерозе вызывает наибольшее количество противоречий [2–4]. Изучение вирусной гипотезы является одним из многообещающих направлений, которое, возможно, позволит найти принципиально новые цели при атеросклерозе [5, 6].

Известен большой спектр вирусных инфекций, которые либо ассоциированы с развитием атеросклероза, либо повышают риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [2, 7, 8]. Исследования, изучающие взаимосвязь между вирусами и атеросклерозом, можно разделить на 3 группы: первая группа исследователей устанавливает влияние при коронарном атеросклерозе [5, 9], вторая – при церебральном [10, 11], и третья работает с такими проявлениями, как атеросклероз мезентериальных артерий при хронической абдоминальной ишемии и облитерирующем атеросклерозе нижних конечностей [12]. Однако результаты выполненных исследований до сих пор неоднозначны. Неуклонно растет количество исследований, демонстрирующих повышение частоты развития сердечно-сосудистых осложнений после острых инфекций. К примеру, выявлен более высокий риск развития мозгового инсульта в течение года после острого эпизода опоясывающего герпеса [11]. В противоположность данным взглядам существует достаточное количество работ, отрицающих наличие взаимосвязи атеросклероза и вирусной инфекции. В одной из них при сравнении частоты выявления вирусной ДНК цитомегаловируса в интактных и атеросклеротически измененных артериях методом полимеразной цепной реакции не было получено статически значимых различий [7, 13]. Возможно, одной из причин разногласий является отсутствие в настоящее время стандартизированного подхода к выполнению исследований, позволяющих установить взаимосвязь между атеросклеротическим процессом и вирусной инфекцией.

По данным литературы, для выявления вирусов использовались различные методики и биологические материалы. Результаты недавно проведенного мета-анализа, который включал 17 исследований, анализирующих влияние вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов и различных проявлений атеросклероза, показали, что наиболее часто использовали иммуноферментный анализ и иммуноблоттинг сыворотки крови [10]. Исследований, применяющих иммуногистохимические методы для выявления вирусных антигенов во фрагментах тканей сердца человека, недостаточно [6, 14–16], поэтому представляет большой интерес изучение фрагментов АСБ с использованием данной методики у пациентов с фатальным инфарктом миокарда (ИМ).

Цель исследования: определить частоту выявления кардиотропных вирусных антигенов в АСБ коронарных артерий (КА) у пациентов с фатальным ИМ при помощи иммуногистохимического исследования (ИГХИ).

Материалы и методы

Объектом исследования являлись фрагменты АСБ у пациентов, умерших от ИМ 1-го типа за период с 2013 по 2015 г. (n=12). К критериям исключения относились ИМ 2–5-го типов, инфекционные осложнения (сепсис, пневмония), онкологические заболевания, клапанные пороки, требующие хирургической коррекции, а также случаи, когда ИМ не являлся причиной смерти. Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и одобрено Комитетом по биомедицинской этике при НИИ кардиологии (г. Томск, протокол №128 от 23.12.2014 г.). В настоящей работе подписание информированного согласия пациента не представлялось практически возможным, что не исключает возможности проведения исследования согласно Хельсинкской декларации («информированное согласие», пункт 32).

Аутопсию проводили в течение 24 ч после смерти пациента, материал фиксировали в 10% забуференном формалине в течение суток, после чего следовала стандартная гистологическая проводка и заливка в парафин в аппарате Thermo Scientific Excelsior ES.

Материал хранили в архиве в виде парафиновых блоков и окрашенных гематоксилином и эозином гистологических препаратов, срок хранения составлял от 3 до 5 лет. Для определения давности и локализации ИМ проводили микроскопию окрашенных гематоксилином и эозином срезов миокарда. Морфологическую оценку АСБ осуществляли согласно классификации типов (стадий) атеросклеротических поражений Stary (1995). С парафиновых блоков были изготовлены микротомные срезы с помощью микротомы Thermo Scientific HM355S для проведения ИГХИ. Фрагменты с АСБ были получены из правой коронарной, огибающей и передней нисходящей артерий. Полученные образцы АСБ всех пациентов разделены на группы инфарктсвязанных и инфарктнесвязанных КА. Для выявления вирусных антигенов проводили ИГХИ согласно стандартному протоколу с использованием мышинных моноклональных антител к вирусам простого герпеса 6-го типа (С3108-103), энтеровируса (5-D8/1), парвовируса В19 (R92F6), аденовируса, вируса Эпштейна–Барр (CS1-4), цитомегаловируса (DDG/CCH2) и кроличьих поликлональных антител к вирусам простого герпеса 1-го и 2-го типов. Для визуализации антигенов использовалась система детекции HRP-DAB (Spring Biosciences).

Микроскопию проводили на прямом исследовательском микроскопе Axio Imager M2, Zeiss в светлом поле.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием пакета программ Statistica 10.0. В таблицах и тексте качественные показатели представлены в виде абсолютного значения и доли в % от общего числа больных в группе (абс., %). Количественные признаки в связи с распределением, отличным от нормально-

го, представлены в виде $Me (Q_1; Q_3)$, где Me – медиана, Q_1 – нижний квартиль, Q_3 – верхний квартиль.

Результаты

В исследование включены 12 пациентов, умерших от ИМ 1-го типа. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Значения
Число пациентов	12 (100%)
Возраст, годы	80 (74; 87)
Пол (м/ж)	2/10
Рост, см	155,5 (152,75; 165,75)
Масса тела, кг	76 (63,7; 84)
ИМпST	10 (83,3%)
ИМбпST	2 (16,6%)
GRACE, %	10,5 (6,25; 20)
Время от начала симптомов до поступления, ч	9,5 (2,75; 24)
Тромболитическая терапия на ДГЭ	6 (50%)
Спасительное ЧКВ	2 (16,6%)
Локализация инфаркта миокарда	
• передний	7 (58,3%)
• нижний	3 (25%)
• циркулярный	2 (16,7%)
Поражение коронарного русла, стенозы более 70%	
• передняя нисходящая артерия	9 (75%)
• правая коронарная артерия	7 (58,3%)
• огибающая артерия	3 (25%)
Факторы риска развития ИБС	
• гипертоническая болезнь	12 (100%)
• ожирение	3 (25%)
Осложнения ИМ	
• ОШ Killip III-IV при поступлении	8 (66,6%)
• острая аневризма левого желудочка	2 (16,6%)
• рецидив ИМ	4 (33,3%)
Причины смерти	
• кардиогенный шок	9 (75%)
• разрыв миокарда	3 (25%)

Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот или медианы и межквартильного интервала – $Me (Q_1; Q_3)$. ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST; ДГЭ – догоспитальный этап; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; GRACE – шкала оценки риска смерти у пациентов с острым коронарным синдромом; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОШ – острая сердечная недостаточность.

Таблица 2. Морфологическая характеристика АСБ

АСБ	Тип бляшки		Кровоизлияние	Разрыв покрышки	Инфильтрация
	5-й	6-й			
Инфарктсвязанных КА	0	12 (100%)	6 (50%)	4 (33%)	6 (50%)
Инфарктнесвязанных КА	9 (75%)	3 (25%)	3 (25%)	0	7 (58%)

Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот. АСБ — атеросклеротические бляшки; КА — коронарные артерии.

Ретроспективный анализ историй болезни показал, что исходно пациенты госпитализированы в тяжелом состоянии, которое обусловлено поздним поступлением больных. ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) встречался наиболее часто и составил 83% случаев. Тромболитическую терапию на догоспитальном этапе выполнили 6 пациентам. У 2 из них, по результатам аутопсии, произошел разрыв свободной стенки левого желудочка при проходимой инфарктсвязанной КА, 2 пациентам с учетом отсутствия реперфузии после тромболитической проводили чрескожное коронарное вмешательство на инфарктсвязанной КА. Остальные пациенты с учетом коморбидности, позднего поступления и тяжести состояния получили консервативное лечение.

Морфологическая характеристика АСБ представлена в табл. 2. Как и предполагалось, в инфарктсвязанных КА встречались АСБ 6-го типа, с различными осложнениями. При изучении атером артерий, не связанных с коронарным осложнением, преимущественно встречались АСБ 5-го типа с умеренной инфильтрацией.

У всех пациентов выявлены вирусные антигены по данным ИГХИ (табл. 3). Наиболее часто встречались антигены вируса простого герпеса 6-го типа – у 10 пациентов (рис. 1, А) и энтеровируса – у 5 (рис. 1, Б). Антигены аденовируса, парвовируса В19, вируса Эпштейна–Барр и цитомегаловируса не определялись. Экспрессия вирусных антигенов в группах инфарктсвязанных и инфарктнесвязанных КА не различалась, в основном была слабой или умеренной. Обращает внимание, что вирусные антигены встречались у одних паци-

Таблица 3. Иммуногистохимический анализ структуры вирусного поражения КА у пациентов с фатальным ИМ 1-го типа

Вирус	Инфарктсвязанная КА	Инфарктнесвязанная КА
ВПГ 1-го типа	2 (16,6%)	2 (16,6%)
ВПГ 2-го типа	3 (25%)	3 (25%)
ВПГ 6-го типа	7 (58,3%)	6 (50%)
Эпштейна–Барр	–	–
Цитомегаловирус	–	–
Энтеровирус	4 (33,3%)	5 (41,6%)
Аденовирус	–	–
Парвовирус В19	–	–

Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот. КА – коронарные артерии; ИМ – инфаркт миокарда; ВПГ – вирус простого герпеса.

Рисунок 1. Экспрессия вируса герпеса 6-го типа в цитоплазме макрофага (А) и выраженная экспрессия энтеровируса в стенке сосуда (Б). Иммуногистохимическое исследование. Ув. 400

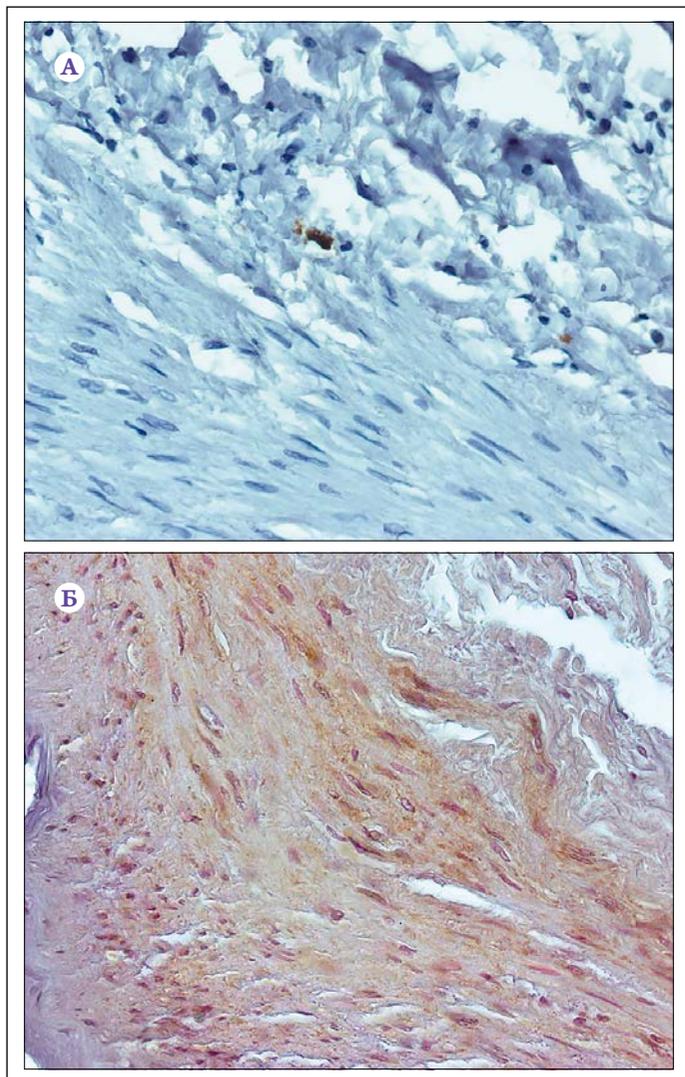
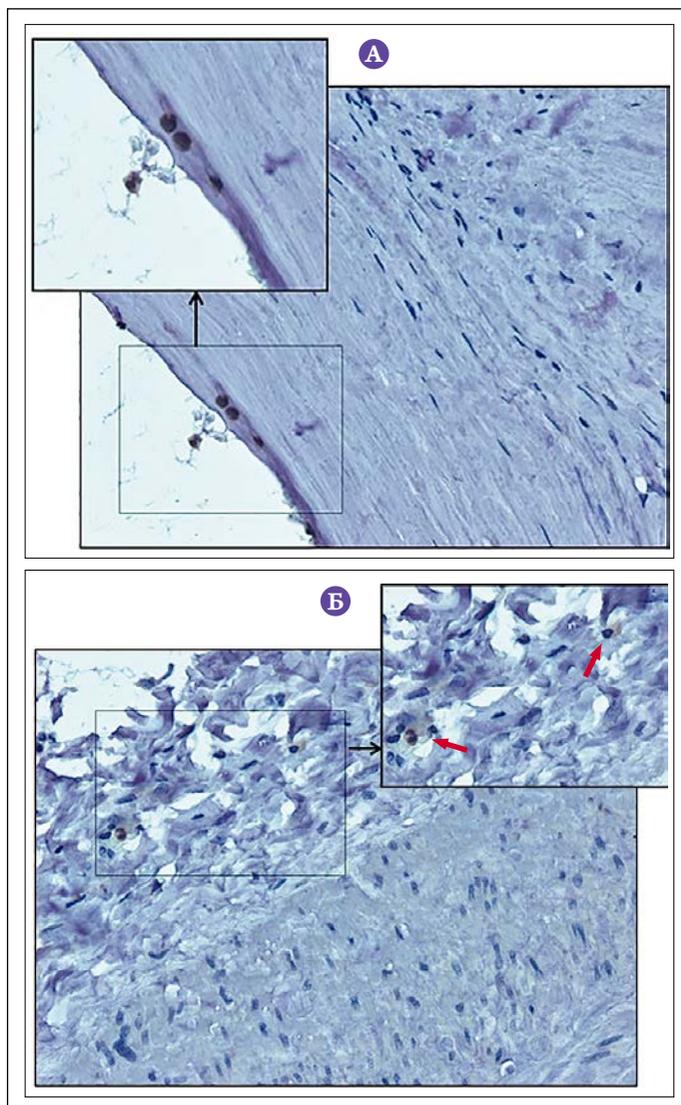


Рисунок 2. Экспрессия вируса герпеса 1-го типа (А) и вируса герпеса 2-го типа (Б) в цитоплазме лейкоцитов. Иммуногистохимическое исследование. Ув. 400.



ентов одновременно во всех исследованных фрагментах АСБ КА, а у других пациентов – либо изолированно в группе инфарктнесвязанных, либо в инфарктсвязанных КА.

У 6 пациентов обнаружена микст-инфекция. У 3 пациентов выявлена комбинация вируса простого герпеса 6-го типа с энтеровирусом, у 1 пациента – вируса простого герпеса 6-го типа с вирусом простого герпеса 2-го типа и энтеровирусом, а также у 2 пациентов микст-инфекция представлена вирусом простого герпеса 1, 2 (рис. 2) и 6-го типов. Выявленные вирусные антигены одинаково часто встречались как в инфарктсвязанных, так и в интактных артериях, выраженность экспрессии вирусных антигенов также не различалась.

Обсуждение

Предположение об инфекционной этиологии атеросклероза высказано еще в середине XIX века в работах Р. Вирхова, а позже в трудах А. Гилберта и Г. Леона.

Экспериментальные данные, показавшие взаимосвязь между вирусами и атеросклерозом, получены значительно позже. Так, в конце 70-х годов прошлого века у кур, страдающих болезнью Марек (нейролимфоматоз), при микроскопии артерий были выявлены изменения схожие с атеросклеротическими. Изучение *in vitro* продемонстрировало связь между накоплением холестерина и персистенцией в гладкомышечных клетках вируса герпеса группы В – возбудителя заболевания [17]. Выявление данной зависимости послужило отправной точкой в планировании и проведении многочисленных исследований, устанавливающих зависимость атеросклероза от наличия различных вирусных агентов.

Согласно результатам нашего исследования, у всех пациентов в атеромах выявлены вирусные антигены. Однако гипотеза о том, что вирусная инфекция может потенцировать развитие нестабильности АСБ, пока не подтверждена. В таком случае обнаруженные вирус-

ные антигены являются следствием активации латентной инфекции на фоне стрессорной реакции или же полученные данные доказывают повсеместное вирусоносительство? Неизученными остаются и вопросы о влиянии вирусной инфекции на функциональное состояние макрофагов – ключевых клеток в формировании АСБ. Взаимосвязь между инфекцией, воспалением и липидными фракциями продолжает оставаться предметом исследовательского интереса [18, 19]. Проведенные работы показывают, что выраженность воспаления усиливает аномалии в липопротеинах, тем самым создавая «порочный» круг в прогрессировании атеросклеротического процесса. Кроме того, изучается влияние вирусов на активацию цитокинов, хемокинов и увеличение поглощения липопротеинов низкой плотности [20].

Наиболее часто во фрагментах АСБ у пациентов, умерших от ИМ 1-го типа, встречались антигены вируса простого герпеса 6-го типа. Данные литературы также указывают на повышенную распространенность представителей семейства герпес-вирусов в АСБ. Результаты проведенных исследований дают все больше оснований рассматривать вирусы герпеса как фактор риска прогрессирования атеросклероза [11]. Так, исследование D. Kotronias и N. Karpanos показало, что у пациентов с фатальным ИМ ДНК вируса простого герпеса 1-го типа встречалась в 43% случаев с преимущественной локализацией в гладкомышечных и эндотелиальных клетках, а также в макрофагах и лимфоцитах АСБ. При этом в группе сравнения, которую составили молодые люди, погибшие от различных травм, ДНК вируса простого герпеса 1-го типа определялась в 25% случаев [9]. Однако, учитывая повсеместное вирусоносительство, особенно семейства вирусов герпеса [13], необходимо большее количество наблюдений как в исследуемой выборке, так и в группе контроля, для подтверждения вирусного влияния на атерогенез.

При планировании исследования одной из гипотез было выявление различий между экспрессией вирусных антигенов в АСБ инфарктнесвязанных и инфарктсвязанных КА. Полученные результаты продемонстрировали одинаковую частоту и выраженность экспрессии вирусных антигенов. Морфологическая оценка АСБ также не установила взаимосвязи между морфологическими характеристиками бляшки и наличием вирусных антигенов. Принимая во внимание небольшую выборку, интерес представляет изучение влияния вирусов на дестабилизацию АСБ с применением наиболее чувствительных методов, таких как полимеразная цепная реакция в реальном времени и гибридизация *in situ*.

Обращает внимание и высокий уровень микст-инфекции у одного пациента. Согласно полученным данным, у 50% пациентов выявлено сочетание энтеровируса

с вирусом простого герпеса 6-го типа. Микст-инфекция встречалась во фрагментах АСБ в пределах одной КА, а также выявлялись различные вирусные антигены у одного пациента при анализе всех фрагментов исследуемых КА. Сходные результаты были получены Y. Shi и O. Tokunaga при сравнении фрагментов аорты с наличием атеросклеротического повреждения и без него. Методом гибридизации *in situ* показано, что вирус простого герпеса 1-го типа, вирус Эпштейна–Барр и цитомегаловирус встречались значительно чаще при наличии атеросклероза: 80, 80 и 40% случаев соответственно против 13, 13 и 4% [21].

Исследования показывают частое сочетание вируса Эпштейна–Барр с атеросклеротическими изменениями сосудистой стенки. В недавно опубликованной работе сообщается о его выраженном влиянии на развитие острого ИМ. Было обнаружено, что ранний вирусный белок дезоксиуридинтрифосфатнуклеотидгидролаза (dUTPase), экспрессируемый вирусом Эпштейна–Барр при репликации, стимулирует секрецию моноцитами и макрофагами интерлейкина-6 и эндотелиальными клетками молекул межклеточной адгезии 1-го типа, запуская каскад провоспалительных медиаторов, и способствует развитию коронарных осложнений [5]. По результатам нашего исследования, ни у одного пациента, умершего от ИМ 1-го типа, не обнаружено антигенов вируса Эпштейна–Барр. Кроме того, не выявлялись антигены цитомегаловируса, аденовируса и парвовируса В19. Возможно, это связано с ограничениями метода иммуногистохимической идентификации вируса. В частности, используемые нами антитела являются специфичными для LMP-антигена вируса Эпштейна–Барр.

Несмотря на проведенные исследования, роль вирусных инфекций в патогенезе атеросклероза остается спорной. Возможно, объяснение связано со способностью вирусов длительное время находиться в латентном состоянии после инфицирования, встраиваясь в структуру ДНК или РНК, влияя на синтез белка, тем самым компрометируя иммунную систему [22, 23]. Так, большинство исследователей объясняют проатерогенное влияние вирусной инфекции ее воздействием на моноциты, которые высвобождают провоспалительные цитокины и различные молекулы адгезии, а те в свою очередь способствуют повреждению эндотелия сосудистой стенки [5, 10, 11]. Есть мнение, что критичным во взаимосвязи с атеросклерозом является не наличие вируса, а его состояние латентности или размножения [2, 4]. Ввиду большого значения проблемы атеросклероза, изучение роли вирусных инфекций в качестве фактора риска развития ИМ, острого нарушения мозгового кровообращения, а также периферических проявлений атеросклероза продолжает оставаться мультидисциплинарным перспективным направлением.

Выводы

По результатам иммуногистохимического исследования, в атеросклеротических бляшках коронарных артерий у пациентов с фатальным инфарктом миокарда во всех случаях были выявлены вирусные антигены, наиболее часто встречался вирус простого герпеса 6-го типа. Различия по частоте выявления вирусных антигенов в атеросклеротических бляшках между инфарктсвязан-

ными и инфарктнесвязанными коронарными артериями не выявлены.

Благодарности. Работа выполнена при частичной поддержке гранта РФФИ № 16-04-01268.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gombozharova A.E., Rogovskaya Yu.V., Rebenkova M.S., Kzhyshkovskaya Yu.G., Ryabov V.V. CD68 and STABILIN-1 positive macrophages in postinfarction myocardial regeneration. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(11):56–61. [Russian: Гомбожапова А. Э., Роговская Ю. В., Ребенкова М. С., Кжышковская Ю. Г., Рябов В. В. CD68 и Стабилин-1 позитивные макрофаги в постинфарктной регенерации миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(11):56–61]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-11-56-61
- Nikitskaya E.A., Maryukhnic E.V., Savvinova P.P., Pinegina N.V., Shpektor A.V., Vasilieva E.Yu. et al. Human herpesviruses and atherosclerosis. Modern point of view. *Kreativnaya kardiologiya*. 2015;2:54–62. [Russian: Никитская Е. А., Марюхнич Е. В., Саввинова П. П., Пинегина Н. В., Шпектор А. В., Васильева Е. Ю. и др. Вирусы герпеса человека и атеросклероз. Современный взгляд. *Креативная кардиология*. 2015;2:54–62]. DOI: 10.15275/kreatkard.2015.02.05
- O'Connor S, Taylor C, Campbell LA, Epstein S, Libby P. Potential Infectious Etiologies of Atherosclerosis: A Multifactorial Perspective. *Emerging Infectious Diseases*. 2001;7(5):780–8. DOI: 10.3201/eid0705.010503
- Benditt EP, Barrett T, McDougall JK. Viruses in the etiology of atherosclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1983;80(20):6386–9. PMID: 6312457
- Binkley PF, Cooke GE, Lesinski A, Taylor M, Chen M, Laskowski B et al. Evidence for the Role of Epstein Barr Virus Infections in the Pathogenesis of Acute Coronary Events. *PLoS ONE*. 2013;8(1):e54008. DOI: 10.1371/journal.pone.0054008
- Lawson JS, Glenn WK, Tran DD, Ngan CC, Duflo JA, Whitaker NJ. Identification of Human Papilloma Viruses in Atheromatous Coronary Artery Disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2015;2:17. DOI: 10.3389/fcvm.2015.00017
- Rezaee-Zavareh MS, Tohidi M, Sabouri A, Ramezani-Binabaj M, Sadeghi-Ghahrodi M, Einollahi B. Infectious and coronary artery disease. *ARYA atherosclerosis*. 2016;12(1):41–9. PMID: 27114736
- Gholoobi A, Meshkat Z, Baghani A, Alavi MS, Mohammadpoor T, Momen-Heravi M et al. Comparison of the prevalence of enteroviruses in blood samples of patients with and without unstable angina. *ARYA atherosclerosis*. 2017;13(4):161–6. PMID: 29147125
- Kotronias D, Kapranos N. Herpes simplex virus as a determinant risk factor for coronary artery atherosclerosis and myocardial infarction. *In Vivo (Athens, Greece)*. 2005;19(2):351–7. PMID: 15796197
- Wu Y peng, Sun D dan, Wang Y, Liu W, Yang J. Herpes Simplex Virus Type 1 and Type 2 Infection Increases Atherosclerosis Risk: Evidence Based on a Meta-Analysis. *BioMed Research International*. 2016;2016:1–9. DOI: 10.1155/2016/2630865
- Minassian C, Thomas SL, Smeeth L, Douglas I, Brauer R, Langan SM. Acute Cardiovascular Events after Herpes Zoster: A Self-Controlled Case Series Analysis in Vaccinated and Unvaccinated Older Residents of the United States. *PLOS Medicine*. 2015;12(12):e1001919. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001919
- Sorlie PD, Adam E, Melnick SL, Folsom A, Skelton T, Chambless LE et al. Cytomegalovirus/herpesvirus and carotid atherosclerosis: The atherosclerosis study. *Journal of Medical Virology*. 1994;42(1):33–7. DOI: 10.1002/jmv.1890420107
- Shestakova I.V., Malyshev N.A., Lebedev V.V., Sologub T.V., Agafonov V.M., Avdeeva M.G. et al. Herpes simple in adults. Guidelines. 2014;1–129. [Russian: Шестакова И. В., Мальшев Н. А., Лебедев В. В., Сологуб Т. В., Агафонов В. М., Авдеева М. Г. и др. Простой герпес у взрослых. Клинические рекомендации. 2014:1–129. Доступно на: http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/Herp_simp_adult.pdf]
- Andréoletti L, Ventéo L, Douche-Aourik F, Canas F, de la Grandmaison GL, Jacques J et al. Active Coxsackieviral B Infection Is Associated With Disruption of Dystrophin in Endomyocardial Tissue of Patients Who Died Suddenly of Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(23):2207–14. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.07.080
- Towbin JA, Vatta M. Myocardial Infarction, Viral Infection, and the Cytoskeleton. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(23):2215–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.08.034
- Sambiase NV, de Lourdes Higuchi M, Nuovo G, Gutierrez PS, Fiorelli AI, Uip DE et al. CMV and Transplant-Related Coronary Atherosclerosis: An Immunohistochemical, In Situ Hybridization and Polymerase Chain Reaction In Situ Study. *Modern Pathology*. 2000;13(2):173–9. DOI: 10.1038/modpathol.3880032
- Fabricant CG, Fabricant J, Minick CR, Litrenta MM. Herpesvirus-induced atherosclerosis in chickens. *Federation Proceedings*. 1983;42(8):2476–9. PMID: 6840298
- Lawson JS. Multiple Infectious Agents and the Origins of Atherosclerotic Coronary Artery Disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2016;3:30. DOI: 10.3389/fcvm.2016.00030
- Kutikhin A. G., Yuzhalin A. E., Brusina E. B., Tsitko E. A. The Role of Viruses in Atherosclerosis: Lessons from the Basic Investigations. *Epidemiology and Vaccinal prevention*. 2013;2(69):66–72. [Russian: Кутихин А. Г., Южалин А. Е., Брусина Е. Б., Цитко Е. А. Роль вирусов в развитии атеросклероза: данные фундаментальных исследований. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2013;2(69):66–72]
- Gargouri B, Nasr R, Mseddi M, benmansour R, Lassoued saloua. Induction of epstein-barr virus (EBV) lytic cycle in vitro causes lipid peroxidation, protein oxidation and DNA damage in lymphoblastoid B cell lines. *Lipids in Health and Disease*. 2011;10(1):111. DOI: 10.1186/1476-511X-10-111
- Shi Y, Tokunaga O. Herpesvirus (HSV-1, EBV and CMV) infections in atherosclerotic compared with non-atherosclerotic aortic tissue. *Pathology International*. 2002;52(1):31–9. PMID: 11940204
- Mohamadpoor T, Nabavinia M, Gholoobi A, Alavi M, Meshkat Z. Enteroviruses in acute myocardial infarction. *Iranian Journal of Public Health*. 2012;41(8):71–4. PMID: 23113227
- Kandolf R, Klingel K, Zell R, Selink H-C, Raab U, Schneider-Brachert W et al. Molecular Pathogenesis of Enterovirus-Induced Myocarditis: Virus Persistence and Chronic Inflammation. *Intervirology*. 1993;35(1–4):140–51. DOI: 10.1159/000150305

Поступила 06.09.18 (Received 06.09.18)

Максимов С. А.

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

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ОЦЕНКИ ПОПУЛЯЦИОННОГО РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ОБОСНОВАНИЕ И ПРИМЕРЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

Ключевые слова: популяционный риск, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска, моделирование.

Ссылка для цитирования: Максимов С. А. Применение метода оценки популяционного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний: обоснование и примеры использования. *Кардиология*. 2019;59(7):44–51.

РЕЗЮМЕ

При проведении эпидемиологических исследований в кардиологии зачастую возникает необходимость моделирования популяционной зависимости развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) от комплекса воздействующих факторов риска (ФР). Предложен метод оценки популяционного риска развития ССЗ, при расчете которого в качестве единицы анализа предполагается группа населения, а в качестве входных данных – распространенность в данной группе ФР. Расчет популяционного риска строится с учетом прогностической ценности ФР, на основании их вклада в распространенность исследуемого ССЗ. В обзоре представлены метод расчета популяционного риска, примеры применения (артериальная гипертензия у работающего населения, этнических групп, ишемической болезни сердца в открытой популяции и работающего населения), а также обсуждены его преимущества и недостатки.

Maximov S. A.

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

THE METHOD OF ASSESSMENT OF THE POPULATION RISK OF CARDIOVASCULAR DISEASES: RATIONALE AND EXAMPLES OF APPLICATION

Keywords: population risk; cardiovascular diseases; risk factors; simulation modeling

For citation: Maximov S. A. The Method of Assessment of the Population Risk of Cardiovascular Diseases: Rationale and Examples of Application. *Kardiologiya*. 2019;59(7):44–51.

SUMMARY

Epidemiological studies in cardiology often are confronted with the need of modeling the population dependence of the development of cardiovascular diseases (CVD) on a complex of influencing risk factors (RF). A method for assessment the CVD population risk is proposed, the calculation of which assumes the population group as the unit of analysis, and the prevalence of risk factors in this group as the input data. Calculation of the population risk is build taking into account predictive value of risk factors basing on their contribution to CVD prevalence. The method of calculation of population risk, examples of its application (arterial hypertension in working population, ethnic groups, ischemic heart disease in open and working population), as well as discussion of its strong and weak sides are presented in this review.

Information about the corresponding author: Maksimov Sergey A. – MD. E-mail: m1979sa@yandex.ru

Предпосылки разработки методов оценки популяционного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)

ССЗ представляют собой яркий пример многофакторной патологии, развитие которой определяется комплексом факторов различной этиологии. Так, исследование INTERHEART продемонстрировало, что 9 факторов риска (ФР) (артериальная гипертензия – АГ, гиперхолестеринемия, курение, недостаточное употребление фруктов и овощей, избыточная масса тела, избыточное употре-

бление алкоголя, гиподинамия, сахарный диабет и стресс) объясняют 90% атрибутивного риска развития инфаркта миокарда [1]. По данным исследования INTERSTROKE, практически те же факторы на 90% определяют риск развития мозгового инсульта [2]. В целом в настоящее время в качестве ФР рассматривается более 200 модифицируемых и немодифицируемых предикторов, с различной степенью влияющих на развитие и прогрессирование ССЗ.

С практической точки зрения вероятность развития ССЗ напрямую связана с оценкой их ФР, что реализуется

с помощью многочисленных инструментов прогнозирования индивидуального риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и связанных с ними многочисленных состояний и исходов [3]. Среди этих инструментов наиболее известные и часто используемые в практике – Фрамингемская шкала и SCORE. Фрамингемское исследование было первым проспективным эпидемиологическим исследованием, позволившим провести анализ влияния ФР на развитие фатальных и нефатальных ССЗ и в результате разработать практическую модель оценки индивидуального суммарного риска развития ССЗ [4]. В 2003 г. на основании 12 когортных исследований в европейских странах разработана шкала SCORE, заменившая в Европе Фрамингемскую шкалу, первоначально разработанную для американской популяции [5]. В том числе предложена модель SCORE для российской популяции [6].

При использовании шкал индивидуального риска единицей анализа является индивид, а входные данные для расчета представлены наличием/отсутствием ФР (например, курение) либо их количественными значениями (например, уровень артериального давления – АД). На основании прогностической ценности ФР рассчитывается искомый риск, т.е. вероятность ССО у индивида. Все известные модели (шкалы) оценки риска развития ССЗ и их осложнений включают ограниченное количество ФР с наибольшей доказательной базой. Это характерно как для исходных моделей, так и для многочисленных их модернизированных версий [7, 8]. Так, Фрамингемская шкала и SCORE включают расчет риска развития ССЗ на основании пола, возраста, курения, уровня систолического АД и общего холестерина. Следовательно, при применении шкал в популяционных исследованиях распространенность именно этих ФР будет обуславливать результаты по конечным точкам риска развития ССО: 10-летний прогноз смертельных и несмертельных случаев ишемической болезни сердца (ИБС), развитие осложнений ИБС, прогноз смерти от заболеваний, связанных с атеросклерозом и др.

В случае применения какой-либо из шкал для оценки индивидуального риска (Фрамингемская шкала, SCORE и др.) практикующий кардиолог получает информацию по наличию/отсутствию тех или иных ФР у пациента, а также информацию об интегральном риске развития ССЗ. Точно так же в случае анализа состояния здоровья группы населения, т.е. при исследовании популяционного здоровья, важно иметь представление не только о распространенности тех или иных ФР в группах населения, но и об интегральном групповом риске здоровью по комплексу данных факторов. При этом исследователь, как правило, сталкивается с необходимостью анализа не только тех немногочисленных (пусть и с высокой степенью доказательности) факторов, входящих в шкалы оценки индивидуального риска, но и многочисленных других доказанных или даже потен-

циальных ФР развития ССЗ. Однако отсутствие шкал оценки популяционного риска не позволяет оценить потенциальный суммарный риск, а исследования состояния здоровья групп населения ограничиваются анализом различий распространенности каждого из ФР в отдельности. В случае, если в исследовании участвуют сразу несколько групп населения, их гетерогенность по распространенности различных факторов в еще большей степени затрудняет возможность оценить различия суммарного риска.

Например, крупнейшее за последнее время российское многоцентровое эпидемиологическое исследование ЭССЕ-РФ позволило получить уникальные данные по распространенности ФР развития ССЗ в 13 регионах Российской Федерации [9]. Анализ различий распространенности конкретных ФР в регионах проводился по следующим факторам: вредные привычки, физическая активность, гиперурикемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, АГ, ожирение, сахарный диабет, тревога и депрессия, особенности питания [10–15]. Однако как количество оцениваемых факторов, так и число сравниваемых регионов усложняют ответ на относительно простой вопрос: в каких регионах лучше, а в каких хуже ситуация по ФР развития ССЗ? Ответ на этот вопрос требует применения методологии, позволяющей интегрально оценить распространенность ФР развития ССЗ в исследуемых субпопуляциях (регионах), т.е. оценить популяционный риск.

Метод оценки популяционного риска

Разработан и апробирован метод оценки популяционного риска развития ССЗ. При разработке метода исходили из того, что он должен быть несложным в воспроизведении и универсальным для различных нозологий и когорт населения. Необходимо отметить, что оценка популяционного риска развития ССЗ применяется в зарубежных эпидемиологических исследованиях и направлена на моделирование и прогнозирование патологии на уровне популяции или субпопуляции [16]. В то же время отмечается сложность экстраполяции зарубежных популяционных моделей для их применения в российских условиях. К тому же, как правило, зарубежные модели оценки создаются для решения конкретных задач и под имеющиеся данные, что существенно сужает круг вопросов, решаемых с помощью данных моделей.

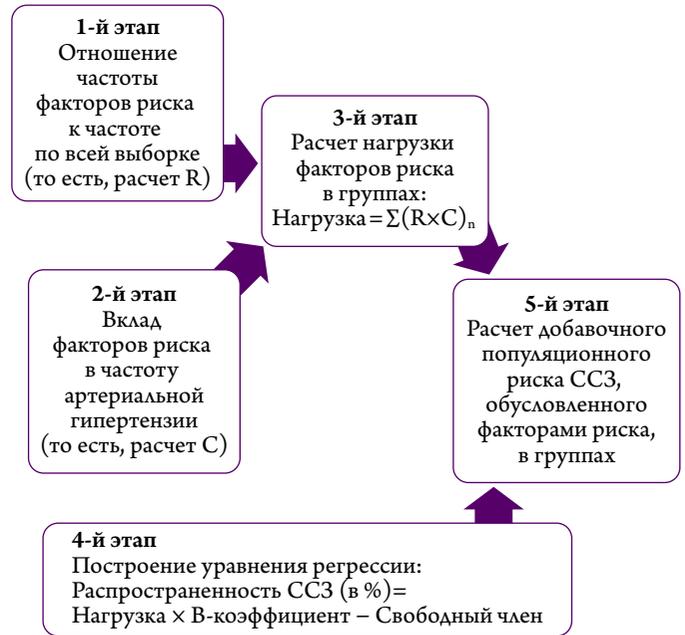
С методологической точки зрения разработанные подходы оценки популяционного риска аналогичны подходам оценки индивидуального риска (рис. 1). Если, как указывалось выше, при оценке индивидуального риска единицей анализа является индивид, а входные данные для расчета представлены ФР, то при расчете популяционного риска в качестве единицы анализа предполагается группа населения, а входными данными является распространенность в данной группе ФР. По аналогии с моделями оценки индивидуального риска расчет популяционного риска строится

Рисунок 1. Входные данные моделей индивидуального риска и предлагаемой модели оценки популяционного риска



ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

Рисунок 2. Этапы расчета популяционного риска развития ССЗ



ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

с учетом прогностической ценности ФР, представленной в данном случае их вкладом в распространенность ССЗ.

Суть предлагаемого метода состоит в том, что рассчитывается нагрузка ФР [17] с последующим переводом полученных показателей в добавочный к популяционному риск заболевания [18]. Обобщенная схема расчета популяционного риска представлена на рис. 2.

На первом этапе рассчитывается отношение распространенности ФР развития ССЗ в исследуемых группах к распространенности по всей выборке.

На втором этапе с помощью методов многомерной статистики определяется вклад изучаемых ФР в значения распространенности ССЗ по всей выборке (популяции). Первоначально для этой цели применялся метод деревьев классификации [17–19]. Однако вследствие того что данный метод статистического анализа сложен в применении и не слишком распространен в биомедицинских исследованиях, проведена оценка возможности использования других методов, в частности, регрессионного анализа [20]. Показано, что разница дополнительного популяционного риска, рассчитанного с помощью деревьев классификации, и регрессионного анализа, незначительная, как правило, не превышающая 1,5%. Таким образом, оба метода показывают схожие результаты и могут в равной степени использоваться при расчете популяционного риска развития ССЗ.

По показателям, полученным на первых двух этапах, рассчитывается нагрузка ФР как сумма произведений отношений распространенности ФР с их вкладом в риски развития ССЗ по следующей формуле:

$$P = \sum(R \times C)_{n,i}$$

где: P – нагрузка ФР ССЗ; R – отношение распространенности ФР в исследуемых группах к отношению распространенности в общей выборке; C – вклад ФР в значения распространенности ССЗ в общей выборке.

Затем рассчитывается разница нагрузки ФР в исследуемых группах по сравнению с общей выборкой по формуле:

$$\Delta P = P_{гр.} - P_{в.},$$

где: ΔP – разница нагрузки ФР в исследуемых группах по сравнению с общей выборкой; P_{гр.} – нагрузка ФР в исследуемых группах; P_{в.} – нагрузка ФР в общей выборке.

Полученные значения нагрузки ФР в исследуемых группах и их различия со всей выборкой являются самостоятельными и могут характеризовать «бремя» ФР развития ССЗ. Однако использование условного показателя нагрузки ФР вызывает неудобства, в первую очередь, в плане восприятия полученных результатов. Поэтому рекомендуется перевод безразмерной нагрузки ФР в значения дополнительного к популяционному (референсному) риску развития ССЗ, обусловленному данной нагрузкой, т.е. перевод условной безразмерной нагрузки в процентные значения популяционного риска, что осуществляется на четвертом и пятом этапах.

На четвертом этапе с помощью линейного регрессионного анализа определяется ассоциация частоты развития ССЗ со значениями нагрузок ФР в исследуемых группах. Основной задачей данного этапа является получение количественного выражения ассоциации распространенности заболевания с комплексом его ФР, выраженным через нагрузку. В то же время, как и в любом методе статистического анализа, в линейном регрессионном анализе увеличение количества наблюдений сопровождается

ростом мощности прогнозирования. Чем больше популяционных подгрупп будет включено в регрессионный анализ, тем точнее будут результаты прогнозирования. В связи с этим при небольшом числе групп рекомендуется рассчитать нагрузки ФР в половозрастных группах и также включить их в регрессионный анализ для улучшения качества прогнозирования. Пол и возраст являются наиболее устойчивыми ФР развития ССЗ; кроме того, они отражают биологические, немодифицируемые закономерности изменения риска развития ССЗ в популяции.

На пятом этапе по полученному в ходе регрессионного анализа В-коэффициенту разница нагрузок ФР в исследуемых группах переводится в значения популяционного риска развития ССЗ по формуле:

$$P\% = \Delta P \times B,$$

где P% – добавочный к популяционному риск развития ССЗ, обусловленный нагрузкой ФР (%); B – В-коэффициент связи частоты развития ССЗ с нагрузкой ФР в регрессионном анализе.

Примеры использования метода оценки популяционного риска

Впервые метод оценки популяционного риска развития ССЗ применен при изучении распространенности 17 ФР развития АГ в 11 профессиональных группах [17]. В данном исследовании стандартный анализ распространенности отдельных ФР в профессиональных группах показал сложную ситуацию, когда высокая частота одних ФР в профессии сочеталась с низкой частотой других факторов. Применение интегрального показателя нагрузки лаконично дополнило стандартную оценку распространенности ФР развития АГ и позволило выделить профессиональные группы, характеризующиеся потенциально высоким риском развития ССЗ. В данном исследовании были выполнены лишь первые 3 этапа метода, т. е. собственно дополнительный популяционный риск в профессиональных группах не рассчитывался. Тем не менее в статье все необходимые данные для расчета имеются, и рассчитанный по этим данным популяционный риск АГ представлен на рис. 3 [17].

В исследовании в укрупненных группах работающих мужчин («белые воротнички», «синие воротнички», шахтеры) и при сравнении их с общей мужской популяцией применение метода расчета популяционного риска позволило комплексно охарактеризовать нагрузку ФР развития ИБС (7 факторов) [21]. Показано, что работающее население в целом характеризуется низкой суммарной нагрузкой ФР развития ИБС по сравнению с общей популяцией. Кроме того, после 50 лет различия суммарной нагрузки ФР развития ИБС у работающих с общей популяцией увеличиваются, свидетельствуя о том, что с возрастом ухудшение состояния здоровья стимулирует индивида к прекращению трудовой деятельности, а продол-

Рисунок 3. Добавочный популяционный риск развития артериальной гипертензии по 17 факторам риска в 11 профессиональных группах



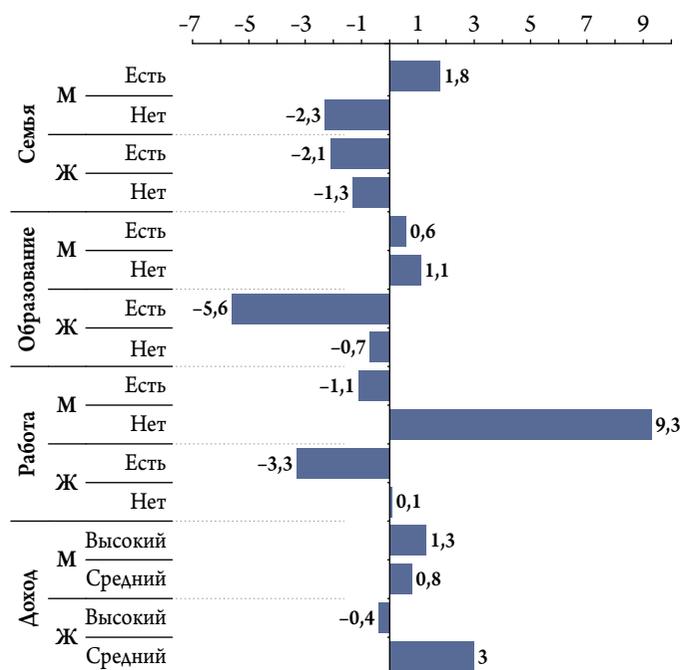
АГ – артериальная гипертензия.

жают работать наиболее здоровые индивиды. Из групп работающих самые низкие показатели нагрузки ФР развития ИБС отмечались у «шахтеров», средние – у «белых воротничков», максимальные – у «синих воротничков».

В последующих исследованиях безразмерная нагрузка ФР переводилась в значения дополнительного к референсному (популяционному) риску развития заболевания, обусловленному данной нагрузкой, т. е. выполнялись четвертый и пятый этапы расчета. При анализе распространенности ИБС в половозрастных и социально-экономических группах населения Кемеровской области (исследование ЭССЕ-РФ) рассчитывалась нагрузка 12 ФР развития ИБС [18, 19]. Регрессионный анализ показал, что увеличение в данных группах нагрузки ФР на 1 усл. ед. сопровождается увеличением распространенности ИБС на 0,074%.

В соответствии с полученной зависимостью значения нагрузки переведены в дополнительный к популяционному риску развития ИБС (в%), обусловленный ФР. Например, по всей выборке нагрузка ФР составила 350,0 усл. ед., что принято за референсное значение. В группе до 44 лет аналогичный показатель составил 252,0 усл. ед. (меньше референсного значения на 98 усл. ед.), в группе 45–54 лет – 388,9 усл. ед. (больше референсного значения на 38,9 усл. ед.), в группе 55–64 лет – 441,7 усл. ед. (больше референсного значения на 91,7 усл. ед.). В соответствии с регрессионным анализом нагрузка ФР может обуславливать снижение распространенности ИБС по сравнению с референсной группой (вся выборка) в младшей возрастной группе на 7,3%, а также увеличение в средней – на 2,9% и в старшей – на 6,7% [18].

Рисунок 4. Добавочный популяционный риск развития ишемической болезни сердца по 12 факторам риска в социально-экономических группах населения Кемеровской области



Анализ в социально-экономических группах населения [19] показал высокий дополнительный популяционный риск развития ИБС, связанный с ФР, у мужчин, имеющих семью, а также среди неработающих мужчин (рис. 4, [19]). Среди женщин низкий дополнительный риск развития ИБС отмечается у лиц с высшим образованием и при наличии работы.

Метод оценки популяционного риска применялся для комплексной оценки 14 ФР развития АГ у коренного и некоренного населения Горной Шории [22]. Применение метода позволило в целом охарактеризовать максимальное «бремя» ФР и связанный с этим высокий добавочный популяционный риск развития АГ у женщин некоренной национальности, минимальные – у мужчин-шорцев. Вне зависимости от этнической принадлежности с возрастом у мужчин добавочный популяционный риск линейно увеличивался в каждой последующей возрастной группе. У женщин отмечалось выраженное увеличение добавочного популяционного риска развития АГ в возрасте 40–64 лет с последующим незначительным приростом в старшей возрастной группе.

Ограничения метода.

Трактовка полученных результатов

Необходимо четко понимать, что представляют собой полученные значения популяционного риска. Предлагаемый метод оценки популяционного риска основывается не на проспективных, а на поперечных дан-

ных. Поэтому получаемые результаты отражают не абсолютные риски развития ССЗ в зависимости от исходного наличия/отсутствия ФР, а лишь потенциальный риск возникновения ССЗ в исследуемых группах, связанный с имеющейся в данных группах частотой ФР.

Так как частота ФР в исследуемых группах сравнивается с общей выборкой, то и получаемые результаты будут отражать имеющиеся в данной общей выборке закономерности формирования риска развития ССЗ. Другими словами, общая выборка исследования выступает в роли общей популяции, и в этом есть как преимущества, так и недостатки.

Очевидный недостаток – отсутствие единого стандарта общего популяционного риска, с которым бы сравнивались все субпопуляции во всех исследованиях, что обуславливает невозможность сопоставления результатов исследований, выполненных на разных выборках. Так, результаты оценки популяционного риска развития АГ в профессиональных группах [17] некорректно сравнивать с результатами изучения населения Горной Шории [22]. Кроме того, предлагаемый метод позволяет оценивать разное количество и разные наборы ФР развития ССЗ, что также препятствует сопоставлению разных исследований. Например, в нашем исследовании [17] показан добавочный (связанный с 17 ФР) риск развития АГ в профессиональных группах по сравнению с референсной выборкой всего работающего населения. Другое наше исследование [22] отражает добавочный (связанный с 15 ФР) риск развития АГ в половозрастных и этнических группах по сравнению с референсной выборкой всего населения Горной Шории. Добавочные риски в двух этих исследованиях невозможно сопоставить не только из-за разных референсных групп (т.е. разных «общих популяций»), но и из-за разного набора оцениваемых ФР развития АГ.

Отсутствие единого стандарта отражается и на результатах второго этапа метода. В разных когортах населения вклад ФР в показатели распространенности ССЗ может различаться, порой существенно. Например, распространенность ФР и их вклад в частоту развития АГ в профессиональных группах [17] существенно зависит от специфических особенностей формирования риска развития ССЗ в профессиональных когортах с разными условиями труда. Точно так же генетические и поведенческие особенности двух этносов (русские и шорцы) Горной Шории определяют специфику распространенности и вклада ФР в распространенность АГ. Поэтому вклад одних и тех же ФР в распространенность АГ в выборках работающего населения и населения Горной Шории может различаться.

В то же время необходимо отметить, что проблема единого стандарта характерна не только для разработанного метода оценки популяционного риска. Схожие проблемы наблюдаются и при использовании общепризнанных шкал индивидуального прогнозирования. Например, шкала

Леркамен®

Лерканидипин

Леркамен® Дуо

Лерканидипин + Эналаприл



Лерканидипин — эффективное снижение АД и хорошая переносимость¹⁻³



Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата: Леркамен® 10, Леркамен® 20. МНН: лерканидипин. **Фармакотерапевтическая группа:** селективные блокаторы кальциевых каналов с преимущественным влиянием на сосуды. **Показания к применению:** эссенциальная артериальная гипертензия легкой и умеренной степени тяжести. **Способ применения и дозы:** 10-20 мг внутрь, один раз в сутки, не менее чем за 15 минут до еды, предпочтительно утром, заливая достаточным количеством воды, не разжевывая. Терапевтическая доза подбирается постепенно, при необходимости увеличение дозы до 20 мг/сут осуществляется через 2 недели после начала приема препарата. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к лерканидипину, другим производным дигидропиридинового ряда или к любому компоненту препарата; ишемическая сердечная недостаточность; нестабильная стенокардия; обструкция сосудов, исходящих из левого желудочка; период в течение 1 месяца после перенесенного инфаркта миокарда; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; беременность и период грудного вскармливания; применение у женщин детородного возраста при отсутствии надежной контрацепции; возраст до 18 лет (эффективность и профиль безопасности не установлены). С осторожностью: почечная недостаточность (КК более 30 мл/мин); ИБС; дисфункция левого желудочка. **Побочные эффекты:** препарат хорошо переносится; нечасто: эффекты, связанные с сосудорасширяющим действием препарата (периферические отеки, ощущение приливов крови к лицу, сердцебиение, снижение АД. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препаратов Леркамен® 10 ЛСР-007057/09 от 07.09.2009, Леркамен® 20 ЛСР-006976/08 от 01.09.2008.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Леркамен® Дуо: Регистрационный номер: ЛП N001184 МНН: Лерканидипин + Эналаприл. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению:** Дозировка 10 мг+10 мг: эссенциальная гипертензия (при неэффективности монотерапии лерканидипином 10 мг). Дозировка 10 мг+20 мг: эссенциальная гипертензия (при неэффективности монотерапии эналаприлом 20 мг). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к лерканидипину, эналаприлу или к любому другому ингибитору АПФ и другим БМКК, производным дигидропиридина, а также к любому другому компоненту препарата; обструкция выносящего тракта левого желудочка, включая стеноз аортального клапана; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; наследственный и/или идиопатический ангионевротический отек (в том числе - в анамнезе); у пациентов с сахарным диабетом или с нарушением функции почек (при скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м²) на фоне применения препаратов, содержащих алискирен; нестабильная стенокардия; в течение первого месяца после перенесенного инфаркта миокарда; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), включая пациентов, находящихся на гемодиализе; тяжелая печеночная недостаточность; одновременное применение с сильными ингибиторами изофермента СYP3A4 (кетоназол, итраконазол, эритромицин, ритонавир, тропикамидин), а также циклоспорином и грейффутовым сокосом; дефицит лактазы, непереносимость лактозы и синдром

глюкозо-галактозной мальабсорбции; детский возраст до 18 лет; беременность, грудное вскармливание; женщины, способные к деторождению и не пользующиеся надежными средствами контрацепции. **С осторожностью:** синдром слабости синусового узла (без одновременного применения искусственного водителя ритма сердца); левожелудочковая недостаточность, ишемическая болезнь сердца; почечная недостаточность (клиренс креатинина более 30 мл/мин); реноваскулярная гипертензия; цереброваскулярные заболевания; состояние после недавно выполненной трансплантации почки (опыт применения отсутствует); печеночная недостаточность; угнетение костномозгового кроветворения (нейтропения/агранулоцитоз); тяжелые аутоиммунные заболевания соединительной ткани (в т.ч. склеродермия, системная красная волчанка); одновременное применение с иммунодепрессантами, аллопуринолом, прокаинамидом; одновременное применение с индукторами СYP3A4 (например, фенитоин, карбамазепин, рифампицин); сахарный диабет; хирургические вмешательства и общая анестезия; пациенты, соблюдающие диету с ограничением потребления поваренной соли; гиперкальциемия; одновременное применение с препаратами лития; одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II или препаратами, содержащими алискирен; анафилактические реакции при десенсибилизации к ядам перепончатоклещей; анафилактические реакции во время афереза липопротеинов низкой плотности; пациенты негроидной расы; состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови, в т.ч. диарея, рвота, а также на фоне применения диуретиков; первичный гиперальдостеронизм. **Способ применения и дозы:** Внутрь, принимать препарат следует по одной таблетке один раз в сутки. Принимать желателен утром, не ранее чем за 15 минут до еды, не разжевывая, заливая достаточным количеством воды. Нельзя запивать грейффутовым соком. Препарат Леркамен® Дуо не предназначен для стартового лечения гипертензии. Терапию препаратом следует начинать после предварительного титрования доз монопрепаратов лерканидипина и эналаприла. Дозировка 10 мг+10 мг: при неэффективности монотерапии лерканидипином 10 мг, следует начать прием препарата Леркамен® Дуо в дозе 10 мг+10 мг. Дозировка 10 мг+20 мг: при неэффективности монотерапии эналаприлом 20 мг, следует начать прием препарата Леркамен® Дуо в дозе 10 мг+20 мг. Дозу препарата выбирает врач. **Побочное действие:** Ниже приведены наиболее часто встречающиеся побочные эффекты при применении препарата Леркамен Дуо, а также эналаприла или лерканидипина в отдельности. Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, депрессия; Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: головокружение, артериальная гипотензия (включая ортостатическую гипотензию), синкопальное состояние, боль в грудной клетке, нарушения ритма, стенокардия, тахикардия; Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: кашель, одышка; Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, диарея, боль в животе, нарушение вкуса; Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: сыпь, гиперчувствительность / ангионевротический отек; Нарушения общего характера: астения, усталость; Результаты обследований: гиперкалиемия, повышение концентрации креатинина в сыворотке. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Леркамен® Дуо: ЛП N001184 от 11.11.2011 с внесенными изменениями от 28.09.17. Препарат отпускается по рецепту.

1. Barrios V, Navarro A, Esteras A, Luque M, Romero J, Tamargo J, Prieto L, Carrasco JL, Heranz I, Navarro-Cid I, Rullpe L, Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The Elypse study, Blood Pressure, 2002; 11:95-100. 2. Barrios V, Escobar C, Navarro A, et al. Lercanidipine is an effective and well tolerated antihypertensive drug regardless the cardiovascular risk profile: the LAURA Study. Int J Clin Pract, November 2006, 60, 11, 1364-1370. 3. Barrios V. The effectiveness and tolerability of lercanidipine is independent of body mass index or body fat percent. The LERZAMIG study. Br. J. Card., 2006; 13: 434-440.

Информация для специалистов здравоохранения. RU_Lerc_3_2018_Print Дата последнего утверждения/пересмотра 10.2018



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

По лицензии Recordati.
000 «Берлин-Хеми/А.Менарини», 123112, Москва,
Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок «Б»,
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01,
<http://www.berlin-chemie.ru>.

SCORE, разработанная для «усредненной» европейской популяции, не совсем верно отражает закономерности формирования риска развития ССЗ в «частных» популяциях европейских стран, что потребовало калибровки основной прогностической модели и разработки дополнительных национальных стандартов SCORE [7, 23], в том числе в России [6]. Да и сама шкала SCORE во многом была призвана заменить Фрамингемскую шкалу, отражающую в большей степени закономерности формирования риска развития ССЗ в американской популяции. Поэтому наличие единого стандарта шкалы риска лишь отчасти позволяет решать проблему различий прогностической ценности тех или иных ФР у разных популяций, этносов и народностей.

В то же время у предлагаемого метода имеются свои несомненные преимущества, связанные (как и недостатки) с отсутствием единого стандарта общего популяционного риска. Так как не существует общепринятых методов оценки популяционного риска, то здесь будет уместна аналогия со шкалами оценки индивидуального риска. Как уже отмечалось, шкалы индивидуального риска характеризуют конкретные сердечно-сосудистые исходы по определенному, строго ограниченному набору наиболее доказательных ФР развития ССЗ. Так, шкала SCORE прогнозирует вероятность развития смертельного ССО в ближайшие 10 лет по полу, возрасту, статусу курения, уровням общего холестерина и систолического АД. Следовательно, с помощью данной шкалы невозможно определить риски развития иных ССО, а также невозможно применять набор других ФР. В отличие от этих шкал предлагаемый метод оценки популяционного риска лабилен в плане применения разных наборов ФР, а также универсален в плане применения для любых заболеваний и исходов, связанных со здоровьем, что продемонстрировано выше.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet*. 2004;364(9438):937–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9
2. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *The Lancet*. 2016;388(10046):761–75. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30506-2
3. Belyalov F.I. Application of prediction scores in clinical medicine. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;21(12):23–7. [Russian: Белялов Ф. И. Использование шкал прогноза в клинической медицине. *Российский кардиологический журнал*. 2016;21(12):23–7]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-12-23-27
4. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation*. 1991;83(1):356–62. DOI: 10.1161/01.CIR.83.1.356
5. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European Heart Journal*. 2003;24(11):987–1003. PMID: 12788299

Заключение

Существует проблема комплексной популяционной оценки факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в различных когортах населения. Предлагаемые в научных работах зарубежные модели оценки популяционного риска предназначены для решения узких задач, сложны в воспроизведении и требуют экстраполяции их на российские условия. Метод оценки популяционного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в целом основан на методологии шкал оценки индивидуального риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и учитывает распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в совокупности с их вкладом в частоту заболевания. Основным недостатком является отсутствие единого стандарта общего популяционного риска, с которым бы сравнивались все субпопуляции во всех исследованиях, что обусловило бы невозможность сопоставления результатов исследований, выполненных на разных выборках. Однако отсутствие единого стандарта общего популяционного риска имеет и преимущества, заключающиеся в универсальности методики в отношении количества и качества изучаемых факторов риска, исследуемых сердечно-сосудистых заболеваний и их исходов, а также в отношении исследуемых популяций и субпопуляций. Метод оценки популяционного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний апробирован в исследовании артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца в разных когортах населения и позволил дать комплексную оценку «бремени» факторов риска развития заболеваний в данных исследованиях.

Конфликт интересов не заявлен.

6. Shal'nova S.A., Oganov R.G., Deev A.D. Assessment and management of total cardiovascular disease risk in Russian population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2004;3(4):4–11. [Russian: Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Деев А.Д. Оценка и управление суммарным риском сердечно-сосудистых заболеваний у населения России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2004;3(4):4–11]
7. Panagiotakos DB, Georgousopoulou EN, Fitzgerald AP, Pitsavos C, Stefanadis C. Validation of the HellenicSCORE (a Calibration of the ESC SCORE Project) Regarding 10-Year Risk of Fatal Cardiovascular Disease in Greece. *Hellenic journal of cardiology: HJC = Hellenike kardiologike epitheoresis*. 2015;56(4):302–8. PMID: 26233769
8. Zykov M.V., Zykova D.S., Kashtalap V.V., Pecherina T.B., Barbarash O.L. The prognostic value of peripheral arteries diseases in patients with st-segment elevation myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2012;8(1):14–20. [Russian: Зыков М.В., Зыкова Д.С., Кашталап В.В., Печерина Т.Б., Барбараш О.Л. Значимость мультифокального атеросклероза для модификации шкалы отдаленного риска смертности GRACE у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. *Атеросклероз*. 2012;8(1):14–20]

9. Boytsov S.A., Chazov E.I., Shlyakhto E.V., Shal'nova S.A., Konradi A.O., Karpov Yu.A. et al. Scientific-Organizing Committee of the ESSE-RF Project. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health. 2013;16(6):25–34. [Russian: Бойцов С.А., Чазов Е.И., Шляхто Е.В., Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина. 2013;16(6):25-34]
10. Shal'nova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V., Duplyakov D.V., Efanov A.Yu., Zhernakova Yu.V. et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014;10(2):153–9. [Russian: Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В. и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014;10(2):153-9]
11. Balanova Yu.A., Kontsevaya A.V., Shal'nova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V., Gatagonova T.M. et al. Prevalence of behavioral risk factors for cardiovascular disease in the Russian population: Results of the ESSE-RF epidemiological study. The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health. 2014;17(5):42–52. [Russian: Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М. и др. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ. Профилактическая медицина. 2014;17(5):42-52]
12. Metelskaya V.A., Shalnova S.A., Deev A.D., Perova N.V., Gomyranova N.V., Litinskaya O.A. et al. Analysis of atherogenic dyslipidemias prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF Study). The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health. 2016;19(1):15–23. [Russian: Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Перова Н.В., Гомыранова Н.В., Литинская О.А. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Профилактическая медицина. 2016;19(1):15-23]. DOI: 10.17116/profmed201619115-23
13. Maksimov S.A., Indukaeva E.V., Skripchenko A.E., Cherkass N.V., Pavlova S.V., Artamonova G.V. Prevalence of major factors of cardiovascular risk in Kemerovo region: results of multicenter epidemiological research "ESSE-RF" Medicine in Kuzbass. 2014;13(3):36–42. [Russian: Максимов С.А., Индукаева Е.В., Скрипченко А.Е., Черкасс Н.В., Павлова С.В., Артамонова Г.В. Распространенность основных факторов сердечно-сосудистого риска в Кемеровской области: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. Медицина в Кузбассе. 2014;13(3):36-42]
14. Shal'nova S.A., Evstifeeva S.E., Deev A.D., Artamonova G.V., Gatagonova T.M., Duplyakov D.V. et al. The prevalence of anxiety and depression in different regions of the Russian Federation and its association with sociodemographic factors (according to the data of the ESSE-RF study). Therapeutic Archive. 2014;86(12):53–60. [Russian: Шальнова С.А., Евстифеева С.Е., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дупляков Д.В. и др. Распространенность тревоги и депрессии в различных регионах Российской Федерации и ее ассоциации с социально-демографическими факторами (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Терапевтический архив. 2014;86(12):53-60]. DOI: 10.17116/terarkh2014861253-60
15. Rotar O.P., Dubinina E.A., Orlov A.V., Libis R.A., Isaeva E.N., Basyrova I.R. et al. Emotional status and food preference style: the results of the epidemiological study ESSE-RF in Saint-Petersburg, Samara and Orenburg. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2015;14(4):68–74. [Russian: Ротарь О.П., Дубинина Е.А., Орлов А.В., Либис Р.А., Исаева Е.Н., Басырова И.Р. и др. Эмоциональный статус и стиль питания: результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ в Санкт-Петербурге, Самаре и Оренбурге. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015;14(4):68-74]. DOI: 10.15829/1728-8800-2015-4-68-74
16. Kontsevaya A.V., Shal'nova S.A. Population models of cardiovascular risk prediction: expedience of modeling and analytic review of current models. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2015;14(6):54–8. [Russian: Концевая А.В., Шальнова С.А. Популяционные модели прогнозирования сердечно-сосудистого риска: целесообразность моделирования и аналитический обзор существующих моделей. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015;14(6):54-8]. DOI: 10.15829/1728-8800-2015-6-54-58
17. Maksimov S.A., Skripchenko A.E., Artamonova G.V. Integral assessment of work-related arterial hypertension risk factors. Russian journal of Cardiology. 2015;20(4):38–42. [Russian: Максимов С.А., Скрипченко А.Е., Артамонова Г.В. Интегральная оценка факторов риска профессиональной обусловленности артериальной гипертензии. Российский кардиологический журнал. 2015;20(4):38-42]. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-4-38-42
18. Maksimov S.A., Indukaeva E.V., Artamonova G.V. Integral assessment of coronary heart disease risk in the epidemiological studies (ESSE-RF in the Kemerovo Region). Communication 1: Age and sex determinants. Профилактическая Медицина. 2015;18(6):34–9. [Russian: Максимов С.А., Индукаева Е.В., Артамонова Г.В. Интегральная оценка риска ишемической болезни сердца в эпидемиологических исследованиях (ЭССЕ-РФ в Кемеровской области). Сообщение I: возрастно-половые детерминанты. Профилактическая медицина. 2015;18(6):34-9]
19. Maksimov S.A., Tabakaev M.V., Artamonova G.V. Integral assessment of coronary heart disease risk in the epidemiological studies (ESSE-RF in the Kemerovo Region). Communication II: Socioeconomic determinants. The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health. 2016;19(1):24–9. [Russian: Максимов С.А., Индукаева Е.В., Артамонова Г.В. Интегральная оценка риска ишемической болезни сердца в эпидемиологических исследованиях (ЭССЕ-РФ в Кемеровской области). Сообщение II: возрастно-половые детерминанты. Профилактическая медицина. 2016;19(1):24-9]. DOI: 10.17116/profmed201619124-29
20. Maksimov S.A., Tsygankova D.P., Artamonova G.V. Application of regression analysis and classification trees in calculating additional population risk of ischemic eart disease. Health Risk Analysis. 2017;3:31–9. [Russian: Максимов С.А., Цыганкова Д.П., Артамонова Г.В. Применение регрессионного анализа и деревьев классификации для расчета дополнительного популяционного риска ишемической болезни сердца. Анализ риска здоровью. 2017;3:31-9]. DOI: 10.21668/health.risk/2017.3.04
21. Maksimov S.A., Tabakaev M.V., Chigisova A.N., Artamonova G.V. Results of the complex risk factor assessment for the coronary heart disease in working population. Hygiene and sanitation. 2018;97(4):310–4. [Russian: Максимов С.А., Табакаев М.В., Чигисова А.Н., Артамонова Г.В. Результаты комплексной оценки факторов риска ишемической болезни сердца у работающего населения. Гигиена и санитария. 2018;97(4):310-4]. DOI: 10.18821/0016-9900-2018-97-4-310-314
22. Mulerova T.A., Maksimov S.A., Ogarkov M.Yu. Comprehensive assessment of cardiovascular risk factors of arterial hypertension in indigenous and non-indigenous inhabitants of Mountain Shoria. Systemic Hypertension. 2017;14(1):17–22. [Russian: Мулерова Т.А., Максимов С.А., Огарков М.Ю. Комплексная оценка факторов сердечно-сосудистого риска артериальной гипертензии у коренных и некоренных жителей Горной Шории. Системные гипертензии. 2017;14(1):17-22]. DOI: 10.26442/2075-082X_14.1.17-22
23. Rucker V, Keil U, Fitzgerald AP, Malzahn U, Prugger C, Ertl G et al. Predicting 10-Year Risk of Fatal Cardiovascular Disease in Germany: An Update Based on the SCORE Deutschland Risk Charts. PLOS ONE. 2016;11(9):e0162188. DOI: 10.1371/journal.pone.0162188

Поступила 15.10.18 (Received 15.10.18)

Лыков Ю. В., Дятлов Н. В., Морозова Т. Е., Дворецкий Л. И.

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

ГОСПИТАЛЬНЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА: МАСШТАБЫ ПРОБЛЕМЫ

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, госпитальный инфаркт миокарда, инфаркт миокарда, развившийся у госпитализированных пациентов, периоперационный инфаркт миокарда.

Ссылка для цитирования: Лыков Ю. В., Дятлов Н. В., Морозова Т. Е., Дворецкий Л. И. Госпитальный инфаркт миокарда: масштабы проблемы. Кардиология. 2019;59(7):52–60.

РЕЗЮМЕ

В зависимости от места и обстоятельств развития все случаи инфаркта миокарда можно разделить на внебольничные и внутрибольничные (госпитальные). В обзорной статье рассмотрена проблема госпитального инфаркта миокарда. Особое внимание уделено особенностям его клинических проявлений, масштабам клинической проблемы. Изложены возможные причины трудностей в диагностике и лечении этого состояния по сравнению с пациентами с внебольничным инфарктом миокарда.

Lykov Yu. V., Dyatlov N. V., Morozova T. E., Dvoretzky L. I.

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

IN-HOSPITAL MYOCARDIAL INFARCTION: SCALE OF THE PROBLEM

Keywords: acute myocardial infarction; in-hospital acute myocardial infarction; perioperative myocardial infarction.

For citation: Lykov Yu. V., Dyatlov N. V., Morozova T. E., Dvoretzky L. I. In-hospital Myocardial Infarction: Scale of the Problem. Kardiologiya. 2019;59(7):52–60.

SUMMARY

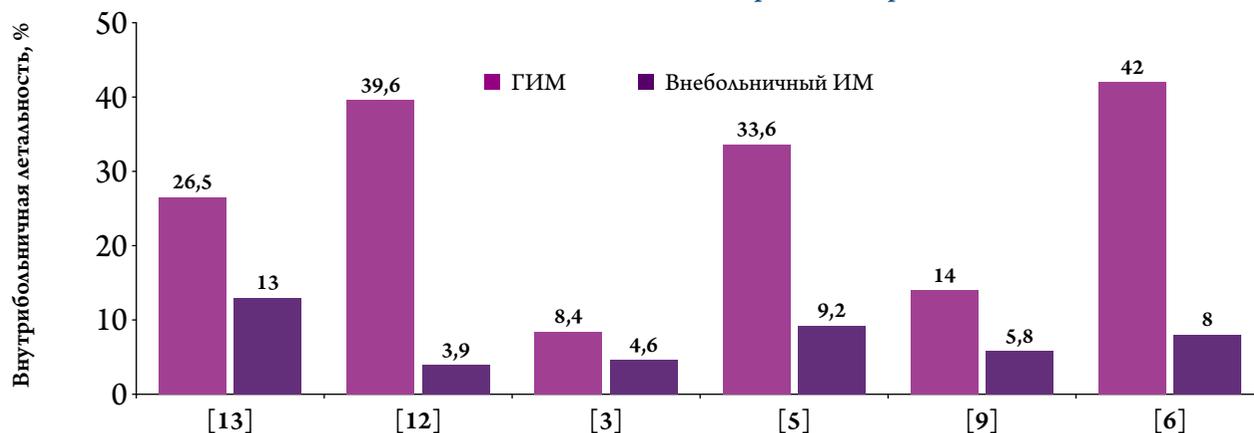
All cases of acute myocardial infarction (AMI) can be divided into outpatient-onset AMI and in-hospital-onset AMI depending on the place and circumstances of their development. In this review we consider the problem of in-hospital AMI. Special attention is paid to specific features of its clinical manifestations and the scale of the clinical problem. Possible causes of difficulties in the diagnosis and treatment of this condition are presented in comparison with those in patients with outpatient-onset AMI.

Information about the corresponding author: Lykov Yu. V. – graduate student. E-mail: yurlikov@mail.ru

Согласно Универсальному определению, термином «инфаркт миокарда» (ИМ) обозначают повреждение сердечной мышцы вследствие доказанной ишемии миокарда [1]. В настоящее время существует множество подходов к классификации данной нозологии: универсальная, первичный/повторный ИМ, ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST), ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST) и др. [1]. Тем не менее очевидна практическая и статистическая необходимость в разделении всех случаев ИМ в зависимости от места и обстоятельств их развития. Так, случаи острого ИМ, развившегося вне стационара, относят к группе внебольничных. Соответственно ИМ, развившийся у пациентов, находящихся на стационарном лечении, обозначается как внутрибольничный или госпитальный [2–9]. В Российской Федерации данной классификации не уделяется должного внимания, а последние публикации, посвященные госпитальному ИМ (ГИМ), относятся к 2007 г. [10, 11]. Отчасти это связано с тем,

что ни в РФ, ни в других странах не разработаны единые критерии данного типа ИМ (за исключением периоперационного ИМ – ПОИМ), и его не принято выделять в отдельную категорию, как клиническую, так и статистическую. Между тем распространенность ГИМ составляет от 1 до 20% среди всех случаев ИМ, что зависит от источника данных и от используемых авторами диагностических критериев [9]. При этом нет понимания, каких пациентов следует относить к группе риска развития ГИМ, каким образом вести статистический учет данного типа ИМ, какое место в структуре диагноза должен занимать ГИМ, при котором внутрибольничная летальность в 3–10 раз выше, чем при внебольничном ИМ (рис. 1). Тем более что не разработаны методы краткосрочной профилактики ИМ у госпитализированных пациентов, в противоположность, например, разработанным и активно используемым методам профилактики внутрибольничных тромбоэмболических осложнений [12, 13].

Рисунок 1. Внутрибольничная летальность при госпитальном ИМ в сравнении с тем же показателем для внебольничного ИМ по данным исследований разных авторов



ИМ – инфаркт миокарда; ГИМ – госпитальный ИМ.

Определение ГИМ

Масштабы клинической проблемы

Первое исследование, направленное на изучение внутрибольничного ИМ, было выполнено в 1978 г. R.W. Zmyslinski и соавт. [14]. Выявленная летальность в данной группе пациентов в то время достигала 66% по сравнению с таковой в группе с внебольничным ИМ (22%). Было показано, что ГИМ проявляется атипичной симптоматикой, пациенты получают больше баллов по шкале Killip, а период от начала первых симптомов до оказания специализированной помощи значительно увеличен [14]. Несмотря на то что о данной проблеме было заявлено 40 лет назад, единого определения, полноценно характеризующего термин ГИМ, до сих пор не существует. X. Dai и соавт. под ГИМ понимают ИМ, развившийся у пациентов, госпитализированных по показаниям, не связанным с ишемической болезнью сердца (ИБС), или как ИМ, возникший у любого госпитализированного пациента [8]. Такая неопределенность в терминологии связана с тем, что первые исследования, посвященные данной проблеме – R.W. Zmyslinski и соавт. (1981 г.) [14], A. L'Abbate и соавт. (1986 г.) [15] – включали всех госпитализированных пациентов. Позднее R. Zahn и соавт. (2000 г.) [16] включали пациентов со стабильной (14,8%) и нестабильной стенокардией (52,3%), внутренними болезнями (14,8%), хирургическими (8%) и другими (4,5%) заболеваниями. R. F. Garberich и соавт. (2014 г.) [3] в проведенном исследовании не приводят свою трактовку ГИМ, но включают пациентов, поступивших с острым коронарным синдромом (ОКС) и для проведения планового чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). В дальнейшем в крупных исследованиях С. Maupard и соавт. (2006 г.) [7], P. Kaul и соавт. (2014 г.) [5], P. Erne и соавт. (2015 г.) [2] пациенты, поступившие с жалобами на загрудинную боль и ОКС, исключались из исследований. Однако простое разделение случаев ИМ

в зависимости от их места возникновения не может полностью отражать сути ГИМ, ведь всем пациентам, госпитализированным в кардиологическое и кардиохирургическое отделения, проводятся мониторинг кардиоспецифических ферментов и контроль электрокардиограммы (ЭКГ), что способствует раннему выявлению ИМ.

Строгих временных критериев от момента госпитализации до сформулированного диагноза «инфаркт миокарда», который можно было бы отнести к госпитальному, нет. В исследовании В. В. Овсянникова и соавт. этот срок составил 24 ч, что вполне логично, так как большинство случаев ИМ, не выявленных на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи, как правило, диагностируются в течение первых суток пребывания пациента в стационаре и, соответственно, не должны относиться к госпитальным [10, 11]. Впрочем, использование современных лабораторных маркеров некроза миокарда (например, высокочувствительный тропонин), вероятно, позволило бы сократить это время.

Согласно данным X. Dai и соавт., частота ГИМ с подъемом сегмента ST (ГИМпST) составляет 3,4 на 10 тыс. взрослых пациентов, выписанных из университетской больницы в период с 2007 по 2011 г. [17], а в исследовании P. Kaul и соавт. – 2,7 на 10 тыс. выбывших из стационара (в период с 2008 по 2011 г.) [5]. По данным American Heart Association, в 2013 г. в больницы США поступили 36 млн пациентов, что соответствует примерно от 10 тыс. до 12,5 тыс. случаев ГИМпST ежегодно. Эти показатели заболеваемости в 40–50 раз превышают таковые для ИМ в общей популяции [18].

Проспективное исследование MITRA (2000 г.) включало 5888 пациентов с диагнозом ИМпST, при этом в 403 (6,8%) случаях был констатирован ГИМ, а госпитальная летальность в данной группе была в 2 раза выше, чем у пациентов с внебольничным ИМ (27,3 и 13,9% соответственно). Следует указать, что 70% пациентов, включенных

Таблица 1. Сравнительная характеристика госпитального и внебольничного ИМ

Показатель	Публикация							
	Zmyslinski RW. и соавт. (1981) [14]		Zahn R. и соавт. (2000) [16]		Maunard C. и соавт. (2006) [7]		Erne P. и соавт. (2015) [2]	
Автор								
Тип ИМ	госпитальный	внебольничный	госпитальный	внебольничный	госпитальный	внебольничный	госпитальный	внебольничный
Число пациентов	50 (11%)	460 (91%)	403 (7%)	5 485 (93%)	792 (12,6%)	6 262 (87,4%)	356 (1%)	35 038 (99%)
Возраст, годы	67	63	70	66	74	69	74	66
Женщины, %	42	30	44	33	1,5	1,7	35	27
Внутрибольничная смертность, %	66	22	27,3	13,9	27,3	8,6	14,3	5,5
Распространенность ИМ с подъемом ST, %	Нет данных		100	100	9,5	19,3	35,5	55,5
ЧКВ, %	Нет данных		12,4	10,2	Нет данных		56,6	81,1

ИМ – инфаркт миокарда; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

в исследование, поступали с диагнозом, связанным с ИБС (стабильная и нестабильная стенокардия, ИМ в течение или после коронарографии – КГ и/или ЧКВ), и возникший у них ГИМ не совсем соответствовал своему определению. В данном исследовании было показано, что ГИМ чаще возникает у женщин, чем у мужчин, и в большей степени распространен среди больных артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД), хронической болезнью почек (ХБП) и у пациентов с противопоказаниями к тромболитической терапии [16]. С. Maunard и соавт. констатировали ГИМ у 792 (11,2%) из 6 262 пациентов с ИМ (табл. 1). При этом в 9,5% случаев выявлен ИМпST, в 90,5% случаев – ИМбпST [7]. В исследовании, проводимом Р. Erne и соавт. в Швейцарии с 2002 по 2014 г. (35 394 наблюдения), ГИМ развился у 356 (1%) пациентов. Было установлено, что пациенты, у которых был выявлен ГИМ, по сравнению с пациентами с внебольничным ИМ были старше, преимущественно женского пола, с сочетанной патологией, реже подвергались ЧКВ, с большей летальностью [2].

Клиническая характеристика ГИМ

Общая характеристика ГИМ основана на данных нескольких крупных исследований [2, 5, 6, 10]. Несмотря на различия в исследованиях, касающихся включения пациентов с ИБС, клинические характеристики пациентов с ГИМ у разных авторов довольно похожи. В. В. Овсянников и соавт. показали, что «типичный» пациент с ГИМ – пожилой мужчина (около 70 лет) с длительно существующей ИБС (в среднем около 15 лет), хронической сердечной недостаточностью (ХСН), АГ и атеросклеротическим поражением 2 коронарных артерий (КА) и более, почти в половине случаев имевший в анамнезе один ИМ и более [10, 11]. Зарубежные авторы чаще диагностируют ГИМ у женщин пожилого и старческого возраста, с отягощенным соматическим анамнезом (ХСН, хроническая болезнь почек, атеросклероз артерий нижних конечностей, осложненный СД, хроническая обструктивная болезнь легких,

хроническая цереброваскулярная патология, особенно с грубой когнитивной дисфункцией, рак с метастазированием и прием обезболивающих препаратов) по сравнению с группой пациентов с внебольничным ИМ. Именно этими особенностями можно объяснить атипичное течение ГИМ [3, 5, 7, 9, 11, 14, 17], а также запоздалую диагностику. Так, Х. Dai и соавт. показали, что у 67% больных с диагностированным впоследствии ГИМ показаниями к внеплановой регистрации ЭКГ были изменения в клиническом статусе (нарастание дыхательной недостаточности, изменения ритма и амплитуд зубцов на кардиомониторах, изменения психического статуса), повышение уровня кардиоспецифичных биомаркеров и лишь у 1/3 пациентов – типичные симптомы ишемии миокарда, причем временной интервал от изменения клинического статуса до снятия ЭКГ варьировал от нескольких минут до 48 ч [17]. Атипичная клиническая картина интерпретируется врачами не как ишемия миокарда, а как прогрессирование основного заболевания, т. е. зачастую требующее совершенно иных действий, нежели диагностика ишемии и некроза миокарда. Назначение пациентам лекарственных препаратов, таких как анальгетики, седативные средства, противорвотные, способствует маскированию симптомов ИМ. Это приводит к тому, что врачи часто не видят необходимости назначить электрокардиографию в качестве самого простого и главного диагностического метода [14].

Помимо отягощенного коморбидного фона определенные риски могут возникнуть в случае, если у госпитализированных пациентов временно прерывается антиагрегантная или антикоагулянтная терапия, например, при кровотечениях или в случае операции. Прерывание антиагрегантной и антикоагулянтной терапии у пациентов с ИБС или со стентированными КА может предрасполагать к тромбозу стента и/или окклюзии КА. Кроме того, различные медицинские вмешательства, включая хирургические, провоцируют протромботические состояния и усиливают агрегацию тромбоцитов. Гемодинамические

проблемы, а также эмоциональный и/или физический стресс у пациентов с исходно стабильной ИБС предрасполагают к развитию ОКС, включая ИМпСТ [9]. Следует отметить, что любое оперативное пособие является независимым фактором риска развития ГИМ [5].

Периоперационный ИМ

Чаще всего ГИМ встречается у пациентов хирургического профиля, в отличие от больных в терапевтических отделениях [2, 9, 17, 19]. В исследовании AMIS Plus [2] показано, что среди всех больных с ГИМ 49,2% составляют пациенты, подвергавшиеся той или иной операции, остальные 34% случаев выявлены у пациентов терапевтического профиля, а у 16,9% пациентов ИМ развился во время проведения диагностических процедур, таких как стресс-тест [20] и КГ [21], хотя в некоторых исследованиях преобладание хирургического профиля в статистике ГИМ не так очевидно и составляет менее 1% [9].

ГИМ, развившийся у пациентов хирургического (но не кардиохирургического) профиля, выделен в Универсальном определении ИМ в отдельную категорию – ПОИМ [1]. Общепринятым считается определение, согласно которому ПОИМ – это ИМ, развившийся во время или в течение нескольких (2–5) дней после внесердечного хирургического вмешательства [1, 22]. Согласно Универсальному определению ИМ, диагноз ПОИМ устанавливается на основании тех же критериев, что и ИМ I, II и III типов. Такой подход подразумевает выполнение двух условий: выявление повреждения миокарда путем обнаружения повышенного уровня тропонина (выше 99-го перцентиля верхней границы нормы) и наличие доказательств ишемической этиологии такого повреждения в пери- и послеоперационный периоды. К последнему можно отнести наличие клинической картины ишемии миокарда, изменения на ЭКГ, повторные

эпизоды гипоксии, гипотензии, тахикардии, данные визуализирующих методик, а также результаты КГ и аутопсии. Базовое определение уровня тропонинов до оперативного вмешательства позволяет выявить пациентов с хронически повышенными значениями, а также пациентов с высоким риском развития периоперационных осложнений. Знание предоперационных значений тропонинов помогает определить характер повышения последних после операции (острое или хроническое) и, соответственно, дифференцировать этиологию повреждения миокарда [23, 24]. Большое диагностическое значение имеет выявление картины динамики тропонинов [1].

Частота развития ПОИМ зависит от вида хирургических вмешательств и их тяжести. Среди пациентов, подвергшихся операциям высокого риска (табл. 2), выявляется наибольшая частота случаев ИМ, что позволило отнести этот вид хирургии к независимому фактору риска [25].

Например, среди больных с лапароскопической резекцией сигмовидной кишки по поводу дивертикулярной болезни только у 1,14% развился ИМ в периоперационном периоде [26], в то время как после колоректальных операций – у 11,2%, онкологических и сосудистых операций – у 25% [25], а при хирургических операциях на голове и шее – у 0,3% [27]. Число кардиальных и других осложнений (кардиальная смерть, смерть по другим причинам, ПОИМ, клинически значимые аритмии, острая сердечная недостаточность) в первые 30 дней после сосудистой операции в 4 раза больше, чем при других видах оперативных вмешательств [28]. У пациентов травматологического профиля ПОИМ как разновидность ГИМ также сопровождается высокой внутрибольничной смертностью (12–40%) [29–31], а 30-дневная смертность в разных исследованиях варьирует от 2 до 36% [25, 31, 32]. Чаще всего периоперационные осложнения в виде ИМ возникают у пациентов с трансплантацией коленного и тазобе-

Таблица 2. Оценка хирургического риска в зависимости от вида хирургического вмешательства*

Низкий риск (<1%)	Средний риск (1–5%)	Высокий риск (>5%)
<ul style="list-style-type: none"> • Амбулаторная хирургия • Операции на <ul style="list-style-type: none"> – молочной железе – щитовидной железе – глазах • Стоматология • Вмешательства на бессимптомных каротидных стенозах (открытое или чрескожное) • Малые гинекологические операции • Малые ортопедические операции (менискэктомия) • Малые урологические операции (трансуретральная резекция предстательной железы) 	<ul style="list-style-type: none"> • Полостные операции (спленэктомия, холецистэктомия и др.) • Ангиопластика периферических артерий • Хирургия головы и шеи • Большие неврологические и ортопедические операции • Большие урологические и гинекологические операции • Трансплантация почек • Небольшие торакальные операции 	<ul style="list-style-type: none"> • Хирургия аорты • Операции на артериях нижних конечностей, тромбэмболэктомия, ампутация ноги • Хирургия поджелудочной железы • Резекция печени, хирургия желчных протоков • Онкохирургия • Пневмонэктомия • Трансплантация печени и легких • Операции по восстановлению целостности кишечника при его перфорации

* – Оценка хирургического риска смерти от сердечно-сосудистых осложнений и инфаркта миокарда в 30-дневный период после операции на основании только вида хирургического вмешательства, без учета сопутствующих заболеваний пациента. Адаптировано из [25].

дренного суставов (0,18 и 0,25% случаев соответственно) [33], хирургическим лечением переломов бедренной кости – от 0,1 до 8,2% [34–36]. Вид используемой анестезии (региональная или общая) в большой ортопедии не влияет на частоту возникновения периоперационных осложнений и на показатель 30-дневной смертности [37].

У 75–80% пациентов ПОИМ развивается в первые 2–3 сут [25, 38, 39]. Клиническая картина ПОИМ в целом отражает особенности госпитального ИМ (бессимптомное течение и неспецифические проявления). Причины этого непонятны, но логично предположить, что могут быть связаны с анестезией и послеоперационным обезболиванием [25, 40]. Симптомы ишемии миокарда встречаются только в 9–20% случаев ПОИМ [40]. Показано, что бессимптомный ПОИМ имеет худший, чем симптоматический, прогноз 30-дневной смерти [1]. Механизм развития ГИМ в целом и особенно у пациентов терапевтических отделений до конца не изучен и неизвестно, различается ли он у пациентов терапевтического профиля и у пациентов, перенесших оперативное вмешательство, так как специальных исследований, посвященных данной проблеме, не проводилось. В основе патогенеза ПОИМ может лежать как атеротромбоз (ИМ I типа), так и дисбаланс доставки и потребления кислорода миокардом (ИМ II типа) [25]. Считается, что преобладают случаи ПОИМ с ИМ II типа в их основе [41, 42], хотя есть исследования, в которых ИМ I типа лежит в основе патогенеза 50–60% всех случаев ПОИМ [43, 44]. Наконец, повреждение миокарда, приводящее к повышению уровня тропонина в крови, может также возникать из-за патологий, отличных от ишемии миокарда, таких как эмболия легочных артерий и тяжелый сепсис [45]. В этих случаях повреждение миокарда может выступать в качестве ИМ II типа, вызванного гемодинамическими изменениями (периферическая вазодилатация, тахикардия), но также может быть обусловлено прямым или опосредованным цитокиновым повреждением кардиомиоцитов [46, 47].

Для оценки риска периоперационных осложнений используются специально разработанные шкалы. Наиболее часто используемой, хотя и несовершенной, оценкой риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) является Пересмотренная оценка сердечного риска или шкала Lee [48]. Оценить соматический статус пациента до оперативного вмешательства позволяет шкала ASA, в которой на основании состояния здоровья пациента относят к одному из 5 классов, прибавляя букву «Е» в случае необходимости выполнения экстренной операции [49]. Эти и некоторые другие методики стратификации риска развития ССО у пациентов с предстоящей внесердечной операцией, а также подходы к ведению таких пациентов представлены в последних европейских рекомендациях «Руководство

по внесердечной хирургии: оценка и управление риском развития ССО» [50]. Похожее американское руководство «Рекомендации по оценке и управлению риском развития кардиальных осложнений при внесердечной хирургии» [51] предлагает для этих целей использовать специальный калькулятор риска развития ССО [52].

Появление высокочувствительных методов определения концентрации тропонинов (I и T) нашло отражение в прогнозировании основных кардиальных осложнений после внекардиальных операций. Так, предоперационная концентрация в сыворотке крови высокочувствительного тропонина I обеспечивает высокую прогностическую точность в отношении главных кардиальных осложнений при сосудистой хирургии, выступая независимым предиктором этих осложнений. Среди пациентов, перенесших внесосудистые операции, как предоперационная концентрация высокочувствительного тропонина I, так и концентрация высокочувствительного тропонина T служат независимыми предикторами ССО, хотя, как отмечают сами авторы, требуются дополнительные исследования для подтверждения этих данных [43]. Послеоперационное измерение уровня тропонинов рекомендуется у всех пациентов из группы высокого риска [1].

Таким образом, большое количество инструментов для оценки риска развития периоперационных осложнений сочетается с наличием конкретных стратегий по его снижению. К сожалению, для пациентов терапевтического профиля с ГИМ подобные подходы и методики не разработаны. Неизвестно, едины ли механизмы патогенеза ГИМ у пациентов терапевтического и хирургического профилей? Возможно ли применять имеющиеся способы стратификации риска ПОИМ, взяв их за образец, к пациентам терапевтических отделений, или необходимо разрабатывать новые?

Диагностика и лечение ГИМ

По аналогии с внебольничным ИМ выявление, диагностика и оказание помощи при ГИМ условно включают несколько этапов. Первый этап включает время от начала симптоматики ИМ до снятия и расшифровки ЭКГ. Для внебольничной коронарной катастрофы существует строгий временной регламент: от момента контакта с врачом до снятия ЭКГ – 10 мин [3]. По данным X. Dai и соавт., медиана составляет 41 мин для пациента в стационаре [17]. Более того, особенность диагностического поиска при ГИМ заключается в том, что поводом для снятия ЭКГ может быть выявление повышенного уровня кардиоспецифичных ферментов. Так, электрокардиография как метод диагностики назначалась врачами после получения положительных анализов кардиоспецифичных биомаркеров почти в 20% случаев ГИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ [7, 17], а первые полученные у пациентов результаты оценки уровня тропонинов

могут отражать его повышение, что косвенным образом указывает на задержку в диагностике [7].

Второй этап включает время от постановки диагноза ИМ до проведения мероприятий по восстановлению кровотока в инфарктсвязанных КА. Для ГИМ – это время от диагностики ИМ по ЭКГ до успешной реперфузии. В англоязычной литературе оно обозначается как ECG-to-balloon time (E2B) по аналогии с door-to-balloon time (D2B) для внебольничного ИМ [53, 54]. Как показывают наблюдения ряда авторов [3, 9, 17], на практике E2B для ГИМ значительно превышает эквивалентное D2B. Вероятно, одной из причин задержки на данном этапе оказания помощи является отсутствие стандартных протоколов ведения таких пациентов. Отсутствие плана действий для лечащего врача подразумевает индивидуальный подход к каждому больному, что включает оценку тяжести его состояния, показаний и противопоказаний к реваскуляризации, вызов на консультацию смежных профильных специалистов и совместное принятие решения о возможности и необходимости ЧКВ. При этом данный метод лечения у пациентов с ГИМ применялся гораздо реже, чем у пациентов с внебольничным ИМ [2, 5]. Это может быть связано с тем, что по сравнению с пациентами с внебольничным ИМ у пациентов с ГИМ встречаются высокий риск развития кровотечений, острых неврологических симптомов, клинически значимых сопутствующих заболеваний, а также предпочтение семьи или пациента в отношении менее агрессивной тактики [17]. Задержка в выполнении электрокардиографии и интерпретации ЭКГ также может способствовать снижению числа реваскуляризаций. Тем не менее многие авторы указывают, что своевременно проведенное ЧКВ приводит к снижению летальности среди пациентов с ГИМ в отличие от пациентов, которым подобное вмешательство не выполнялось или было проведено несвоевременно [3, 5, 17]. Одновременно с этим R. F. Garberich и соавт. [3]

в своем исследовании показали, что внедрение в клиническую практику при ГИМ стандартных протоколов по ведению пациентов с внебольничным ИМ ассоциировалось с сокращением среднего времени от постановки диагноза до реперфузии с 85 до 67 мин, что привело к снижению внутрибольничной смертности с 15,4 до 5,3%. По данным этих же авторов, пациенты кардиологических отделений, у которых развивается ГИМ, имеют более короткий E2B по сравнению с пациентами других отделений.

Время от момента доставки пациента в операционную до начала операции по восстановлению кровотока принципиально не различается между пациентами с внебольничным ИМ и ГИМ [5, 6, 17].

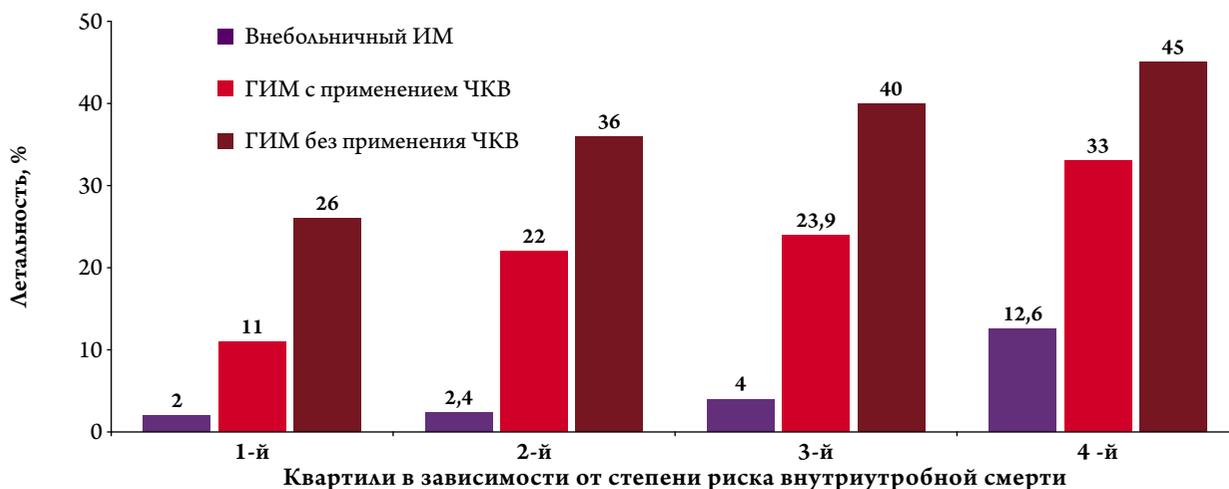
В других исследованиях пациенты с ГИМ были разделены на квартили в зависимости от степени риска внутрибольничной смерти [5]. Показано, что пациентам с высоким риском внутрибольничной смерти с меньшей вероятностью выполнялись КГ и ЧКВ во время лечения, чем пациентам с низким риском. Важно также, что пациенты, которым выполнялось ЧКВ, имели более высокую выживаемость во всех квартилях, на основании чего можно предположить, что ЧКВ ассоциируется с лучшими клиническими исходами у всех пациентов с ГИМ (рис. 2).

Медикаментозное лечение пациентов с ГИМ в целом не отличается от тактики лечения пациентов с внебольничным ИМ, хотя в данной группе реже, чем у пациентов с внебольничным ИМ, назначались ацетилсалициловая кислота, блокаторы рецепторов P₂Y₁₂, гепарин, β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II (табл. 3).

Прогностическое значение ГИМ

Прогноз в полном объеме для пациентов, перенесших ГИМ, не изучен. Наиболее часто используемые показатели смертности: внутрибольничная, 30-дневная и годовичная.

Рисунок 2. Влияние ЧКВ на уровень летальности у пациентов с ГИМ в сравнении с внебольничным ИМ



ГИМ – госпитальный инфаркт миокарда; ИМ – инфаркт миокарда; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 3. Лечение пациентов с ИМ в зависимости от места его возникновения

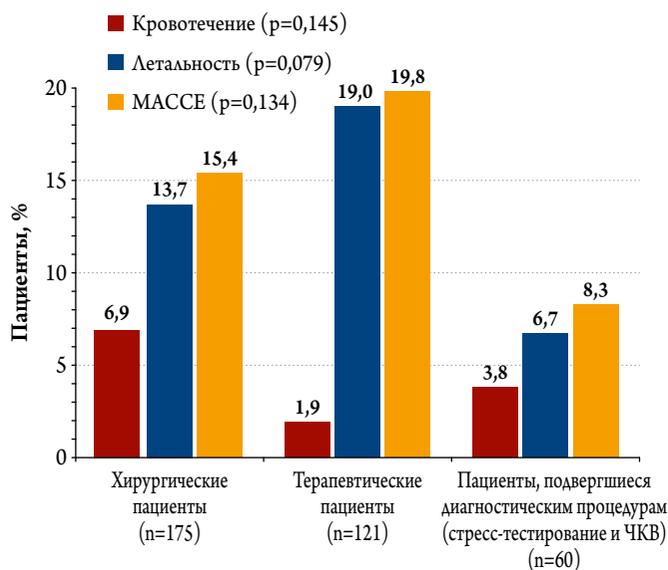
Показатель	Внебольничный ИМ	ГИМ	p	ОШ, скорректированное по полу и возрасту (95% ДИ)
Абс. число пациентов	35038	356	–	–
АСК	33 282 (95,4)	309 (87,3)	0,001	0,43 (от 0,37 до 0,59)
Блокаторы рецепторов P ₂ Y ₁₂	28 124 (80,7)	201 (57,6)	0,001	0,42 (от 0,34 до 0,52)
Гепарин	30 149 (86,7)	287 (81,5)	0,006	0,77 (от 0,59 до 1,00)
β-Адреноблокаторы	21 367 (63,1)	178 (51,3)	0,001	0,66 (от 0,53 до 0,81)
Ингибиторы АПФ/БРА	18 044 (53,2)	153 (43,7)	0,001	0,68 (от 0,55 до 0,84)
Статины	25 659 (75,6)	198 (56,7)	0,001	0,51 (от 0,41 до 0,63)
ЧКВ (любое)	27,565 (81,1)	193 (56,6)	0,001	0,45 (от 0,36 до 0,57)
Время до ЧКВ, мин (медиана и интерквартильный размах)	91 (31; 335)	1654 (207; 5620)	0,001	–

Данные представлены в виде абс. числа больных (%), если не указано другое. ИМ – инфаркт миокарда; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; блокаторы P₂Y₁₂ – клопидогрел, прасугрел, тикагрелор; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Нет данных по 5-летней и 10-летней смертности. Общая смертность при ГИМ выше, чем при внебольничном ИМ (14,3% против 5,5%; p<0,001) [2]. ГИМ сопровождается намного более высоким риском 30-дневной смерти [3]. В отношении с годичной смертностью сохраняется та же тенденция: 9,9% против 3,6%; при этом данный показатель значительно выше у пациентов с ГИМ терапевтического профиля, чем у пациентов с ГИМ хирургического профиля (25 и 7,5% соответственно; p=0,049) [2]. Шансы на выздоровление, вероятно, также хуже, учитывая более высокую частоту осложнений у пациентов с ГИМ за время пребывания в стационаре. Кардиогенный шок осложнял течение ИМ у пациентов с ГИМ в 9% слу-

чаев, а у пациентов с внебольничным ИМ – только в 3,8%, кровотечение – в 4,8 и 2,6% случаев соответственно [2]. По данным оценки частоты развития осложнений у пациентов с ГИМ в зависимости от профиля госпитализации, на первом месте находятся пациенты с терапевтической патологией, у которых показатели летальности, смертности от инсульта и реинфаркта, а также наличие кровотечений в послеинфарктном периоде превышают таковые у хирургических пациентов и у пациентов, подвергшихся стресс-тестированию и ЧКВ (рис. 3).

Рисунок 3. Частота осложнений в постинфарктном периоде у пациентов с ГИМ в зависимости от причины госпитализации



МАССЕ – смертность от главных сердечно-сосудистых осложнений (повторный инфаркт миокарда, инсульт); ГИМ – госпитальный инфаркт миокарда.

Заключение

Существенная задержка в диагностике и лечении пациентов с госпитальным инфарктом миокарда, а также отказ от чрескожного коронарного вмешательства отрицательно влияют на результаты лечения и прогноз заболевания. При сравнении мероприятий, которые лежат в основе оказания медицинской помощи пациентам с госпитальным инфарктом миокарда и пациентам с внебольничным инфарктом миокарда, выявляются значительные различия на многих этапах оказания помощи. Существует, по крайней мере, несколько источников задержки в оказании помощи:

- при назначении электрокардиографии и интерпретации электрокардиограммы;
- в определении тактики и выполнении реваскуляризации.

В нашей стране врачи не располагают готовыми клиническими рекомендациями по раннему выявлению и ведению пациентов с госпитальным инфарктом миокарда. Отчасти это связано с тем, что данный вид инфаркта миокарда не выделен в отдельную статистическую рубрику диагноза «инфаркт миокарда». Изучение патогенеза, факторов риска, распространенности и летальности при госпитальном инфаркте миокарда, разработка критериев, по которым врач сможет отнести пациента в группу высокого риска по развитию госпитального инфаркта

миокарда, создание программ по мониторингу пациентов группы высокого риска, а также повышение осведомленности и настороженности врачей в отношении госпитального инфаркта миокарда – все эти мероприятия позволяют

снизить летальность от госпитального инфаркта миокарда. В перспективе необходимо создать единую систему статистического учета, в которую будут заноситься все случаи выявленного госпитального инфаркта миокарда.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*. 2019;40(3):237–69. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462
2. Erne P, Bertel O, Urban P, Pedrazzini G, Lüscher TF, Radovanovic D. Inpatient versus outpatient onsets of acute myocardial infarction. *European Journal of Internal Medicine*. 2015;26(6):414–9. DOI: 10.1016/j.ejim.2015.05.011
3. Garberich RF, Traverse JH, Claussen MT, Rodriguez G, Poulouse AK, Chavez IJ et al. ST-Elevation Myocardial Infarction Diagnosed After Hospital Admission. *Circulation*. 2014;129(11):1225–32. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005568
4. Dai X, Kaul P, Stouffer GA. Letter by Dai et al Regarding Article, “ST-Elevation Myocardial Infarction Diagnosed After Hospital Admission.” *Circulation*. 2015;131(1):e6. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009457
5. Kaul P, Federspiel JJ, Dai X, Stearns SC, Smith SC, Yeung M et al. Association of Inpatient vs Outpatient Onset of ST-Elevation Myocardial Infarction With Treatment and Clinical Outcomes. *JAMA*. 2014;312(19):1999–2007. DOI: 10.1001/jama.2014.15236
6. Dai X, Garberich RF, Jaski BE, Smith SC, Henry TD. In-Hospital ST Elevation Myocardial Infarction. Clinical characteristics, management challenges, and outcome. *Interventional Cardiology Clinics*. 2016;5(4):471–80. DOI: 10.1016/j.iccl.2016.06.005
7. Maynard C, Lowy E, Rumsfeld J, Sales AE, Sun H, Kopjar B et al. The Prevalence and Outcomes of In-Hospital Acute Myocardial Infarction in the Department of Veterans Affairs Health System. *Archives of Internal Medicine*. 2006;166(13):1410–6. DOI: 10.1001/archinte.166.13.1410
8. Dai X, Kaul P, Smith SC, Stouffer GA. Predictors, treatment and outcomes of STEMI occurring in hospitalized patients. *Nature Reviews Cardiology*. 2016;13(3):148–54. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.165
9. Richmond T, Holoshitz N, Haryani A, Purim-Shem-Tov Y, Sharma G, Schaer GL. Adverse Outcomes in Hospitalized Patients Who Develop ST-elevation Myocardial Infarction. *Critical Pathways in Cardiology*. 2014;13(2):62–5. DOI: 10.1097/HPC.000000000000009
10. Ovsyannikov V.V., Ipatov P.V., Chernov S.A. Features of the clinical picture of in-hospital myocardial infarction. *Military medical journal*. 2006;327(7):75. [Russian: Овсянников В.В., Ипатов П.В., Чернов С.А. Особенности клинической картины инфаркта миокарда, развившегося в стационаре. *Военно-медицинский журнал*. 2006;327(7):75]
11. Ovsyannikov V.V., Ipatov P.V., Ardashev V.N., Chernov S.A. The clinical picture and outcomes of myocardial infarction, developed in a multidisciplinary hospital. *Clinical medicine*. 2007;85(11):62–7. [Russian: Овсянников В.В., Ипатов П.В., Ардашев В.Н., Чернов С.А. Клиническая картина и исходы инфаркта миокарда, развившегося в многопрофильном стационаре. *Клиническая медицина*. 2007;85(11):62–7]
12. Caprini JA, Arcelus JI, Hasty JH, Tamhane AC, Fabrega F. Clinical assessment of venous thromboembolic risk in surgical patients. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 1991;17(Suppl 3):304–12. PMID: 1754886
13. Caprini JA, Arcelus JI, Reyna JJ. Effective risk stratification of surgical and nonsurgical patients for venous thromboembolic disease. *Seminars in Hematology*. 2001;38(2 Suppl 5):12–9. PMID: 11449339
14. Zmyslinski RW, Lackland DT, Keil JE, Higgins JE. Increased fatality and difficult diagnosis of in-hospital acute myocardial infarction: comparison to lower mortality and more easily recognized pre-hospital infarction. *American Heart Journal*. 1981;101(5):586–92. PMID: 7223598
15. L’Abbate A, Carpeggiani C, Testa R, Michelassi C, Biagini A, Severi S. In-hospital myocardial infarction. Pre-infarction features and their correlation with short-term prognosis. *European Heart Journal*. 1986;7(Suppl A):53–61. PMID: 3720776
16. Zahn R, Schiele R, Seidl K, Kapp T, Glunz HG, Jagodzinski E et al. Acute myocardial infarction occurring in versus out of the hospital: patient characteristics and clinical outcome. Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction (MITRA) Study Group. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35(7):1820–6. PMID: 10841230
17. Dai X, Bumgarner J, Spangler A, Meredith D, Smith SC, Stouffer GA. Acute ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients Hospitalized for Noncardiac Conditions. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(2):e000004. DOI: 10.1161/JAHA.113.000004
18. GoAS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ et al. Heart Disease and Stroke Statistics--2014 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(3):e28–292. DOI: 10.1161/01.cir.0000441139.02102.80
19. McNamara RL, Wang Y, Herrin J, Curtis JP, Bradley EH, Magid DJ et al. Effect of Door-to-Balloon Time on Mortality in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(11):2180–6. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.12.072
20. Hamilton B, Shofer FS, Walsh KM, Decker CS, Calderone M, Le JA et al. Stress testing in young low-risk patients with potential acute coronary syndromes. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2012;30(5):639–42. DOI: 10.1016/j.ajem.2011.02.036
21. Veselka J, Hájek P, Malý M, Zemánek D, Adlová R, Tomašov P et al. Predictors of coronary intervention-related myocardial infarction in stable angina patients pre-treated with statins. *Archives of Medical Science*. 2011;7(1):67–72. DOI: 10.5114/aoms.2011.20606
22. Devereaux PJ. Characteristics and Short-Term Prognosis of Perioperative Acute Myocardial Infarction in Patients Undergoing Noncardiac Surgery: A Cohort Study. *Annals of Internal Medicine*. 2011;154(8):523–8. DOI: 10.7326/0003-4819-154-8-201104190-00003
23. Nagele P, Brown F, Gage BF, Gibson DW, Miller JP, Jaffe AS et al. High-sensitivity cardiac troponin T in prediction and diagnosis of myocardial infarction and long-term mortality after noncardiac surgery. *American Heart Journal*. 2013;166(2):325–332.e1. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.04.018
24. Weber M, Luchner A, Manfred S, Mueller C, Liebetrau C, Schlitt A et al. Incremental value of high-sensitive troponin T in addition to the revised cardiac index for peri-operative risk stratification in non-cardiac surgery. *European Heart Journal*. 2013;34(11):853–62. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs445
25. Sunny JC, Kumar D, Kotekar N, Desai N. Incidence and predictors of perioperative myocardial infarction in patients undergoing non-cardiac surgery in a tertiary care hospital. *Indian Heart Journal*. 2018;70(3):335–40. DOI: 10.1016/j.ihj.2017.08.010
26. Kirchhoff P, Matz D, Dincler S, Buchmann P. Predictive Risk Factors for Intra- and Postoperative Complications in 526 Laparoscopic Sigmoid Resections due to Recurrent Diverticulitis: A Multivariate Analysis. *World Journal of Surgery*. 2011;35(3):677–83. DOI: 10.1007/s00268-010-0889-2
27. Lin HW, Bhattacharyya N. Contemporary Assessment of Medical Morbidity and Mortality in Head and Neck Surgery. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2012;146(3):385–9. DOI: 10.1177/0194599811428557

28. Gualandro DM, Puelacher C, LuratiBuse G, Lampart A, Strunz C, Cardozo FA et al. Comparison of high-sensitivity cardiac troponin I and T for the prediction of cardiac complications after non-cardiac surgery. *American Heart Journal*. 2018;203:67–73. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.06.012
29. Mackey WC, Fleisher LA, Haider S, Sheikh S, Cappelleri JC, Lee WC et al. Perioperative myocardial ischemic injury in high-risk vascular surgery patients: Incidence and clinical significance in a prospective clinical trial. *Journal of Vascular Surgery*. 2006;43(3):533–8. DOI: 10.1016/j.jvs.2005.11.013
30. Adams JE, Sicard GA, Allen BT, Bridwell KH, Lenke LG, Davila-Roman VG et al. Diagnosis of Perioperative Myocardial Infarction with Measurement of Cardiac Troponin I. *New England Journal of Medicine*. 1994;330(10):670–4. DOI: 10.1056/NEJM199403103301003
31. Mangano DT. Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology*. 1990;72(1):153–84. PMID: 2404426
32. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2008;371(9627):1839–47. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60601-7
33. Menendez ME, Memtsoudis SG, Opperer M, Boettner F, Gonzalez Della Valle A. A nationwide analysis of risk factors for in-hospital myocardial infarction after total joint arthroplasty. *International Orthopaedics*. 2015;39(4):777–86. DOI: 10.1007/s00264-014-2502-z
34. Seitz DP, Gill SS, Bell CM, Austin PC, Gruneir A, Anderson GM et al. Postoperative Medical Complications Associated with Anesthesia in Older Adults with Dementia. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2014;62(11):2102–9. DOI: 10.1111/jgs.13106
35. Tung Y-C, Hsu Y-H, Chang G-M. The Effect of Anesthetic Type on Outcomes of Hip Fracture Surgery: A Nationwide Population-Based Study. *Medicine*. 2016;95(14):e3296. DOI: 10.1097/MD.00000000000003296
36. Fields AC, Dieterich JD, Buterbaugh K, Moucha CS. Short-term complications in hip fracture surgery using spinal versus general anaesthesia. *Injury*. 2015;46(4):719–23. DOI: 10.1016/j.injury.2015.02.002
37. O'Donnell CM, McLoughlin L, Patterson CC, Clarke M, McCourt KC, McBrien ME et al. Perioperative outcomes in the context of mode of anaesthesia for patients undergoing hip fracture surgery: systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*. 2018;120(1):37–50. DOI: 10.1016/j.bja.2017.09.002
38. Biccard BM, Rodseth RN. The pathophysiology of peri-operative myocardial infarction: Pathophysiology of peri-operative myocardial infarction. *Anaesthesia*. 2010;65(7):733–41. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2010.06338.x
39. Thompson JS. Temporal Patterns of Postoperative Complications. *Archives of Surgery*. 2003;138(6):596–602. DOI: 10.1001/archsurg.138.6.596
40. Devereaux PJ, Chan MT, Alonso-Coello P, Walsh M, Berwanger O, Villar JC et al. Association Between Postoperative Troponin Levels and 30-Day Mortality Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *JAMA*. 2012;307(21):2295–304. DOI: 10.1001/jama.2012.5502
41. Duvall WL, Sealove B, Pungoti C, Katz D, Moreno P, Kim M. Angiographic investigation of the pathophysiology of perioperative myocardial infarction. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2012;80(5):768–76. DOI: 10.1002/ccd.23446
42. Landesberg G, Beattie WS, Mosseri M, Jaffe AS, Alpert JS. Perioperative Myocardial Infarction. *Circulation*. 2009;119(22):2936–44. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828228
43. Gualandro DM, Campos CA, Calderaro D, Yu PC, Marques AC, Pastana AF et al. Coronary plaque rupture in patients with myocardial infarction after noncardiac surgery: Frequent and dangerous. *Atherosclerosis*. 2012;222(1):191–5. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.021
44. Hanson I, Kahn J, Dixon S, Goldstein J. Angiographic and clinical characteristics of type 1 versus type 2 perioperative myocardial infarction: Perioperative Myocardial Infarction. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2013;82(4):622–8. DOI: 10.1002/ccd.24626
45. Wilhelm J, Hettwer S, Schuermann M, Bagger S, Gerhardt F, Mundt S et al. Elevated troponin in septic patients in the emergency department: frequency, causes, and prognostic implications. *Clinical Research in Cardiology*. 2014;103(7):561–7. DOI: 10.1007/s00392-014-0684-4
46. Landesberg G, Jaffe AS, Gilon D, Levin PD, Goodman S, Abu-Baih A et al. Troponin Elevation in Severe Sepsis and Septic Shock: The Role of Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Right Ventricular Dilatation. *Critical Care Medicine*. 2014;42(4):790–800. DOI: 10.1097/CCM.000000000000107
47. Vasile VC, Chai H-S, Abdeldayem D, Afessa B, Jaffe AS. Elevated Cardiac Troponin T Levels in Critically Ill Patients with Sepsis. *The American Journal of Medicine*. 2013;126(12):1114–21. DOI: 10.1016/j.amjmed.2013.06.029
48. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*. 1999;100(10):1043–9. PMID: 10477528
49. Mak PHK, Campbell RCH, Irwin MG, American Society of Anesthesiologists. The ASA Physical Status Classification: inter-observer consistency. *American Society of Anesthesiologists. Anaesthesia and Intensive Care*. 2002;30(5):633–40. DOI: 10.1177/0310057X0203000516
50. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, Hert SD et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *European Heart Journal*. 2014;35(35):2383–431. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu282
51. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B et al. 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the American College of Surgeons, American Society of Anesthesiologists, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Vascular Medicine Endorsed by the Society of Hospital Medicine. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2015;22(1):162–215. DOI: 10.1007/s12350-014-0025-z
52. Gupta PK, Gupta H, Sundaram A, Kaushik M, Fang X, Miller WJ et al. Development and Validation of a Risk Calculator for Prediction of Cardiac Risk After Surgery. *Circulation*. 2011;124(4):381–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015701
53. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time Delay to Treatment and Mortality in Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction: Every Minute of Delay Counts. *Circulation*. 2004;109(10):1223–5. DOI: 10.1161/01.CIR.0000121424.76486.20
54. Todoran TM, Powers ER. Acute ST Elevation Myocardial Infarction in Patients Hospitalized for Non-Cardiac Conditions: The Next Challenge in Reperfusion Time. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(2):e000182. DOI: 10.1161/JAHA.113.000182

Поступила 19.09.18 (Received 19.09.18)

Быкова А. А.^{1,2}, Малиновская Л. К.¹, Чомахидзе П. Ш.^{1,2}, Трушина О. В.¹, Шалтаева Ю. Р.³,
Беляков В. В.³, Головин А. В.³, Першенков В. С.³, Сыркин А. Л.^{1,2}, Бетелин В. Б.², Копылов Ф. Ю.^{1,2}

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

² ФГУ «Федеральный научный центр НИИ системных исследований» РАН, Москва, Россия

³ ФГАОУ ВПО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва, Россия

АНАЛИЗ ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА В ДИАГНОСТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ключевые слова: анализ выдыхаемого воздуха, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая сердечная недостаточность, ацетон, пентан, окись углерода, изопрен, триметиламин.

Ссылка для цитирования: Быкова А. А., Малиновская Л. К., Чомахидзе П. Ш., Трушина О. В., Шалтаева Ю. Р., Беляков В. В., Головин А. В., Першенков В. С., Сыркин А. Л., Бетелин В. Б., Копылов Ф. Ю. Анализ выдыхаемого воздуха в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиология*. 2019;59(7):61–67.

РЕЗЮМЕ

Анализ выдыхаемого воздуха – новый перспективный метод диагностики различных заболеваний. Состав выдыхаемого воздуха различен в норме и при патологии. В обзоре рассматриваются некоторые вещества, содержание которых меняется при сердечно-сосудистых заболеваниях, – это пентан, изопрен, окись углерода и триметиламин. Современное развитие технологий позволяет перенести анализ выдыхаемого воздуха из научно-исследовательских лабораторий в клиническую практику. Таким образом, в арсенале врачей появился новый инструмент для скрининга различных сердечно-сосудистых заболеваний в режиме реального времени.

Bykova A. A.^{1,2}, Malinovskaya L. K.¹, Chomakhidze P. Sh.^{1,2}, Trushina O. V.¹, Shaltaeva Y. R.³,
Belyakov V. V.³, Golovin A. V.³, Pershenkov V. S.³, Syrkin A. L.^{1,2}, Betelin V. B.², Kopylov Ph. Yu.^{1,2}

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

² Scientific Research Institute for System Analysis, Russia, Moscow, Russia

³ National Research Nuclear University MEPHI (Moscow Engineering Physics Institute), Moscow, Russia

EXHALED BREATH ANALYSIS IN DIAGNOSTICS OF CARDIOVASCULAR DISEASES

Keywords: exhaled breath analysis; cardiovascular disease; heart failure; acetone; pentane; carbon monoxide; isoprene; trimethylamine.

For citation: Bykova A. A., Malinovskaya L. K., Chomakhidze P. Sh., Trushina O. V., Shaltaeva Y. R., Belyakov V. V., Golovin A. V., Pershenkov V. S., Syrkin A. L., Betelin V. B., Kopylov Ph. Yu. *Exhaled Breath Analysis in Diagnostics of Cardiovascular Disease. Kardiologia*. 2019;59(7):61–67.

SUMMARY

Exhaled breath analysis is a novel tool for diagnostics of different diseases. Taking into account the secretory function of the lungs, the composition of exhaled breath is different in physiological and pathological conditions. In this review we consider of some substances which content vary in cardiovascular diseases – pentane, isoprene, carbon monoxide and trimethylamine. Modern technologies allow to move the analysis of exhaled breath from research laboratories into clinical practice. Thus, a new tool for real time of screening various cardiovascular diseases has appeared in the arsenal of physicians.

Information about the corresponding author: Bykova Aleksandra A. – PhD, assistant. E-mail: aabykova@yandex.ru

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной инвалидизации и смертности населения в России и мире. Ишемическая болезнь сердца (ИБС), в частности инфаркт миокарда (ИМ), в течение последних 15 лет занимает первое место среди причин смертности по данным ВОЗ (в 2015 г. ИБС стала причи-

ной 8,76 млн смертей) [1]. Своевременная диагностика и лечение ССЗ имеют огромное социальное и экономическое значение.

Одним из перспективных направлений в диагностике различных заболеваний в режиме реального времени является анализ выдыхаемого воздуха.

Выдыхаемый воздух представляет собой комплексную матрицу, содержащую не менее 1% летучих органических соединений (ЛОС). На основании анализа спектра ЛОС в выдохе человека можно составить представление о состоянии метаболизма (выделительная функция легких). Кроме того, показано, что спектр ЛОС в выдыхаемом воздухе изменяется при ряде заболеваний [2].

В Химической реферативной службе (CAS, США) содержится информация о 1764 ЛОС, из них 874 могут быть определены в выдыхаемом воздухе. Около 200 ЛОС можно достаточно надежно определять с помощью современной аналитической техники. Не менее 80 ЛОС связаны с курением, и только для нескольких известны метаболические пути (ацетон, изопрен) [3].

Детекторные системы

Выдыхаемый воздух – сложный аналитический объект, включающий неорганические и органические вещества, содержание которых колеблется в широких пределах. Наиболее эффективными среди физико-химических методов анализа являются хроматографические и электрохимические методы. Концентрация газов в выдыхаемом воздухе измеряется в частицах на миллион (part per million, ppm, 10^{-6}), частицах на миллиард (part per billion, ppb, 10^{-9}) и частицах на триллион (part per trillion, ppt, 10^{-12}).

Большая часть работ, посвященных анализу выдыхаемого воздуха человека, проводилась с использованием газовой хроматографии с масс-спектрометрией. Недостатком этого метода является относительно низкая селективность (10^{-3}). Ограничения применения метода обычно связаны с недостаточной летучестью или стабильностью исследуемого вещества. Кроме того, требуются подготовка пробы и большая длительность полного цикла газохроматографического разделения (несколько минут), что не позволяет использовать такие приборы для онлайн-измерений или мониторинга.

При сочетании газовой хроматографии с масс-спектрометрией высокого разрешения удается добиться высокой чувствительности метода (1 ppb). Тем не менее сохраняются недостатки методики (подготовка пробы и время анализа), к тому же эти устройства дороги, громоздки и сложны в эксплуатации.

При протонной масс-спектрометрии (PTR-MS) используется химическая ионизация исследуемого газа с помощью специального реагента (H_3O^+), который взаимодействует через реакцию переноса протона со всеми веществами, имеющими сродство к протону выше, чем у воды. Достоинствами метода являются отсутствие

процедуры подготовки пробы и быстрота анализа (около 100 мс). Чувствительность метода находится на уровне 100 ppt. Дальнейшим развитием метода стало сочетание протонной масс-спектрометрии с времяпролетным анализатором (PTR-TOF-MS), что позволило дополнительно увеличить чувствительность метода и его разрешающую способность.

В масс-спектрометрии с выделенными ионными потоками (SIFT-MS) также используется химическая ионизация (H_3O^+ , NO^+ , O_2^+). Метод также не требует подготовки пробы, но обладает несколько меньшей чувствительностью, чем протонная масс-спектрометрия [4].

При спектрометрии ионной подвижности используется ионизация выдыхаемого воздуха коронным разрядом. Данный метод позволяет определять следовые количества малолетучих веществ без дорогостоящих расходных материалов при достаточно простой для пользователя методологии и высокой пропускной способности. К недостаткам метода относится необходимость удаления избытка воды из пробы воздуха [2].

В настоящее время на рынке газоаналитической аппаратуры появились приборы, работа которых основана на принципах диодной лазерной спектроскопии поглощения. Пока применение лазерной спектроскопии для анализа выдыхаемого воздуха ограничивается обнаружением легких молекул, таких как CO, CO₂, NO, аммиак, ацетон, метан, этан, а также определением изотопного состава ¹³C/¹²C [5, 6].

Маркеры болезни

В настоящее время анализ выдыхаемого воздуха используется в нескольких коммерческих системах для диагностики и мониторинга различных заболеваний [3]:

- выдыхаемый CO₂ (определение правильности постановки интубационной трубки, уровня метаболизма пациента);
- выдыхаемый CO (диагностический тест на неонатальную желтуху – CO – конечный продукт катаболизма гема через гемоксигеназу-1);
- выдыхаемый водород и метан для диагностики заболеваний желудочно-кишечного тракта;
- выдыхаемый NO для мониторинга противовоспалительской терапии;
- выдыхаемый этанол;
- дыхательный тест для выявления отторжения пересаженного сердца;
- дыхательный тест для выявления *Helicobacter pylori*.

Выделено несколько веществ (с известными биохимическими путями), ассоциированных с ССЗ. Это пентан, изопрен, ацетон, окись углерода и триметиламиноксид (ТМАО).

Пентан

Пентан и другие предельные углеводороды образуются при перекисном окислении ненасыщенных жирных кислот и отражают активность этого процесса. В окружающем нас воздухе пентан не определяется; таким образом, можно считать, что выдыхаемый пентан имеет эндогенное происхождение. Отмечено, что концентрация пентана увеличивается с возрастом, что отражает повышение активности окислительных процессов и истощение антиоксидантной защиты [3].

В настоящее время считается, что повышение концентрации пентана в выдыхаемом воздухе ассоциировано с ишемией, реперфузионным повреждением миокарда и реакцией отторжения трансплантата.

В исследованиях, посвященных острому коронарному синдрому, было показано, что концентрация пентана в выдыхаемом воздухе у пациентов с ИМ достоверно выше, чем у пациентов с болью в грудной клетке без подтвержденного ИМ (4,96 и 1,96 нмоль/л соответственно; $p < 0,0001$) [7].

У больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) выявлено повышение концентрации пентана в выдыхаемом воздухе: в исследовании сравнивали пациентов с декомпенсацией ХСН ($n=25$) и больных с другими ССЗ ($n=13$), выдыхаемый воздух анализировали с помощью масс-спектрометрии с выделенными ионными потоками (SIFT-MS). Выявлено, что концентрация ацетона и пентана в выдыхаемом воздухе у больных с ХСН достоверно выше, чем у пациентов без ХСН (811 против 187 ppb, $p=0,01$ и 40 против 22 ppb, $p=0,03$ соответственно) [8].

При анализе выдыхаемого воздуха у пациентов во время кардиохирургического вмешательства было продемонстрировано, что уровень выдыхаемого пентана повышается непосредственно после стернотомии и положительно коррелирует с отношением креатинфосфокиназа/фракция МВ креатинфосфокиназы, что позволяет использовать выдыхаемый пентан как ранний маркер окислительного стресса [9].

В другом исследовании, в котором наблюдались пациенты после трансплантации сердца, уровень выдыхаемого пентана значительно повышался у больных с реакцией отторжения трансплантата. Концентрация выдыхаемого пентана ниже 2,43 нмоль/л практически исключала это состояние.

В дальнейшем теория о том, что по уровню показателей окислительного стресса можно прогнозировать реакцию отторжения трансплантированного сердца, была подтверждена в крупном исследовании. Данная методика запатентована и используется в США [10].

Изопрен

Изопрен всегда определяется в выдыхаемом воздухе. Данное вещество является представителем класса ненасыщенных углеводородов диенового ряда, мономером

натурального каучука и структурной единицей для множества биологических соединений – терпеноидов. В организме человека он образуется в процессе биосинтеза липидов (мевалонатный путь синтеза холестерина и стероидов).

Скорость эндогенной продукции изопрена колеблется от 0,15 до 0,34 ммоль/ч/кг, в выдыхаемом воздухе здоровых добровольцев изопрен содержится в концентрации около 100 ppb. Показано, что концентрация изопрена в выдыхаемом воздухе зависит от степени физической активности. При анализе выдыхаемого воздуха у пациентов на фоне теста с физической нагрузкой повышение концентрации изопрена начинается через 30 с после начала движения, достигает максимума и в дальнейшем уменьшается от выдоха к выдоху. Считается, что это связано с продукцией и аккумулярованием изопрена в мышечной ткани. Установлено, что полное восстановление содержания изопрена происходит через 2 ч после нагрузки [11].

В связи с тем что изопрен является побочным продуктом биосинтеза холестерина, концентрация изопрена в выдыхаемом воздухе тесно коррелирует с уровнем холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛНП), а также снижается на фоне терапии статинами [12].

При ИМ S. Mendis и соавт. [13] показали, что уровень изопрена статистически значимо повышался у пациентов с ИМ по сравнению с таковым у пациентов со стабильной стенокардией или здоровых добровольцев ($p < 0,01$).

В исследование L. T. McGrath и соавт. [14] были включены 12 пациентов с компенсированной ХСН II–III функционального класса (ФК) и 41 человек без ССЗ; забор проб производился натошак в течение 3 мин, анализ выдыхаемого воздуха выполнялся с помощью газовой хроматографии/масс-спектрометрии. Выявлено, что концентрация изопрена и скорость его эндогенной продукции достоверно снижены у пациентов с ХСН ($p < 0,05$). Можно предположить, что это связано с уровнем сердечного выброса. Так, при анализе выдыхаемого воздуха у 24 пациентов во время кардиохирургических вмешательств с использованием аппарата искусственного кровообращения обнаружено, что концентрация изопрена прямо коррелирует с сердечным выбросом [9].

Данные о наличии прямой корреляции между концентрацией изопрена и сердечным выбросом, с одной стороны, а также снижение его в выдохе больных с ХСН, с другой, делают этот биомаркер значимым потенциальным показателем функции сердца.

Ацетон

Кетоновые тела (ацетон, ацетоуксусная кислота и β -оксимасляная кислота) являются одним из источников энергии для миокарда: в норме около 7% кислорода, потребляемого левым желудочком (ЛЖ), расходуется

на окисление кетоновых тел [15]. Скорость этого процесса зависит от доступности кетоновых тел в крови. Ацетоацетат и β -гидроксибутират метаболизируются сердцем в случаях, когда они синтезируются в печени вследствие повышения доступности жирных кислот (голодание, длительная физическая нагрузка, кетогенная диета, неконтролируемый сахарный диабет – СД 1-го типа, ХСН) [16].

В ряде исследований было отмечено, что при сердечной недостаточности может увеличиваться продукция кетоновых тел. Так, в работе J. Lommi и соавт. [17], включавшей 45 пациентов с ХСН и 14 здоровых добровольцев, уровень кетоновых тел (ацетоацетат и β -гидроксибутират) был достоверно выше у пациентов с ХСН. Концентрация кетоновых тел коррелировала с фракцией выброса (ФВ), давлением в легочной артерии и уровнем норэпинефрина. Считается, что усиление продукции кетоновых тел у больных с ХСН вторично по отношению к симпатической активации. Повышенный уровень норэпинефрина усиливает кетогенез через активацию липолиза в жировой ткани (таким образом повышая уровень свободных жирных кислот в крови).

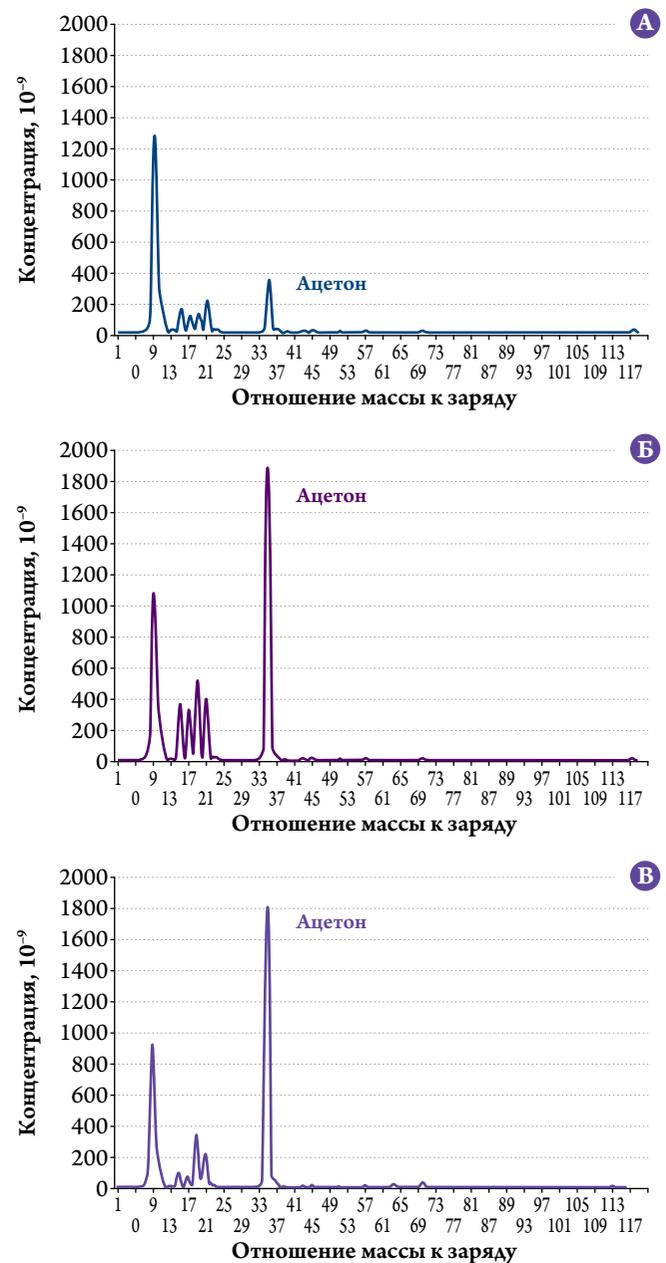
В 2012 г. опубликовано исследование [18], включавшее 89 больных с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (ФВ в среднем 24%) и 20 здоровых добровольцев. В группе с ХСН выделили 2 подгруппы: 59 пациентов с декомпенсацией и 30 со стабильным течением ХСН. В группе стабильной ХСН ФК по NYHA был I–III; в группе острой декомпенсации ХСН – III–IV. СД был критерием исключения из исследования. У всех участников измеряли концентрацию ацетона в конденсате выдыхаемого воздуха и уровень мозгового натрийуретического пептида (МНУП). Выявлено достоверное увеличение концентрации ацетона у пациентов с ХСН по сравнению с группой контроля, а также у пациентов с декомпенсацией ХСН по сравнению с больными со стабильным течением ХСН. Уровень ацетона коррелировал с ФК сердечной недостаточности и МНУП.

При наблюдении за этими пациентами в течение года установлено, что комбинированная конечная точка (смерть и трансплантация сердца) наступила у 35 больных (29 смертей и 6 трансплантаций). Концентрация ацетона в конденсате выдыхаемого воздуха (выше 3,7 мг/л) была ассоциирована с повышением риска смерти и трансплантации сердца (относительный риск 3,26 при 95% доверительном интервале от 1,5 до 6,8; $p=0,002$) [19].

В последующих исследованиях было показано, что концентрация ацетона в выдыхаемом воздухе остается маркером тяжести ХСН и у пациентов с СД [20].

В наших исследованиях также продемонстрирован повышенный уровень ацетона в выдыхаемом воздухе у пациентов с ХСН, как со сниженной [21, 22], так и с сохраненной ФВ ЛЖ (см. рис. 1) [23, 24].

Рисунок 1. Усредненные спектры выдыхаемого воздуха у пациентов из контрольной группы и больных с ХСН



А – контрольная группа (больные ГБ без ХСН); Б – больные с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ; В – больные с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ. Анализ выдыхаемого воздуха проводился с помощью протонной масс-спектрометрии на приборе Compaq PTR-MS, Ionicon, Австрия. ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ГБ – гипертоническая болезнь; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Таким образом, повышение концентрации ацетона в выдыхаемом воздухе непосредственно ассоциировано с патогенезом ХСН (симпатическая активация, повышение концентрации норэпинефрина в крови, усиление липолиза, повышение доступности свободных жирных кислот, усиление кетогенеза в печени, повышение концентрации ацетона в крови и в выдыхаемом воздухе). Кроме того, при поздних стадиях ХСН кетоновые тела

становятся важным источником энергии для миокарда. В связи с этим концентрация ацетона в выдыхаемом воздухе может быть не только полезной для диагностики ХСН, но может использоваться в качестве неинвазивного маркера эффективности терапии.

Окись углерода (СО)

Окись углерода (СО) – распространенный в окружающей среде газ; в образцах выдыхаемого воздуха содержится как экзогенный компонент (продукт неполного сгорания углеводов), так и эндогенный (образуется в организме как побочный продукт метаболизма гемоглобина, миоглобина и других гемсодержащих белков).

Определение выдыхаемого СО используют для объективной оценки статуса курения в программах отказа от курения и клинических исследованиях. Выполненные в последние годы исследования показывают, что СО не только структурно схож с молекулой NO, но и выполняет сходную биологическую роль. В физиологических концентрациях СО является цитопротектором, оказывает антиоксидантное, противовоспалительное действие, уменьшает апоптоз [25]. В экспериментальных работах показано, что СО может вызывать вазодилатацию, препятствует росту гладкомышечных клеток в стенках сосудов, а также снижает агрегацию тромбоцитов. Известно, что окислительный стресс и воспалительные цитокины увеличивают экспрессию гемоксигеназы, приводя к возрастанию концентрации эндогенного СО. В высоких концентрациях СО теряет свою защитную функцию, и напротив, способствует ремоделированию сосудистой стенки, уменьшает NO-опосредованную вазодилатацию, активизирует перекисное окисление ЛНП, а также усиливает гипоксию тканей, связываясь с гемоглобином. В недавнем исследовании S. Cheng и соавт. [26] показали, что повышение концентрации СО в выдыхаемом воздухе ассоциировано с увеличением риска развития ССЗ в 1,5 раза.

Триметиламиноксид (ТМАО)

Триметиламиноксид (ТМАО) является продуктом метаболизма нормальной кишечной микрофлоры. В последние годы выявлена значительная роль кишечной микрофлоры в развитии различных заболеваний человека.

При диете, богатой холином (яйца, субпродукты, некоторые овощи и фрукты), в организм человека поступает избыточное количество субстратов, таких как карнитин, лецитин, холин и бетаин. Эти вещества перерабатываются микрофлорой кишечника, конечным продуктом метаболизма является триметиламин (ТМА), который всасывается и попадает в портальную вену. В печени ТМА окисляется до ТМАО и в таком виде циркулирует в системном кровотоке [27].

В первую очередь проатерогенный эффект ТМАО обусловлен его неблагоприятным воздействием на транспорт холестерина. ТМАО ингибирует ключевой фермент синтеза желчных кислот – 7- α -гидроксилазу, тем самым снижая образование желчных кислот из холестерина [28]. Кроме того, ТМАО воздействует на энтероциты, влияя на экспрессию С1-подобного белка Ниманна–Пика, АТФ-связанных кассетных транспортеров класса G1, G5/G8, и сокращает поступление холестерина в просвет кишечника, способствуя увеличению его концентрации в кровотоке [29].

Кроме того, ТМАО усиливает экспрессию сквенджер-рецепторов макрофагов, CD36, SR-A [30], увеличивая образование «пенистых» клеток.

Немаловажную роль в неблагоприятном влиянии ТМАО на сердечно-сосудистую систему играет усиление агрегации тромбоцитов [31]. ТМАО в присутствии тромбина или АДФ воздействует на инозитол-3-фосфатную сигнальную систему, увеличивая внутриклеточную концентрацию кальция. В животных моделях было выявлено уменьшение времени кровотока в поврежденном сосуде у животных с более высокими концентрациями ТМАО в плазме [32].

В обширном когортном исследовании показано, что уровень ТМАО в крови прямо коррелирует с риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ИМ, инсульт, смерть от сердечно-сосудистых причин) и ускоряет атерогенез [30]. Помимо экзогенного, в системном кровотоке можно обнаружить эндогенный ТМАО. Повышение концентрации эндогенного ТМАО выявлено у больных с хронической болезнью почек и, вероятно, является причиной ускорения атерогенеза у этих больных.

В нескольких исследованиях показано, что уровень ТМАО значительно повышен в выдыхаемом воздухе у больных с терминальными стадиями почечной недостаточности [33]. Все это делает возможным определение этого маркера в выдыхаемом воздухе у больных ССЗ и использование его для определения риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Заключение

Анализ выдыхаемого воздуха – перспективный и неинвазивный диагностический метод. В обзоре показано, что возможности метода в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний достаточно широки. Стоит отметить, что большая часть опубликованных работ проводилась с помощью дорогостоящих и трудоемких методик. В настоящее время появилась возможность анализа выдоха без предварительной подготовки проб, в режиме реального времени, и это позволяет предположить, что данная методика перейдет из раздела научных изысканий в реальную клиническую практику.

Публикация выполнена в рамках государственного задания ФГУ ФНЦ «НИИСИ» РАН (проведение фундаментальных научных исследований) по теме

№ 0065-2018-0116 «Применение метода протонной масс-спектрометрии в диагностике различных заболеваний человека» (№АААА-А18-118041290150-4).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Organisation mondiale de la santé. Global status report on noncommunicable diseases 2014: attaining the nine global noncommunicable diseases targets; a shared responsibility. -Geneva: World Health Organization; 298 с. ISBN 978-92-4-156485-4
2. Kopylov Ph. Yu., Syrkin A. L., Chomakhidze P. Sh., Bykova A. A., Shaltaeva Yu. R., Belyakov V. V. et al. Pathology diagnostics by human breath analyze. *Clinical Medicine*. 2013;91(10):16–21. [Russian: Копылов Ф.Ю., Сыркин А.Л., Чомахидзе П.Ш., Быкова А.А., Шалтаева Ю.Р., Беляков В.В. и др. Перспективы диагностики различных заболеваний по составу выдыхаемого воздуха. *Клиническая медицина*. 2013;91(10):16–21]
3. Amann A, Miekisch W, Schubert J, Buszewski B, Ligor T, Jezewski T et al. Analysis of Exhaled Breath for Disease Detection. *Annual Review of Analytical Chemistry*. 2014;7(1):455–82. DOI: 10.1146/annurev-anchem-071213-020043
4. Vaks V. L., Domracheva E. G., Sobakinskaya E. A., Chernyaeva M. B. Exhaled breath analysis: physical methods, instruments and medical diagnostics. *Physics-Usppekhi*. 2014;184(7):739–58. [Russian: Вакс В.Л., Домрачева Е.Г., Собакинская Е.А., Черняева М.Б. Анализ выдыхаемого воздуха: физические методы, приборы и медицинская диагностика. *Успехи физических наук*. 2014;184(7):739–58]. DOI: 10.3367/UFNr.0184.201407d.0739
5. Karabinenko A. A., Petrenko Yu. M., Ilichenko L. Yu., Nadezhdinsky A. I., Ponurovsky Ya. Ya., Presnova E. D. et al. Phenomena detected by the method of diode laser spectrometry of gaseous metabolites of the exhaled air of a human being with its various functional states. *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe (East European Scientific Journal)*. 2018;1–1(29):30–9. [Russian: Карабиненко А.А., Петренко Ю.М., Ильченко Л.Ю., Надеждинский А.И., Понуровский Я.Я., Преснова Е.Д. и др. Феномены, обнаруживаемые методом диодно-лазерной спектрометрии газообразных метаболитов выдыхаемого воздуха человека при его различных функциональных состояниях. *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe (East European Scientific Journal)*. 2018;1-1(29):30–9]
6. Zolin P. P., Conway V. D. Measurement of the isotopic label incorporation in the breath CO₂. *Biomedicine*. 2017;3:60–70. [Russian: Золин П. П., Конвай В. Д. Измерение включения изотопной метки в выдыхаемый CO₂. *Биомедицина*. 2017;3:60–70]
7. Weitz ZW, Birnbaum AJ, Sobotka PA, Zarling EJ, Skosey JL. High breath pentane concentrations during acute myocardial infarction. *Lancet (London, England)*. 1991;337(8747):933–5. PMID: 1678029
8. Samara MA, Tang WHW, Cikach F, Gul Z, Tranchito L, Paschke KM et al. Single Exhaled Breath Metabolomic Analysis Identifies Unique Breathprint in Patients With Acute Decompensated Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(13):1463–4. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.12.033
9. Pabst F, Miekisch W, Fuchs P, Kischkel S, Schubert JK. Monitoring of oxidative and metabolic stress during cardiac surgery by means of breath biomarkers: an observational study. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2007;2(1):37. DOI: 10.1186/1749-8090-2-37
10. Phillips M, Boehmer JP, Cataneo RN, Cheema T, Eisen HJ, Fallon JT et al. Heart allograft rejection: detection with breath alkanes in low levels (the HARDBALL study). *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2004;23(6):701–8. PMID: 15366430
11. King J, Kupferthaler A, Unterkofler K, Koc H, Teschl S, Teschl G et al. Isoprene and acetone concentration profiles during exercise on an ergometer. *Journal of Breath Research*. 2009;3(2):027006. DOI: 10.1088/1752-7155/3/2/027006
12. Karl T, Prazeller P, Mayr D, Jordan A, Rieder J, Fall R et al. Human breath isoprene and its relation to blood cholesterol levels: new measurements and modeling. *Journal of Applied Physiology*. 2001;91(2):762–70. DOI: 10.1152/jappl.2001.91.2.762
13. Mendis S, Sobotka PA, Euler DE. Expired hydrocarbons in patients with acute myocardial infarction. *Free Radical Research*. 1995;23(2):117–22. PMID: 7581809
14. McGrath LT, Patrick R, Silke B. Breath isoprene in patients with heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2001;3(4):423–7. PMID: 11511427
15. Bartelds B, van der Leij FR, Kuipers JR. Role of ketone bodies in perinatal myocardial energy metabolism. *Biochemical Society Transactions*. 2001;29(Pt 2):325–30. PMID: 11356176
16. Wende AR, Brahma MK, McGinnis GR, Young ME. Metabolic Origins of Heart Failure. *JACC: Basic to Translational Science*. 2017;2(3):297–310. DOI: 10.1016/j.jacbs.2016.11.009
17. Lommi J, Kupari M, Koskinen P, Näveri H, Leinonen H, Pulkki K et al. Blood ketone bodies in congestive heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996;28(3):665–72. PMID: 8772754
18. Marcondes-Braga FG, Gutz IGR, Batista GL, Saldiva PHN, Ayub-Ferreira SM, Issa VS et al. Exhaled Acetone as a New Biomarker of Heart Failure Severity. *Chest*. 2012;142(2):457–66. DOI: 10.1378/chest.11-2892
19. Marcondes-Braga FG, Batista GL, Gutz IGR, Saldiva PHN, Mangini S, Issa VS et al. Impact of Exhaled Breath Acetone in the Prognosis of Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction (HFrEF). *One Year of Clinical Follow-up*. *PLOS ONE*. 2016;11(12):e0168790. DOI: 10.1371/journal.pone.0168790
20. Yokokawa T, Sato T, Suzuki S, Oikawa M, Yoshihisa A, Kobayashi A et al. Elevated exhaled acetone concentration in stage C heart failure patients with diabetes mellitus. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2017;17(1):280. DOI: 10.1186/s12872-017-0713-0
21. Bykova A. A., Kopylov Ph. Yu., Chomakhidze P. Sh., Malinovskaya L. K., Kuznetsova M. V., Betelin V. B. et al. 6042: Biomarkers of heart failure in exhaled breath. *European Heart Journal*. 2015;36(suppl 1):1053. [Av. at: https://academic.oup.com/eurheartj/article/36/suppl_1/849/434480]. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv401
22. Shaltaeva YR, Vasilev VK, Yakovlev DY, Kopylov FI, Syrkin AL, Chomakhidze PS et al. Detection heart failures (HF) biomarkers by proton transfer reaction - mass spectrometry and ion mobility spectrometry. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*. 2016;151:012017. DOI: 10.1088/1757-899X/151/1/012017
23. Malinovskaya L. K., Bykova A. A., Chomakhidze P. Sh., Syrkin A. L., Kopylov Ph. Yu., Betelin V. B. et al. P1915. Mass spectrometry for detection heart failure with preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(Suppl S1):481. [Av. at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ejhf.833>]. DOI: 10.1002/ejhf.833
24. Bykova A. A., Malinovskaya L. K., Kopylov Ph. Yu., Chomakhidze P. Sh., Syrkin A. L., Betelin V. B. et al. P568. Exhaled breath analysis in diagnostics of heart failure with preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(Suppl 1):146. [Av. at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ejhf.539>]. DOI: 10.1002/ejhf.539
25. Horváth I, MacNee W, Kelly FJ, Dekhuijzen PN, Phillips M, Döring G et al. “Haemoxigenase-1 induction and exhaled markers

- of oxidative stress in lung diseases”, summary of the ERS Research Seminar in Budapest, Hungary, September, 1999. The European Respiratory Journal. 2001;18(2):420–30. PMID: 11529303
26. Cheng S, Lyass A, Massaro JM, O’Connor GT, Keaney JF, Vasan RS. Exhaled Carbon Monoxide and Risk of Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease in the Community. *Circulation*. 2010;122(15):1470–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.941013
27. Tang WHW, Hazen SL. The contributory role of gut microbiota in cardiovascular disease. *Journal of Clinical Investigation*. 2014;124(10):4204–11. DOI: 10.1172/JCI72331
28. Huang F, Zhang F, Xu D, Zhang Z, Xu F, Tao X et al. Enterococcus faecium WEFA23 from infants lessens high-fat-diet-induced hyperlipidemia via cholesterol 7-alpha-hydroxylase gene by altering the composition of gut microbiota in rats. *Journal of Dairy Science*. 2018;101(9):7757–67. DOI: 10.3168/jds.2017-13713
29. Bu J, Wang Z. Cross-Talk between Gut Microbiota and Heart via the Routes of Metabolite and Immunity. *Gastroenterology Research and Practice*. 2018;2018:1–8. DOI: 10.1155/2018/6458094
30. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, DuGar B et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 2011;472(7341):57–63. DOI: 10.1038/nature09922
31. Zhu W, Gregory JC, Org E, Buffa JA, Gupta N, Wang Z et al. Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. *Cell*. 2016;165(1):111–24. DOI: 10.1016/j.cell.2016.02.011
32. Seldin MM, Meng Y, Qi H, Zhu W, Wang Z, Hazen SL et al. Trimethylamine N-Oxide Promotes Vascular Inflammation Through Signaling of Mitogen-Activated Protein Kinase and Nuclear Factor-κB. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(2):e002767. DOI: 10.1161/JAHA.115.002767
33. Pagonas N, Vautz W, Seifert L, Slodzinski R, Jankowski J, Zidek W et al. Volatile Organic Compounds in Uremia. *PLoS ONE*. 2012;7(9):e46258. DOI: 10.1371/journal.pone.0046258

Поступила 23.10.18 (Received 23.10.18)

Васюк Ю. А., Несветов В. В., Ющук Е. Н., Щербак М. М.

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова»
Минздрава России, Москва, Россия

КЛИНИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ В ПРИМЕНЕНИИ СОВРЕМЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ЭХОКАРДИОГРАФИИ

Ключевые слова: эхокардиография, систолическая функция, speckle tracking, продольная глобальная деформация левого желудочка.

Ссылка для цитирования: Васюк Ю. А., Несветов В. В., Ющук Е. Н., Щербак М. М. Клинические возможности и ограничения в применении современных технологий в эхокардиографии. Кардиология. 2019;59(7):68–75.

РЕЗЮМЕ

Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) – наиболее часто используемый метод для выявления нарушений сократимости левого желудочка (ЛЖ). В большинстве случаев оценка сократимости проводится визуально, «на глаз», что увеличивает ее субъективность, зависит от опыта и квалификации исследователя и требует высокого уровня его клинической подготовки. В настоящее время в арсенале специалиста по ЭхоКГ для количественной оценки сократимости ЛЖ иногда используется тканевая доплер-ЭхоКГ, однако этот метод требует специальных настроек изображения (высокая частота смены кадров, выделение зон интереса), зависит от угла сканирования, квалификации исследователя, обладает высокой внутри- и межисследовательской вариабельностью, а также существенно увеличивает продолжительность исследования, поэтому данный метод не получил широкого клинического применения. В 2000-х годах появилась инновационная технология speckle tracking (оценка деформации по двумерному изображению), которая в отличие от тканевой доплер-ЭхоКГ не обременяет исследователя временными затратами, обладает низкой внутри- и межисследовательской вариабельностью, не зависит от угла сканирования и позволяет оценивать показатели сократимости миокарда. В последние годы эта технология активно внедряется в клиническую практику для выявления субклинических нарушений функционального состояния миокарда при различных заболеваниях и синдромах: артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, клапанных пороках и врожденных заболеваниях сердца, хронической сердечной недостаточности, кардиомиопатиях различной этиологии.

Vasyuk Yu. A., Nesvetov V. V., Yushuk E. N., Scherbak M. M.

A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

CLINICAL CAPABILITIES AND LIMITATIONS IN THE USE OF MODERN TECHNOLOGIES IN ECHOCARDIOGRAPHY

Keywords: echocardiography; systolic function; speckle tracking; global left ventricular longitudinal strain.

For citation: Vasyuk Yu. A., Nesvetov V. V., Yushuk E. N., Scherbak M. M. *Clinical Capabilities and Limitations in the Use of Modern Technologies in Echocardiography*. 2019;59(7):68–75.

SUMMARY

Transthoracic echocardiography is the most frequently used method for detection of impaired contractility of the left ventricle. In most cases, assessment of contractility is carried out visually “by eye”, what increases its subjectivity, is operator-dependent in nature and requires a high level of clinical training and experience of the researcher. Currently in the arsenal of a specialist in echocardiography for quantification of left ventricular contractility sometimes is used tissue Doppler echocardiography, however, this method requires special settings of the image (high frame rate, the allocation of zones of interest), depends on the scanning angle and on operator qualification, has high intra – and inter-operator variability, and significantly increases the duration of the study. Therefore, this method has not received wide clinical application. In the 2000s years an innovative technique of speckle tracking emerged, which, unlike tissue Doppler echocardiography is efficient, does not burden a researcher with time costs, has a low intra – and inter- operator variability, does not depend on scan angle. In recent years, this technology is actively implemented in clinical practice for detection of subclinical impairment of the functional state of the myocardium in different diseases and syndromes: arterial hypertension, ischemic heart disease, valvular defects, and congenital heart disease, heart failure, cardiomyopathy of different etiology.

Information about the corresponding author: Nesvetov Valeriy V. – PhD, assistant. E-mail: mr.nesvetov@mail.ru

Как известно, сердце осуществляет непрерывную циклическую механическую работу для обеспечения циркуляции крови в сердечно-сосудистой системе. Насосная

функция сердца зависит главным образом от эффективности сокращения кардиомиоцитов, однако геометрическая форма желудочков, состояние клапанного аппарата сердца

и сосудистая резистентность, а также величина преднагрузки на сердце очень важны, и являются взаимозависимыми факторами, определяющими эффективность его работы. При полноценном сокращении миокарда основные его функциональные элементы – кардиомиоциты, сокращаются почти на 15% от их начальной длины, в результате чего происходит утолщение стенок левого желудочка (ЛЖ) на 35–40% и уменьшение их объема на 55–65% [1].

Сокращение кардиомиоцитов приводит к изменению формы камер сердца и возникновению механической силы, обеспечивающей изгнание крови из желудочков в магистральные сосуды, несмотря на периферическое сопротивление в них. Ультразвуковое исследование сердца позволяет неинвазивно получить информацию о функциональном состоянии миокарда, в том числе сформировать представление об изменении формы желудочков сердца, внутрисердечной гемодинамике, величине фракции выброса (ФВ) ЛЖ и других параметрах локальной систолической функции, а также о направлении, скорости и характере внутрисердечного кровотока. В настоящее время «золотым стандартом» диагностики, а также количественной оценки глобальной и сегментарной сократимости желудочков на всех уровнях и выявления систолической дисфункции миокарда является магнитно-резонансная томография (МРТ) [2, 3].

Появление новых ультразвуковых технологий, таких как speckle tracking, позволило не только расширить возможности эхокардиографии (ЭхоКГ) в оценке структурных изменений, но и анализировать механику миокарда. Это дало возможность получить новые параметры, позволяющие гораздо более точно оценивать функциональное состояние миокарда, учитывая его сложное строение, разнонаправленную ориентацию мышечных волокон в разных слоях миокарда. Технология speckle tracking позволяет определять скорость движения миокарда при помощи отслеживания перемещения во время систолы так называемых пятнистых структур, или пикселей, представляющих собой естественные акустические маркеры, расположенные в миокарде. Усовершенствованная методика расчета позволяет проводить одновременный контроль как скорости, так и направления движения всех сегментов ЛЖ, а также оценивать изменения в процессе этого движения во время всех фаз сердечного цикла [2, 3].

Проведение анализа деформации миокарда по двумерному изображению

Для анализа функции ЛЖ с помощью технологии speckle tracking необходимы оптимальные двумерные изображения, включающие апикальные двух-, трех- и четырехкамерные позиции. Для наиболее точного и плавного отслеживания движения отдельных пикселей следует использовать максимально возможную частоту кадров

(большинство авторов рекомендуют частоту кадров более 60 кадров/с, а в случае тахикардии – еще более высокую частоту, что требует использования минимального сектора локации зоны интереса – всего лишь немного шире исследуемой структуры [4–7]). Для оптимальной визуализации эпикарда и эндокарда требуется также устранение всех артефактов изображения, которые могут имитировать реальные пятнистые структуры (пиксели) и мешать анализу их движения [8, 9]. Наконец, следует достичь максимальной устойчивости положения исследуемой структуры внутри сектора локации, чтобы избежать «потери» ее фрагментов из-за смещения сердца относительно стенок грудной клетки. Область интереса выбирается на зарегистрированном изображении с помощью специального курсора, которым максимально точно очерчиваются границы эндокарда и эпикарда, стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки, исключая перикард из исследуемой области. После утверждения выбранных границ исследуемого участка система автоматически делит участок на 6 сегментов, соответствующих сегментам ЛЖ, и проводит их автоматический анализ. Полученные результаты обычно представлены в виде линейных графиков, отражающих параметры движения отдельных сегментов (график для каждого сегмента представлен разным цветом), и двумерных цветных карт движения, наложенных на основное изображение, двумерных диаграмм, отражающих движение всех сегментов ЛЖ, и, наконец, многочисленных числовых значений отдельных оцениваемых параметров [8–11].

При суммарном анализе отдельных сегментов ЛЖ эту методику также можно использовать для расчета его ФВ и ударного объема. Сегменты, движение которых не удалось полноценно проследить, исключаются из анализа, результаты которого отображаются в виде соответствующих графиков. Это позволяет вручную корректировать границы интересующего региона или отклонять неадекватно визуализируемые его фрагменты и пересматривать ту же зону интереса в случае невозможности достичь надлежащего качества результатов. Продолжая дальнейшую обработку полученных результатов, можно оценить пространственные различия в кинетике отдельных зон миокарда, которые используются в диагностике сегментарной систолической дисфункции или систолической асинхронии при различных заболеваниях, не связанных с очаговым повреждением миокарда, например, у пациентов после операций при врожденных пороках сердца. ЭхоКГ с использованием методики speckle tracking является относительно новым способом визуализации, используемым в кардиологии для оценки деформации (strain) миокарда, под которой понимается изменение длины изучаемого сегмента, либо всего ЛЖ (глобальная деформация) в процентах от исходного значения. Кроме того, данная технология позволяет определить скорость

деформации (strain rate) – т. е. время, в течение которого происходит деформация [12].

Интерпретация данного исследования практически не зависит от угла, под которым лоцируется тот или иной сегмент ЛЖ. Технология speckle tracking лишена ограничений, возникающих при измерении деформации миокарда с помощью тканевой доплерографии [13].

Развитие указанной методики и ее внедрение в клиническую практику обеспечили возможность комплексной количественной оценки систолической функции ЛЖ при различных заболеваниях миокарда [12]. Наличие характерных изменений кривых на графиках в динамике, в процессе повторного анализа с использованием технологии speckle tracking при различных заболеваниях, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная и системная легочная гипертензия, кардиомиопатии (КМП), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и др., позволяет оценивать эффективность лечения [12]. Однако наибольшее клиническое применение глобальная продольная деформация (ПД) ЛЖ по данным технологии speckle tracking получила при оценке его систолической функции, количественные значения которой можно использовать как альтернативу ФВ ЛЖ.

Так, в исследовании К. Takigiku и соавт. были обследованы 817 здоровых лиц на ультразвуковых диагностических системах трех разных производителей с установленным на них программным обеспечением, позволяющим проводить оценку глобальной ПД ЛЖ по двумерному изображению. Нормальные значения для показателя глобальной ПД ЛЖ составили $-18,9 \pm 2,5\%$ [14].

Клиническое применение инновационной технологии speckle tracking

Использование инновационной технологии speckle tracking позволяет получить многогранное представление о систолической и диастолической функции миокарда при различных физиологических и патологических состояниях, значительно расширяя диагностические возможности используемых до сих пор методов. Например, ФВ ЛЖ, рассчитанная на основе анализа продольных деформационных компонентов, продемонстрировала хорошую корреляцию с другими методами. Использование технологии speckle tracking позволяет провести количественный анализ сократимости отдельных сегментов ЛЖ для выявления ранней систолической дисфункции ЛЖ в доклинической стадии заболевания, когда ФВ ЛЖ еще сохранена [15].

Артериальная гипертензия

Постепенное ухудшение продольных и радиальных деформационных компонентов с сохранением нормальных циркулярных и скручивающих показателей ЛЖ, кото-

рые позволяют компенсировать и поддерживать его нормальную глобальную систолическую функцию, наблюдается при артериальной гипертензии и прогрессирующей концентрической гипертрофии ЛЖ. Использование технологии speckle tracking позволяет зафиксировать последовательность этих изменений в нарушении механической функции ЛЖ в период, предшествующий возникновению значительной систолической дисфункции [16, 17].

Ишемическая болезнь сердца

Снижение глобальной ПД ЛЖ наблюдается у пациентов с ИБС еще до сегментарных нарушений сократимости миокарда; при этом снижение глобальной ПД ЛЖ является неблагоприятным прогностическим фактором развития ишемической КМП. Показана также корреляция между снижением глобальной ПД ЛЖ, уровнем индикаторных ферментов и размером некроза у больных в острой фазе инфаркта миокарда (ИМ). Снижение глобальной ПД ЛЖ в начале и после реперфузии миокарда также оказалось неблагоприятным прогностическим фактором постинфарктного ремоделирования, развития ХСН и смерти. Наконец, было показано, что глобальная ПД ЛЖ коррелирует с размером некроза (при нетрансмуральном ИМ – с количеством вовлеченных сегментов, протяженностью постинфарктного рубца), оцениваемым с помощью МРТ. Определены значения отдельных компонентов деформации миокарда, указывающие на улучшение функции миокарда после его реваскуляризации. Кроме того, выявлены типы постсистолического движения миокарда (после закрытия аортального клапана), характеризующиеся ишемической региональной систолической дисфункцией миокарда [18–22].

Клапанные пороки сердца

Незначительное увеличение глобальной ПД сегментов ЛЖ при проведении нагрузочной ЭхоКГ у пациентов с бессимптомной митральной регургитацией оказалось неблагоприятным прогностическим фактором, ассоциированным с развитием послеоперационной дисфункции миокарда [23, 24].

В исследовании E. Salaun и соавт. при использовании технологии speckle tracking продемонстрирована ее прогностическая ценность и возможности стратификации риска у больных с аортальным стенозом (АС). Было показано, что снижение глобальной деформации из четырехкамерной апикальной позиции является прогностически неблагоприятным фактором [25].

На фоне АС происходят ранние доклинические изменения миокарда, влияющие на систолическую функцию ЛЖ, при этом ФВ как интегральный показатель систолической функции ЛЖ может оставаться в пределах нормы. Ng АСТ и соавт. продемонстрировали возможность применения

технологии speckle tracking в оценке риска смерти больных, а также для определения оптимального времени замены аортального клапана с учетом показателей глобальной ПД [26].

ХСН

Показано постепенное снижение глобальной ПД ЛЖ наряду с нарастанием тяжести ХСН. Нарушение циркулярной и радиальной деформации ЛЖ обычно наблюдается на более поздних стадиях ее развития – у пациентов с ХСН III–IV функционального класса по классификации NYHA [27, 28]. Кроме того, отмечается значительное нарушение показателей, характеризующих скручивание ЛЖ при ХСН.

Несмотря на то что в начальной стадии ХСН не наблюдается снижения диапазона скручивания, задержка в начале раскручивания происходит уже на самом раннем этапе ее развития, что наиболее выражено проявляется при физической нагрузке [29, 30]. Не вполне понятно, является ли увеличение параметров скручивания на начальных стадиях диастолической ХСН механизмом, компенсирующим нарушение релаксации, или следствием снижения наполнения желудочков при ранней стадии диастолической дисфункции. Показано, что глобальный круговой компонент служит прогностическим фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ [31]. Кроме того, было отмечено, что снижение глобальной ПД ЛЖ является более ранним неблагоприятным прогностическим маркером ХСН в сравнении с ФВ ЛЖ [32].

Согласно данным литературы, существуют различные мнения относительно возможностей оценки диастолической функции ЛЖ при ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ с помощью технологии speckle-tracking. Однако большинство авторов сходятся во мнении, что методика позволяет выявлять ранние, субклинические нарушения диастолической функции ЛЖ, но данный вопрос требует дальнейшего изучения [33, 34].

Желудочковая диссинхрония

Явление, связанное с потерей соответствующей последовательности сокращения желудочков, а также отдельных их зон, называемое диссинхронией, часто возникает у пациентов с ХСН и считается индикатором выраженного прогрессирования заболевания и плохого прогноза. В случае стимуляции левой ножки пучка Гиса, правожелудочковой стимуляции или стимуляции межжелудочковой перегородки в результате одновременного вытягивания свободных, нестимулированных стенок ЛЖ, снижается как продолжительность диастолы, так и пиковая скорость нарастания давления в нем (DP/dt_{max}) в фазу изоволюмического сокращения. Замедленное расслабление боковой стенки ЛЖ распределяет напряжение, генериру-

емое в пределах расслабленной перегородки, тем самым уменьшая сердечный выброс. Несинхронное сокращение сосочковых мышц может дополнительно увеличить дисфункцию ЛЖ за счет развития митральной регургитации. Диссинхронное расслабление увеличивает изоволюмическое сокращение, и, следовательно, дополнительно уменьшает наполнение ЛЖ. Существует несколько методов ЭхоКГ-визуализации диссинхронии ЛЖ (м-режим, speckle tracking, тканевая доплерография и использование трехмерной ЭхоКГ) [8, 35].

Одной из основных диагностических задач является установление показаний к проведению ресинхронизирующей терапии (РТ) и прогнозирование ее эффективности. В настоящее время показания к РТ основаны на наличии выраженной систолической дисфункции ЛЖ (ФВ ЛЖ <35%), блокады левой ножки пучка Гиса и продолжительности QRS на электрокардиограмме >130 мс. Однако, несмотря на применение перечисленных показаний к РТ, нередко пациенты, получившие РТ, не реагируют на проводимое лечение, т.е. у них отсутствует улучшение систолической функции ЛЖ, что указывает на необходимость разработки более качественных квалификационных критериев. Технология speckle tracking позволяет оценить отдельные периоды сердечного цикла и их дифференциацию в различных регионах желудочков, и это, в частности, позволяет продемонстрировать, что существует значительная разница между активацией базального сегмента свободной правой стенки желудочка и последним стимулированным правым сегментом желудочка [35–37].

Кардиомиопатии

У пациентов с гипертрофической КМП с сохраненной ФВ ЛЖ наблюдается характерное нарушение всех компонентов сократимости ЛЖ. Поэтому метод используется для дифференциации между КМП и «спортивным сердцем», а также для мониторинга течения заболевания [38, 39]. Характерные изменения наблюдаются также у больных с другими формами КМП [40] и некомпактного миокарда [41].

В ряде исследований показано, что данная технология позволяет диагностировать раннюю субклиническую систолическую дисфункцию ЛЖ [42–47], в том числе непосредственно на фоне противоопухолевой терапии [46, 48, 49].

Так, в исследовании Н. Sawaya и соавт. (2012 г.), в которое были включены больные раком молочной железы, было показано, что снижение глобальной ПД ЛЖ менее –19% после терапии антрациклинами является независимым предиктором развития систолической дисфункции у пациенток, которым был назначен трастузумаб [49]. Той же группой исследователей была показана

высокая прогностическая ценность глобальной ПД ЛЖ в развитии антрациклиновой кардиотоксичности у больных раком молочной железы, которые получали антрациклины в комбинации с трастузумабом. Снижение глобальной ПД ЛЖ более чем на 10% от исходного уровня обладало 93% негативной прогностической ценностью, а в сочетании с оценкой уровня высокочувствительного тропонина I прогностическая ценность отрицательного результата теста увеличивалась до 97%. При этом ранние проявления кардиотоксичности не отражались на ФВ ЛЖ [50]. По мнению ряда авторов, выявление субклинической систолической дисфункции миокарда ассоциируется с уменьшением глобальной ПД ЛЖ более чем на 11% в сравнении с исходной величиной [51, 52]. В исследовании M. Toufan и соавт. (2017 г.) у 13% пациентов, больных раком молочной железы, произошло достоверное уменьшение глобальной ПД на 15% от исходной, в то время как ФВ ЛЖ достоверно не менялась [53].

A. Boyd и соавт. опубликовали результаты анализа данных 140 пациенток, которым проводили полихимиотерапию, включающую антрациклины. Авторами было показано, что субклиническая систолическая дисфункция ЛЖ развилась у 22% пациенток (снижение показателя на 11% и более от исходного уровня), в то время как ФВ ЛЖ снизилась всего лишь на 1% от исходной [54].

Q. Tang и соавт. в 2017 г. опубликовали результаты исследования, в котором участвовали 86 пациенток, больных раком молочной железы, получавших лечение антрациклинами. Критериями кардиотоксичности служили снижение ФВ ЛЖ менее 53%, либо снижение глобальной ПД ЛЖ на 10% от исходных значений. В исследовании было показано, что снижение глобальной ПД на 13,8% от исходной величины было самым сильным индикатором развития кардиотоксичности (чувствительность 93%, специфичность 84%) [55].

Миокардиты

Среди всей популяции пациентов с миокардитами около 30% имеют сохраненную ФВ ЛЖ. «Золотым стандартом» в диагностике миокардита является МРТ сердца, однако с появлением современных технологий ЭхоКГ (speckle tracking) при оценке деформации ЛЖ по двумерному изображению появилась возможность диагностировать повреждение сердца у больных миокардитом, несмотря на сохраненную ФВ ЛЖ. Так, в исследовании M. Kasner и соавт., в котором приняли участие 67 больных хроническим миокардитом с сохраненной ФВ ЛЖ, продемонстрированы высокая чувствительность – 82% и специфичность – 70% данной технологии [56].

В другом исследовании M. Leitman и соавт. была продемонстрирована диагностическая ценность технологии speckle tracking у больных острым миокардитом, показа-

но, что данная технология не уступает по чувствительности и специфичности в диагностике этого заболевания МРТ сердца [57]. Кроме того, продемонстрированы возможности технологии speckle tracking в диагностике волчаночного миокардита [58].

Фибрилляция предсердий (ФП)

Самая распространенная форма нарушений ритма [59, 60]. Наличие ФП у пациентов ассоциировано с ухудшением качества жизни, развитием симптомов ХСН и высоким риском развития тромбоэмболических осложнений, включая инсульт или транзиторную ишемическую атаку [61, 62].

ФП приводит к фиброзу и ремоделированию предсердий. Структурное ремоделирование предсердий при ФП проявляется более низкими скоростными показателями движения миокарда и снижением его сократимости, а также увеличением полостей сердца [63, 64]. Сократительная дисфункция предсердий при аритмии приводит к снижению скорости кровотока и способствует образованию тромбов [65]. Чаще всего тромбы формируются в ушке левого предсердия (ЛП) [61].

В ряде исследований показаны эффективность и клиническая значимость применения технологии speckle tracking для оценки функционального состояния ЛП у пациентов с синусовым ритмом [66, 67] и ФП [68]. Показано, что оценка деформации ЛП имеет дополнительное значение для стратификации риска эмболии и смерти после инсульта [68]. В исследовании K. Kurczynska также показана прогностическая ценность технологии speckle tracking в образовании тромбов в ушке ЛП [69].

Бессимптомная пароксизмальная ФП часто считается причиной криптогенных ишемических инсультов и ТИА. Технология speckle tracking в диагностике пароксизмальной ФП у пациентов с ишемическим инсультом и ТИА имеет высокую прогностическую ценность [70].

Ограничения метода

Наличие диагностических систем для проведения ультразвукового исследования сердца с помощью технологии speckle tracking, изготовленных различными производителями, и невозможность прямого сравнения результатов, полученных на различных приборах, представляет существенное ограничение метода. Это также является одним из ограничений в разработке стандартов для оценки различных физиологических состояний миокарда.

Кроме того, такие артефакты, как акустические тени или реверберации, могут имитировать или исказить изображение акустических пятен (пикселей) и, таким образом, приводить к недооценке фактической степени деформации.

Алгоритмы трассировки, используемые диагностической системой, могут сглаживать изображения, и используемые при этом по умолчанию параметры могут быть расценены как проявление нормальной функции желудочков, что также может привести к ошибочной оценке региональной систолической функции или повлиять на изменение в соседних сегментах анализируемой камеры сердца.

Еще одно из ограничений метода связано с движением изображения в плоскости ультразвукового сигнала. Оценка глобальной ПД соответствующей камеры сердца может оказаться некорректной, если из анализа исключить слишком много сегментов из-за недостаточного качества изображения. Это особенно важно в случае нарушения локальной сократимости [13].

Заключение

Технология speckle tracking является современным высокоинформативным инновационным методом коли-

чественной оценки функции миокарда, позволяющим выявлять ранние доклинические нарушения функционального состояния миокарда, а также объективизировать оценку эффективности терапии и определять прогноз при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. Простота применения и низкая вариабельность полученных данных способствовали широкому применению данной технологии за рубежом.

Вместе с тем по сравнению с двухмерной (2D) трехмерная (3D) эхокардиография и оценка деформации миокарда с использованием технологии speckle tracking дают возможность провести оценку систолической и диастолической функции миокарда с более высокой точностью и лучшей воспроизводимостью, в меньшей степени зависящей от квалификации исследователя, что позволяет рассматривать ее как следующую ступень развития speckle tracking-эхокардиографии и избежать ряда ограничений двухмерного сканирования [71].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Buckberg GD, Hoffman JIE, Coghlan HC, Nanda NC. Ventricular structure–function relations in health and disease: Part I. The normal heart. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2015;47(4):587–601. DOI: 10.1093/ejcts/ezu278
2. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography*. 2011;24(3):277–313. DOI: 10.1016/j.echo.2011.01.015
3. Voigt J-U, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R et al. Definitions for a Common Standard for 2D Speckle Tracking Echocardiography: Consensus Document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to Standardize Deformation Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(2):183–93. DOI: 10.1016/j.echo.2014.11.003
4. Pirat B, Khoury DS, Hartley CJ, Tiller L, Rao L, Schulz DG et al. A Novel Feature-Tracking Echocardiographic Method for the Quantitation of Regional Myocardial Function. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(6):651–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.10.029
5. Marwick TH, Leano RL, Brown J, Sun J-P, Hoffmann R, Lysyansky P et al. Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography: definition of normal range. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2009;2(1):80–4. DOI: 10.1016/j.jcmg.2007.12.007
6. Manolf A, Dawson D, Smith B, Nihoyannopoulos P. Assessment of left ventricular function by different speckle-tracking software. *European Journal of Echocardiography*. 2010;11(5):417–21. DOI: 10.1093/ejehocardiography/jep226
7. Brown J, Jenkins C, Marwick TH. Use of myocardial strain to assess global left ventricular function: A comparison with cardiac magnetic resonance and 3-dimensional echocardiography. *American Heart Journal*. 2009;157(1):102.e1–102.e5. DOI: 10.1016/j.ahj.2008.08.032
8. Collier P, Phelan D, Klein A. A Test in Context: Myocardial Strain Measured by Speckle-Tracking Echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(8):1043–56. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.12.012
9. Korinek J, Kjaergaard J, Sengupta PP, Yoshifuku S, McMahon EM, Cha SS et al. High Spatial Resolution Speckle Tracking Improves Accuracy of 2-Dimensional Strain Measurements: An Update on a New Method in Functional Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2007;20(2):165–70. DOI: 10.1016/j.echo.2006.08.031
10. Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M et al. Two-dimensional strain—a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2004;17(10):1021–9. DOI: 10.1016/j.echo.2004.06.019
11. Amzulescu MS, De Craene M, Langet H, Pasquet A, Vancraeynest D, Pouleur AC et al. Myocardial strain imaging: review of general principles, validation, and sources of discrepancies. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2019;pii: jez041. DOI: 10.1093/ehjci/jez041
12. Mądry W, Karolczak MA. Physiological basis in the assessment of myocardial mechanics using speckle-tracking echocardiography 2D. Part II. *Journal of Ultrasonography*. 2016;16(66):304–16. DOI: 10.15557/JoU.2016.0031
13. Mądry W, Karolczak MA. Physiological basis in the assessment of myocardial mechanics using speckle-tracking echocardiography 2D. Part I. *Journal of Ultrasonography*. 2016;16(65):135–44. DOI: 10.15557/JoU.2016.0015
14. Takigiku K, Takeuchi M, Izumi C, Yuda S, Sakata K, Ohte N et al. Normal range of left ventricular 2-dimensional strain: Japanese Ultrasound Speckle Tracking of the Left Ventricle (JUSTICE) study. *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society*. 2012;76(11):2623–32. PMID: 22813873
15. Edvardsen T, Helle-Valle T, Smiseth OA. Systolic Dysfunction in Heart Failure with Normal Ejection Fraction: Speckle-Tracking Echocardiography. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2006;49(3):207–14. DOI: 10.1016/j.pcad.2006.08.008
16. de Simone G, Devereux RB, Roman MJ, Ganau A, Saba PS, Alderman MH et al. Assessment of left ventricular function by the midwall fractional shortening/end-systolic stress relation in human hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 1994;23(6):1444–51. PMID: 8176105
17. Wang J, Khoury DS, Yue Y, Torre-Amione G, Nagueh SF. Preserved left ventricular twist and circumferential deformation, but depressed longitudinal and radial deformation in patients with diastolic heart

- failure. *European Heart Journal*. 2008;29(10):1283–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn141
18. Choi J-O, Cho SW, Song YB, Cho SJ, Song BG, Lee S-C et al. Longitudinal 2D strain at rest predicts the presence of left main and three vessel coronary artery disease in patients without regional wall motion abnormality. *European Journal of Echocardiography*. 2009;10(5):695–701. DOI: 10.1093/ejehocardiography/epj041
 19. Sjøli B, Ørn S, Grenne B, Ihlen H, Edvardsen T, Brunvand H. Diagnostic Capability and Reproducibility of Strain by Doppler and by Speckle Tracking in Patients With Acute Myocardial Infarction. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2009;2(1):24–33. DOI: 10.1016/j.jcmg.2008.10.007
 20. Park YH, Kang S-J, Song J-K, Lee EY, Song J-M, Kang D-H et al. Prognostic Value of Longitudinal Strain After Primary Reperfusion Therapy in Patients with Anterior-wall Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2008;21(3):262–7. DOI: 10.1016/j.echo.2007.08.026
 21. Becker M, Lenzen A, Ocklenburg C, Stempel K, Kühl H, Neizel M et al. Myocardial Deformation Imaging Based on Ultrasonic Pixel Tracking to Identify Reversible Myocardial Dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(15):1473–81. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.10.066
 22. Voigt J. Comparison of deformation imaging and velocity imaging for detecting regional inducible ischaemia during dobutamine stress echocardiography. *European Heart Journal*. 2004;25(17):1517–25. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.05.014
 23. Moonen M, Lancellotti P, Zacharakis D, Pierard L. The Value of 2D Strain Imaging during Stress Testing. *Echocardiography*. 2009;26(3):307–14. DOI: 10.1111/j.1540-8175.2008.00864.x
 24. Lancellotti P, Cosyns B, Zacharakis D, Attena E, Van Camp G, Gach O et al. Importance of Left Ventricular Longitudinal Function and Functional Reserve in Patients With Degenerative Mitral Regurgitation: Assessment by Two-Dimensional Speckle Tracking. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2008;21(12):1331–6. DOI: 10.1016/j.echo.2008.09.023
 25. Salaun E, Casalta A-C, Donal E, Bohbot Y, Galli E, Tribouilloy C et al. Apical four-chamber longitudinal left ventricular strain in patients with aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction: analysis related with flow/gradient pattern and association with outcome. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2018;19(8):868–78. DOI: 10.1093/ehjci/jex203
 26. Ng ACT, Prihadi EA, Antoni ML, Bertini M, Ewe SH, Ajmone Marsan N et al. Left ventricular global longitudinal strain is predictive of all-cause mortality independent of aortic stenosis severity and ejection fraction. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2018;19(8):859–67. DOI: 10.1093/ehjci/jex189
 27. Kosmala W, Plaksej R, Strotmann JM, Weigel C, Herrmann S, Niemann M et al. Progression of Left Ventricular Functional Abnormalities in Hypertensive Patients with Heart Failure: An Ultrasonic Two-Dimensional Speckle Tracking Study. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2008;21(12):1309–17. DOI: 10.1016/j.echo.2008.10.006
 28. Liu Y-W, Tsai W-C, Su C-T, Lin C-C, Chen J-H. Evidence of Left Ventricular Systolic Dysfunction Detected by Automated Function Imaging in Patients With Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Journal of Cardiac Failure*. 2009;15(9):782–9. DOI: 10.1016/j.cardfail.2009.05.006
 29. Park S-J, Miyazaki C, Bruce CJ, Ommen S, Miller FA, Oh JK. Left Ventricular Torsion by Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Patients with Diastolic Dysfunction and Normal Ejection Fraction. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2008;21(10):1129–37. DOI: 10.1016/j.echo.2008.04.002
 30. Wang J, Khoury DS, Yue Y, Torre-Amione G, Nagueh SF. Left Ventricular Untwisting Rate by Speckle Tracking Echocardiography. *Circulation*. 2007;116(22):2580–6. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706770
 31. Cho G-Y, Marwick TH, Kim H-S, Kim M-K, Hong K-S, Oh D-J. Global 2-dimensional strain as a new prognosticator in patients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(7):618–24. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.04.061
 32. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2009;2(5):356–64. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.109.862334
 33. Wang J, Khoury DS, Thohan V, Torre-Amione G, Nagueh SF. Global Diastolic Strain Rate for the Assessment of Left Ventricular Relaxation and Filling Pressures. *Circulation*. 2007;115(11):1376–83. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.662882
 34. Sakurai D, Asanuma T, Masuda K, Koriyama H, Nakatani S. New Parameter Derived from Three-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography for the Estimation of Left Ventricular Filling Pressure in Nondilated Hearts. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2017;30(5):522–31. DOI: 10.1016/j.echo.2017.01.015
 35. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun J-P, Nihoyannopoulos P, Merlino J et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) Trial. *Circulation*. 2008;117(20):2608–16. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743120
 36. Tanaka H, Hara H, Saba S, Gorcsan J. Prediction of Response to Cardiac Resynchronization Therapy by Speckle Tracking Echocardiography Using Different Software Approaches. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(6):677–84. DOI: 10.1016/j.echo.2009.03.007
 37. Nesser H-J, Winter S. Speckle Tracking in the Evaluation of Left Ventricular Dyssynchrony. *Echocardiography*. 2009;26(3):324–36. DOI: 10.1111/j.1540-8175.2008.00866.x
 38. Stefani L, Pedrizzetti G, De Luca A, Mercuri R, Innocenti G, Galanti G. Real-time evaluation of longitudinal peak systolic strain (speckle tracking measurement) in left and right ventricles of athletes. *Cardiovascular Ultrasound*. 2009;7(1):17. DOI: 10.1186/1476-7120-7-17
 39. Richand V, Lafitte S, Reant P, Serri K, Lafitte M, Brette S et al. An Ultrasound Speckle Tracking (Two-Dimensional Strain) Analysis of Myocardial Deformation in Professional Soccer Players Compared With Healthy Subjects and Hypertrophic Cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*. 2007;100(1):128–32. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.02.063
 40. Friedberg MK, Slorach C. Relation Between Left Ventricular Regional Radial Function and Radial Wall Motion Abnormalities Using Two-Dimensional Speckle Tracking in Children With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*. 2008;102(3):335–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.03.064
 41. van Dalen BM, Caliskan K, Soliman OII, Nemes A, Vletter WB, ten Cate FJ et al. Left ventricular solid body rotation in non-compaction cardiomyopathy: A potential new objective and quantitative functional diagnostic criterion? *European Journal of Heart Failure*. 2008;10(11):1088–93. DOI: 10.1016/j.ejheart.2008.08.006
 42. Nesvetov V.V., Shkolnik E.L., Vasyuk Yu.A. The significance of global longitudinal systolic deformation in a two-dimensional image for early diagnosis of the cardiotoxic effect of chemotherapeutic agents (preliminary results). *Russian Heart Failure Journal*. 2013;14(3):127–30. [Russian: Несветов В.В., Школьник Е.Л., Васюк Ю.А. Значение глобальной продольной систолической деформации по двумерному изображению для ранней диагностики кардиотоксического действия химиопрепаратов (предварительные результаты). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2013;14(3):127-30]
 43. Biswas M, Sudhakar S, Nanda NC, Buckberg G, Pradhan M, Roomi AU et al. Two- and three-dimensional speckle tracking echocardiography: clinical applications and future directions. *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)*. 2013;30(1):88–105. DOI: 10.1111/echo.12079
 44. Tan TC, Scherrer-Crosbie M. Cardiac complications of chemotherapy: role of imaging. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*. 2014;16(4):296. DOI: 10.1007/s11936-014-0296-3

45. Tarr A, Stoebe S, Tuennemann J, Baka Z, Pfeiffer D, Varga A et al. Early detection of cardiotoxicity by 2D and 3D deformation imaging in patients receiving chemotherapy. *Echo Research and Practice*. 2015;2(3):81–8. DOI: 10.1530/ERP-14-0084
46. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim K-D, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(25 Pt A):2751–68. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.01.073
47. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2011;61(4):212–36. DOI: 10.3322/caac.20121
48. Stoodley PW, Richards DAB, Meikle SR, Clarke J, Hui R, Thomas L. The potential role of echocardiographic strain imaging for evaluating cardiotoxicity due to cancer therapy. *Heart, Lung & Circulation*. 2011;20(1):3–9. DOI: 10.1016/j.hlc.2010.09.007
49. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circulation. Cardiovascular Imaging*. 2012;5(5):596–603. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.112.973321
50. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *The American Journal of Cardiology*. 2011;107(9):1375–80. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.01.006
51. Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography*. 2013;26(5):493–8. DOI: 10.1016/j.echo.2013.02.008
52. Unitt C, Montazeri K, Tolaney S, Moslehi J. Cardiology patient page. Breast cancer chemotherapy and your heart. *Circulation*. 2014;129(25):e680-682. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007181
53. Toufan M, Pourafkari L, Ghahremani Nasab L, Esfahani A, Sanaat Z, Nikanfar A et al. Two-dimensional strain echocardiography for detection of cardiotoxicity in breast cancer patients undergoing chemotherapy. *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research*. 2017;9(1):29–34. DOI: 10.15171/jcvtr.2017.04
54. Boyd A, Stoodley P, Richards D, Hui R, Harnett P, Vo K et al. Anthracyclines induce early changes in left ventricular systolic and diastolic function: A single centre study. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175544. DOI: 10.1371/journal.pone.0175544
55. TArciniegas Calle MC, Sandhu NP, Xia H, Cha SS, Pellikka PA, Ye Z et al. Two-dimensional speckle tracking echocardiography predicts early subclinical cardiotoxicity associated with anthracycline-trastuzumab chemotherapy in patients with breast cancer. *BMC Cancer*. 2018 Oct 25;18(1):1037. doi: 10.1186/s12885-018-4935-z
56. Kasner M, Aleksandrov A, Escher F, Al-Saadi N, Makowski M, Spillmann F et al. Multimodality imaging approach in the diagnosis of chronic myocarditis with preserved left ventricular ejection fraction (MCpEF): The role of 2D speckle-tracking echocardiography. *International Journal of Cardiology*. 2017;243:374–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.05.038
57. Leitman M, Vered Z, Tyomkin V, Macogon B, Moravsky G, Peleg E et al. Speckle tracking imaging in inflammatory heart diseases. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2018;34(5):787–92. DOI: 10.1007/s10554-017-1284-y
58. Du Toit R, Herbst PG, van Rensburg A, Snyman HW, Reuter H, Doubell AF. Speckle tracking echocardiography in acute lupus myocarditis: comparison to conventional echocardiography. *Echo Research and Practice*. 2017;4(2):9–19. DOI: 10.1530/ERP-17-0005
59. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2010;31(19):2369–429. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq278
60. Romero J, Cao JJ, Garcia MJ, Taub CC. Cardiac imaging for assessment of left atrial appendage stasis and thrombosis. *Nature Reviews Cardiology*. 2014;11(8):470–80. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.77
61. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener H-C et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork and the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2007;9(11):1006–23. DOI: 10.1093/europace/eum191
62. Cianciulli TF. Two-dimensional speckle tracking echocardiography for the assessment of atrial function. *World Journal of Cardiology*. 2010;2(7):163–70. DOI: 10.4330/wjc.v2.i7.163
63. Kallergis EM, Goudis CA, Vardas PE. Atrial fibrillation: A progressive atrial myopathy or a distinct disease? *International Journal of Cardiology*. 2014;171(2):126–33. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.12.009
64. Nattel S, Harada M. Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation: recent advances and translational perspectives. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(22):2335–45. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.555
65. Karabay CY, Zehir R, Güler A, Oduncu V, Kalayci A, Aung SM et al. Left Atrial Deformation Parameters Predict Left Atrial Appendage Function and Thrombus in Sinus Rhythm with Suspected Cardioembolic Stroke: A Speckle Tracking and Transesophageal Echocardiography Study. *Echocardiography*. 2013;30(5):572–81. DOI: 10.1111/echo.12089
66. Miśkowiec D, Karolina K, Michalski BW, Uznańska-Loch B, Kurpesa M, Kasprzak JD et al. Left Atrial Dysfunction Assessed by Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Patients with Impaired Left Ventricular Ejection Fraction and Sleep-Disordered Breathing. *Echocardiography*. 2016;33(1):38–45. DOI: 10.1111/echo.12987
67. Dell’Era G, Rondano E, Franchi E, Marino PN, on behalf of the Novara Atrial Fibrillation (NAIF) Study Group. Atrial asynchrony and function before and after electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation. *European Journal of Echocardiography*. 2010;11(7):577–83. DOI: 10.1093/ejechocard/jeq010
68. Obokata M, Negishi K, Kurosawa K, Tateno R, Tange S, Arai M et al. Left Atrial Strain Provides Incremental Value for Embolism Risk Stratification over CHA2DS2-VASc Score and Indicates Prognostic Impact in Patients with Atrial Fibrillation. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2014;27(7):709–16.e4. DOI: 10.1016/j.echo.2014.03.010
69. Kupczynska K. Association between left atrial function assessed by speckle-tracking echocardiography and the presence of left atrial appendage thrombus in patients with atrial fibrillation. *The Anatolian Journal of Cardiology*. 2017;18(1):15–22. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2017.7613
70. Skaarup KG, Christensen H, Høst N, Mahmoud MM, Ovesen C, Olsen FJ et al. Usefulness of left ventricular speckle tracking echocardiography and novel measures of left atrial structure and function in diagnosing paroxysmal atrial fibrillation in ischemic stroke and transient ischemic attack patients. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2017;33(12):1921–9. DOI: 10.1007/s10554-017-1204-1
71. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1–39.e14. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003

Поступила 29.11.18 (Received 29.11.18)

Мкртумян А. М.¹, Маркова Т. Н.^{1,2}, Мищенко Н. К.¹

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова»
Минздрава России, Москва, Россия

² ГБУЗ «ГКБ №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия

АНАЛИЗ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ БЕЗОПАСНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, сахароснижающие препараты, сердечно-сосудистая безопасность, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа, ингибиторы натрийзависимого котранспортера глюкозы 2-го типа.

Ссылка для цитирования: Мкртумян А. М., Маркова Т. Н., Мищенко Н. К. Анализ сердечно-сосудистой безопасности современных сахароснижающих препаратов. *Кардиология*. 2019;59(7):76–83.

РЕЗЮМЕ

В 2008 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США пересмотрело процесс утверждения новых противодиабетических средств. В настоящее время перед регистрацией сахароснижающих препаратов (СП) должна быть продемонстрирована их сердечно-сосудистая безопасность по результатам международных многоцентровых исследований. Уже завершены исследования по оценке сердечно-сосудистых эффектов ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (SAVOR-TIMI53, EXAMINE и TECOS), ингибиторов натрийзависимого котранспортера глюкозы 2-го типа (EMPA-REG, CANVAS), агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа (ELIXA, EXSCEL, LEADER и SUSTAIN-6), инсулина сверхдлительного действия (DEVOTE). Результаты данных исследований доказали сердечно-сосудистую безопасность современных СП. В то же время исследования EMPA-REG OUTCOME (эмплаглифлозин), CANVAS (канаглифлозин) и LEADER (лираглутид) продемонстрировали кардиопротективный эффект ингибиторов натрийзависимого котранспортера глюкозы 2-го типа и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа, что послужило основанием для внесения изменений в клинические рекомендации по тактике ведения больных с сахарным диабетом 2-го типа.

Mkrtyunyan A. M.¹, Markova T. N.^{1,2}, Mishchenko N. K.¹

¹ A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

² City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia

ANALYSIS OF CARDIOVASCULAR SAFETY OF NOVEL GLUCOSE-LOWERING MEDICATIONS

Keywords: type 2 diabetes; glucose-lowering medications; cardiovascular safety; glucagon-like peptide-1 receptor agonist; sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors.

For citation: Mkrtyunyan A. M., Markova T. N., Mishchenko N. K.

Analysis of cardiovascular safety of novel glucose-lowering medications. 2019;59(7):76–83.

SUMMARY

In 2008 the Food and Drug Administration has revised approval process for new antidiabetic agents and introduced a requirement to demonstrate the cardiovascular safety in an international multicenter trial. Currently cardiovascular outcome trials of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors (SAVOR-TIMI53, EXAMINE and TECOS), sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (EMPA-REG, CANVAS), glucagon-like peptide-1 receptor agonists (ELIXA, EXSCEL LEADER and SUSTAIN-6), ultralong-acting and insulin (DEVOTE) have been completed. The trials confirmed cardiovascular safety of these glucose-lowering medications, and in addition, EMPA-REG OUTCOME (empagliflozin), CANVAS (canagliflozin) and LEADER (liraglutide) have also demonstrated cardioprotective effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists. These data led to the changes of clinical guidelines for the management of type 2 diabetes.

Information about the corresponding author: Markova Tatyana N. – MD, professor. E-mail: markovtn18@yandex.ru

В 2007 г. S. Nissen и К. Wolski опубликовали результаты мета-анализа, в котором было показано, что применение розиглитазона у пациентов с сахарным диабетом (СД)

2-го типа приводило к увеличению риска развития инфаркта миокарда (ИМ), а также смертности от других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Полученные

результаты инициировали интенсивные дебаты в отношении сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающих препаратов (СП). В 2008 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA), а затем в 2012 г. Европейское агентство по лекарственным препаратам (ЕМА) пересмотрели процесс утверждения новых противодиабетических средств. Перед регистрацией СП должны продемонстрировать сердечно-сосудистую безопасность по результатам международных многоцентровых исследований [2, 3].

Принятое FDA руководство определило ряд ключевых аспектов для оценки сердечно-сосудистой безопасности СП:

1. Сердечно-сосудистая безопасность СП считается доказанной, если верхняя граница 95% доверительного интервала (ДИ) для отношения рисков (ОР) развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) по сравнению с плацебо менее 1,3. В результате исследований до регистрации допустимо значение верхней границы 95% ДИ для ОР в диапазоне от 1,3 до 1,8, после регистрации – строго <1,3. Если до регистрации клинические данные демонстрируют верхнюю границу 95% ДИ для ОР <1,3, то дальнейшие исследования рекомендуется не проводить [2, 4].
2. Число пациентов, принимающих участие в исследованиях по оценке сердечно-сосудистой безопасности СП, должно составлять не менее 2500 [4]. В исследования необходимо включать пожилых пациентов, имеющих длительный анамнез течения СД, а также пациентов с нарушенной функцией почек [2, 4].
3. Продолжительность оценки СП должна составлять не менее 2 лет для получения достоверных данных о риске развития ССО [2, 4].
4. Все исследования по оценке безопасности СП II и III фазы должны включать проспективное независимое заключение о риске развития ССО. Согласно инструкциям FDA в качестве первичных конечных точек были выбраны основные ССО («неблагоприятные сердечно-сосудистые события – МАСЕ), включающие смерть от ССЗ, нефатальный ИМ и нефатальный инсульт. Кроме того, возможно проведение анализа частоты госпитализации по поводу острого коронарного синдрома, экстренной реваскуляризации миокарда и других вторичных конечных точек [2, 4].
5. Оценка сердечно-сосудистой безопасности СП может проводиться по результатам мета-анализа плацебо-контролируемых исследований, активно контролируемых исследований и других видов исследований [2, 4].

Таким образом, утвержденное FDA руководство привело к проведению многочисленных клинических исследований по определению сердечно-сосудистой безопасности СП [4].

Исследования по оценке сердечно-сосудистой безопасности СП

В настоящее время завершены многоцентровые международные исследования по оценке сердечно-сосудистых эффектов ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (SAVOR-TIMI53, EXAMINE и TECOS) [5–9], агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа (ELIXA, EXSCEL, LEADER и SUSTAIN-6) [10–13], ингибиторов натрийзависимого котранспортера глюкозы 2-го типа – иSGLT2 (EMPA-REG, CANVAS) [14, 15]. Кроме того, проведена оценка сердечно-сосудистой безопасности инсулина сверхдлительного действия (инсулина деглудек) [16]. Основные данные по оценке сердечно-сосудистых эффектов СП представлены в табл. 1.

Оценка сердечно-сосудистой безопасности ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4)

В 2013 г. завершилось исследование SAVOR-TIMI 53 по оценке сердечно-сосудистых эффектов саксаглиптина по сравнению с плацебо. Результаты исследования дали аналогичные с плацебо показатели комбинированной конечной точки МАСЕ, включающей смерть от ССЗ, ИМ или инсульт – ОР 1,00 (95% ДИ от 0,89 до 1,12; $p=0,99$). При раздельном анализе показателей МАСЕ ОР смерти от ССЗ составило 1,03 (95% ДИ от 0,87 до 1,22; $p=0,72$), ОР развития ИМ – 0,95 (95% ДИ от 0,80 до 1,12; $p=0,52$), ОР развития инсульта – 1,11 (95% ДИ от 0,88 до 1,39; $p=0,38$) [5]. Однако были получены неожиданные результаты. В группе саксаглиптина наблюдалось увеличение риска госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (СН) по сравнению с группой плацебо: ОР 1,2 (95% ДИ от 1,07 до 1,51; $p=0,007$) [5, 6]. Анализ полученных данных показал, что пациенты с высоким риском госпитализации по поводу СН имели скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин, анамнез СН, а также исходно повышенный уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT – proBNP) [6]. Смертность от всех причин в основной группе достоверно не изменилась: ОР 1,11 (95% ДИ от 0,96 до 1,27; $p=0,15$) [5].

В исследование EXAMINE включены больные с СД 2-го типа, перенесшие острый коронарный синдром за 15–90 дней до рандомизации. Пациентам назначался алоглиптин или плацебо. Через 1,8 года показатели комбинированной конечной точки МАСЕ были сопоставимы с показателями контрольной группы: ОР 0,96 (95% ДИ $\leq 1,16$ (верхняя граница интервала); $p=0,32$). Компоненты МАСЕ также достоверно не превосходили результаты, полученные в группе плацебо: ОР смерти от ССЗ составило 0,79 (95% ДИ от 0,6 до 1,04; $p=0,1$), ОР развития ИМ – 1,08 (95% ДИ от 0,88

Таблица 1. Оценка сердечно-сосудистых эффектов СП

Название	МАСЕ	Смерть от ССЗ	ОР (95% ДИ)			Госпитализация по поводу СН
			ИМ	Инсульт		
SAVOR-TIMI 53 (саксаглиптин) [5, 6]	1,00 (от 0,89 до 1,12) p=0,99*	1,03 (от 0,87 до 1,22) p=0,72	0,95 (от 0,80 до 1,12) p=0,52	1,11 (от 0,88 до 1,39) p=0,38	1,27 (от 1,07 до 1,51) p=0,007	
EXAMINE (алоглиптин) [7, 8]	0,96 (от ≤1,16) p=0,32*	0,79 (от 0,6 до 1,04) p=0,1*	1,08 (от 0,88 до 1,33) p=0,47*	0,91 (от 0,55 до 1,50) p=0,71*	1,19 (от 0,9 до 1,58) p=0,22	
TECOS (ситаглиптин) [9]	0,98 (от 0,89 до 1,08) p=0,65	1,03 (от 0,89 до 1,19) p=0,71	0,95 (от 0,81 до 1,11) p=0,49	0,97 (от 0,79 до 1,19) p=0,76	1,00 (от 0,83 до 1,20) p=0,98	
DEVOTE (инсулин деглудек) [16]	0,91 (от 0,78 до 1,06) p=0,21	0,96 (от 0,76 до 1,21) p=0,71	0,85 (от 0,68 до 1,06) p=0,15	0,9 (от 0,65 до 1,23) p=0,5	–	
ELIXA (ликсисенатид) [10]	1,02 (от 0,89 до 1,17) p=0,81	0,98 (от 0,78 до 1,22) p=0,85	1,03 (от 0,87 до 1,22) p=0,71	1,12 (от 0,79 до 1,58) p=0,54	0,96 (от 0,75 до 1,23) p=0,75	
EXSCEL (эксенатид) [11]	0,91 (от 0,83 до 1,00) p=0,06*	0,88 (от 0,76 до 1,02) p=0,096	0,97 (от 0,85 до 1,10) p=0,62	0,85 (от 0,70 до 1,03) p=0,095	0,94 (от 0,78 до 1,13) p=0,485	
LEADER (лираглутид) [12]	0,87 (от 0,78 до 0,97) p=0,01*	0,78 (от 0,66 до 0,93) p=0,007	0,88 (от 0,75 до 1,03) p=0,11	0,89 (от 0,72 до 1,11) p=0,3	0,87 (от 0,73 до 1,05) p=0,14	
SUSTAIN-6 (семаглутид) [13]	0,74 (от 0,58 до 0,95) p=0,02*	0,98 (от 0,65 до 1,48) p=0,92	0,74 (от 0,51 до 1,08) p=0,12	0,61 (от 0,38 до 0,99) p=0,04	1,11 (от 0,77 до 1,61) p=0,57	
EMPA-REG OUTCOME (эмпаглоглозин) [14]	0,86 (от 0,74 до 0,99) p=0,04*	0,62 (от 0,49 до 0,77) p<0,001	0,87 (от 0,70 до 1,09) p=0,23	1,18 (от 0,89 до 1,56) p=0,26	0,65 (от 0,50 до 0,85) p=0,002	
CANVAS (канаглифлозин) [15]	0,86 (от 0,75 до 0,97) p=0,02*	0,87 (от 0,72 до 1,06) p<0,001	0,85 (от 0,69 до 1,05) p<0,001	0,9 (от 0,71 до 1,15) p<0,001	0,67 (от 0,52 до 0,87) p<0,001	

СП – сахароснижающие препараты; МАСЕ – основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ИМ – инфаркт миокарда; СН – сердечная недостаточность; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал (интервал значений величины ОР, в котором с той или иной вероятностью находится значение параметра, например, частота МАСЕ); p – коэффициент достоверности статистической гипотезы; p* – коэффициент достоверности статистической гипотезы, применяемый для определения доказательства превосходства СП по сравнению с плацебо.

до 1,33; p=0,47), ОР развития инсульта – 0,91 (95% ДИ от 0,55 до 1,50; p=0,71). ОР смерти от всех причин на фоне приема алоглиптина составило 0,88 (95% ДИ от 0,71 до 1,09; p=0,23) [7]. В 2015 г. опубликованы данные ретроспективного анализа исследования EXAMINE, которые показали, что частота госпитализаций по поводу СН в группе алоглиптина и в группе плацебо достоверно не различалась: ОР 1,19 (95% ДИ от 0,90 до 1,58; p=0,22) [8].

Исследование TECOS продемонстрировало, что ситаглиптин не уступает плацебо по частоте возникновения первичной комбинированной точки МАСЕ: ОР 0,98 (95% ДИ от 0,89 до 1,08; p=0,65). Анализ вторичных конечных точек также показал сопоставимые с группой плацебо результаты: ОР смерти от ССЗ – 1,03 (95% ДИ от 0,89 до 1,19; p=0,71), ОР развития ИМ – 0,95 (95% ДИ от 0,81 до 1,11; p=0,49), ОР развития инсульта – 0,97 (95% ДИ от 0,79 до 1,19; p=0,76). Частота госпитализаций по поводу СН между двумя группами достоверно не различалась: ОР 1,00 (95% ДИ от 0,83 до 1,20; p=0,98). Смертность от всех причин не выявила преимуществ назначения ситаглиптина: ОР 1,01 (95% ДИ от 0,90 до 1,14; p=0,88) [9]. В целом проведенные исследования продемонстрировали нейтральный эффект группы иДПП-4 в отношении развития ССО.

Анализ исследования DEVOTE

Для подтверждения сердечно-сосудистой безопасности инсулина деглудек по сравнению с инсулином гларгин 100 ЕД/мл проведено исследование DEVOTE, в котором участвовали 7637 пациентов с СД 2-го типа и высоким риском развития ССО. После рандомизации все пациенты разделены на 2 группы, получающие терапию инсулином деглудек или инсулином гларгин 100 ЕД/мл в дополнение к стандартному лечению. Результаты исследования DEVOTE продемонстрировали неменьшую эффективность инсулина деглудек по сравнению с инсулином гларгин 100 ЕД/мл в отношении сердечно-сосудистой безопасности: первичная комбинированная точка МАСЕ отмечена у 325 (8,5%) пациентов в основной группе и у 356 (9,3%) в группе сравнения: ОР 0,91 (95% ДИ от 0,78 до 1,06; p=0,21). Показатели первичных конечных точек также выявили сопоставимые результаты между двумя группами: ОР смерти от ССЗ составило 0,96 (95% ДИ от 0,76 до 1,21; p=0,71), ОР развития ИМ – 0,85 (95% ДИ от 0,68 до 1,06; p=0,15), ОР развития инсульта – 0,9 (95% ДИ от 0,65 до 1,23; p=0,5). Общая смертность достоверно не различалась: ОР 0,91 (95% ДИ от 0,76 до 1,11; p=0,35) [16].

Таким образом, представленные результаты многочисленных международных многоцентровых исследований, инициированных по требованию FDA, доказали сердеч-

но-сосудистую безопасность современных СП. В связи с этим особый интерес представляют СП, показавшие кардиопротективные эффекты.

Анализ исследований сердечно-сосудистой безопасности агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа (аГПП-1)

В 2015 г. завершено исследование ELIXA по оценке риска возникновения ССО на фоне применения ликсисенатида у больных СД 2-го типа, перенесших ИМ или эпизод нестабильной стенокардии за 180 дней до рандомизации. Полученные результаты показали, что назначение ликсисенатида безопасно в данной категории больных: ОР первичной комбинированной точки MACE 1,02 (95% ДИ от 0,89 до 1,17; $p=0,81$). При раздельном анализе первичных конечных точек получены следующие данные: ОР смерти от ССЗ – 0,98 (95% ДИ от 0,78 до 1,22; $p=0,85$), ОР развития ИМ – 1,03 (95% ДИ от 0,87 до 1,22; $p=0,71$), ОР развития инсульта – 1,12 (95% ДИ от 0,79 до 1,58; $p=0,54$). Частота госпитализаций по поводу СН (ОР 0,96 при 95% ДИ от 0,75 до 1,23; $p=0,75$) и показатель общей смертности (ОР 0,94 при 95% ДИ от 0,78 до 1,13; $p=0,5$) на фоне приема ликсисенатида достоверно не различались с таковыми в группе плацебо [10].

Исследование EXSCCEL также не выявило преимуществ назначения аГПП-1 – эксенатида по сравнению с группой плацебо. ОР первичной комбинированной точки MACE составило 0,91 (95% ДИ от 0,83 до 1,00; $p=0,06$). Данные по вторичным конечным точкам продемонстрировали сопоставимые с группой сравнения результаты: ОР смерти от ССЗ – 0,88 (95% ДИ от 0,76 до 1,02; $p=0,096$), ОР развития ИМ – 0,97 (95% ДИ от 0,85 до 1,10; $p=0,62$), ОР развития инсульта – 0,85 (95% ДИ от 0,70 до 1,03; $p=0,095$). Кроме того, не было зафиксировано преимуществ назначения эксенатида при оценке частоты госпитализаций по поводу СН (ОР 0,94 при 95% ДИ от 0,78 до 1,13; $p=0,485$). Показатель общей смертности снизился на 14% – ОР 0,86 (95% ДИ от 0,77 до 0,97; $p=0,016$). Однако небольшая продолжительность исследования (2,4 года) и высокая частота отмены препарата ограничивают клиническое значение полученных результатов [11].

В 2016 г. опубликованы результаты исследования LEADER, продолжающегося 3,8 года. Участниками наблюдения стали 9 340 пациентов с СД 2-го типа и высоким риском развития ССО. Исследование LEADER продемонстрировало достоверное снижение частоты возникновения первичной комбинированной точки MACE в группе пациентов, принимающих лираглутид: ОР 0,87 (95% ДИ от 0,78 до 0,97; $p=0,01$). Однако достоверно не различались по сравнению с группой плацебо такие

показатели, как частота развития ИМ – ОР 0,88 (95% ДИ от 0,75 до 1,03; $p=0,11$), инсульта – ОР 0,89 (95% ДИ от 0,72 до 1,11; $p=0,3$) и госпитализаций по поводу СН – ОР 0,87 (95% ДИ от 0,73 до 1,05; $p=0,14$). В то же время на фоне приема лираглутида достоверно снизилась смертность от ССЗ на 22% – ОР 0,78 (95% ДИ от 0,66 до 0,93; $p=0,007$). Кроме того, в группе лираглутида (381 пациент, 8,2%) по сравнению с группой плацебо (447 пациентов, 9,6%) зафиксирована более низкая смертность от всех причин: ОР 0,85 (95% ДИ от 0,74 до 0,97; $p=0,02$) [12].

Основной целью исследования SUSTAIN-6 продолжительностью 2,1 года являлась оценка сердечно-сосудистой безопасности семаглутида. В исследовании принимали участие 3 297 пациентов в возрасте 50 лет и старше с установленными ССЗ или хроническими заболеваниями почек (хроническая болезнь почек 3-й стадии и выше), а также в возрасте 60 лет и старше, по крайней мере, с одним фактором риска развития ССО. В результате исследования установлена большая эффективность препарата по сравнению с группой плацебо в отношении снижения частоты развития ССО: ОР 0,74 (95% ДИ от 0,58 до 0,95; $p=0,02$). Смертность от ССЗ (ОР 0,98 при 95% ДИ от 0,65 до 1,48; $p=0,92$), частота развития ИМ (ОР 0,74 при 95% ДИ от 0,51 до 1,08; $p=0,12$), госпитализаций по поводу СН (ОР 1,11 при 95% ДИ от 0,77 до 1,61; $p=0,57$) и общая смертность (ОР 1,05 при 95% ДИ от 0,74 до 1,5; $p=0,79$) достоверно не различались. В то же время частота развития инсульта снизилась на 39% (ОР 0,61 при 95% ДИ от 0,38 до 0,99; $p=0,04$). Таким образом, исследование SUSTAIN-6 доказало большую эффективность семаглутида по сравнению с плацебо в отношении частоты возникновения MACE [13].

Результаты исследований свидетельствовали о неодинаковом влиянии группы аГПП-1 на частоту возникновения ССО, среди представителей которой наиболее выраженные кардиопротективные эффекты отмечены у лираглутида.

Оценка сердечно-сосудистой безопасности ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иSGLT2) Эмпаглифлозин

В исследовании EMPA-REG OUTCOME по оценке сердечно-сосудистой безопасности эмпаглифлозина, продолжительностью 3,1 года, принимали участие 7 020 пациентов с СД 2-го типа с уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) 7–10%. Средний возраст участников составил 63 года. В 57% случаев длительность СД превышала 10 лет. У 99% пациентов имелся отягощенный по ССЗ анамнез (ИМ, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная болезнь, заболевания периферических сосудов). После рандомизации все участники исследова-

ния разделены на 3 группы, получающие эмпаглифлозин в дозе 10 мг, 25 мг или плацебо.

Результаты исследования EMPA-REG OUTCOME показали, что применение эмпаглифлозина привело к снижению частоты развития ССО по сравнению с группой плацебо на 14% – ОР 0,86 (95% ДИ от 0,74 до 0,99; $p=0,04$). При более детальном анализе результатов исследования ОР смерти от ССЗ составило 0,62 (95% ДИ от 0,49 до 0,77; $p=0,001$), ОР развития ИМ – 0,87 (95% ДИ от 0,70 до 1,09; $p=0,23$), инсульта – 1,24 (95% ДИ от 0,92 до 1,67; $p=0,16$). Частота госпитализаций по поводу СН уменьшилась на 35% по сравнению с таковой в группе плацебо – ОР 0,65 (95% ДИ от 0,50 до 0,85; $p=0,002$). В группе эмпаглифлозина установлено достоверное снижение общей смертности на 32% – ОР 0,68 (95% ДИ от 0,57 до 0,82; $p<0,001$). Нежелательные явления в группах эмпаглифлозина и плацебо достоверно не различались, за исключением увеличения частоты инфекций половых органов в основной группе.

Таким образом, применение эмпаглифлозина у пациентов с СД 2-го типа с высоким риском развития ССО на фоне стандартной гиполипидемической, гипотензивной и антиангинальной терапии привело к снижению частоты госпитализаций по поводу СН, смертности от ССЗ и смертности от всех причин [14].

Канаглифлозин

В 2017 г. опубликованы данные программы CANVAS по результатам исследований CANVAS и CANVAS – Renal (CANVAS-R). Исследование CANVAS, начатое в 2009 г. до регистрации канаглифлозина FDA, предоставило промежуточные данные по сердечно-сосудистым исходам. В 2014 г. для выполнения обязательств перед FDA по оценке сердечно-сосудистой безопасности канаглифлозина уже после его регистрации началось двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование CANVAS-R, анализ которого проводился совместно с анализом исследования CANVAS. Кроме того, исследование CANVAS-R было запланировано для оценки влияния препарата на показатели альбуминурии.

Средняя продолжительность наблюдения программы CANVAS составила 3,6 года. В исследованиях принимали участие 10142 пациента с СД 2-го типа с уровнем HbA_{1c} 7–10,5%. Средний возраст обследованных составил 63,3 года, средняя длительность СД – 13,5 года. Исходные характеристики пациентов были сопоставимыми в исследованиях CANVAS и CANVAS-R. Все участники исследования имели ССЗ или высокий риск развития ССО и получали необходимую терапию для контроля этих рисков. Пациенты были рандомизированы на 3 группы: в 1-й группе канаглифлозин назначался в дозе 300 мг,

во 2-й группе – в дозе 100 мг, 3-ю группу составили пациенты, получающие плацебо. Участникам исследования CANVAS-R назначался канаглифлозин в дозе 100 мг с возможностью титрования до 300 мг или плацебо.

Согласно объединенным результатам программы CANVAS, частота МАСЕ была достоверно ниже в группе канаглифлозина по сравнению с плацебо на 14% – ОР 0,86 (95% ДИ от 0,75 до 0,97; $p=0,02$). Оценка отдельных показателей МАСЕ показала, что ОР смерти от ССЗ составило 0,87 (95% ДИ от 0,72 до 1,06; $p<0,001$), ОР развития ИМ – 0,85 (95% ДИ от 0,69 до 1,05; $p<0,001$) и ОР развития инсульта – 0,9 (95% ДИ от 0,71 до 1,15; $p<0,001$). При анализе показателя смертности от всех причин не было продемонстрировано превосходства (ОР 0,87 при 95% ДИ от 0,74 до 1,01; $p=0,24$), в связи с чем дальнейшая оценка статистической значимости вторичных конечных точек не проводилась. В группе канаглифлозина также отмечено снижение риска госпитализаций по поводу СН на 33% – ОР 0,67 (95% ДИ от 0,52 до 0,87; $p<0,001$). Нежелательные явления в целом не отличались от ранее сообщенных. Однако была выявлена более высокая частота ампутаций в группе канаглифлозина (ОР 1,97 при 95% ДИ от 1,41 до 2,75; $p<0,001$) преимущественно на уровне пальцев ног или плюсневых костей. Таким образом, в программе CANVAS получены данные, подтверждающие кардиопротективные эффекты канаглифлозина. Однако остается открытым вопрос о причинах повышенного риска ампутаций на фоне применения данного препарата [15].

Исследования EMPA-REG OUTCOME и CANVAS доказали благоприятное влияние иSGLT2 на сердечно-сосудистую систему. В то же время кардиопротективные эффекты эмпаглифлозина оказались более выраженными, чем у канаглифлозина.

Дапаглифлозин

Предварительная оценка сердечно-сосудистой безопасности дапаглифлозина получена по данным мета-анализа 5 исследований IIb фазы и 16 исследований III фазы. Общее число участников исследований составило 9339, среди которых 5936 получали дапаглифлозин в дозе 2,5–10 мг и 3403 составили группу контроля. Проведенный анализ показал, что дапаглифлозин снижает частоту развития ССО на 23% в общей популяции (ОР 0,77 при 95% ДИ от 0,54 до 1,1) и на 20% у пациентов с отягощенным по ССЗ анамнезом (ОР 0,80 при 95% ДИ от 0,53 до 1,22). При детальном анализе результатов в подгруппе пациентов с сердечно-сосудистым анамнезом установлено снижение смертности от ССЗ на 21% (ОР 0,79 при 95% ДИ от 0,37 до 1,69), ИМ на 42% (ОР 0,58 при 95% ДИ от 0,30 до 1,11) и госпитализаций по поводу СН на 63%

(ОР 0,37 при 95% ДИ от 0,16 до 0,8). Таким образом, полученные результаты продемонстрировали сердечно-сосудистую безопасность дапаглифлозина [17].

Исследование CVD-REAL

Особое значение имеет исследование CVD-REAL, которое представляет собой первый крупный анализ данных, полученных в клинической практике. Для исследования были отобраны 6 стран-участниц: США, Норвегия, Дания, Швеция, Германия и Великобритания. Основной целью исследования CVD-REAL стало сравнение частоты госпитализаций по поводу СН и смертности от общих причин в двух группах пациентов с СД 2-го типа. В первую группу вошли участники, которым впервые назначался любой представитель иSGLT2 (канаглифлозин, дапаглифлозин или эмпаглифлозин) как первый или дополнительный препарат. Вторую группу составили пациенты, принимающие другие классы СП (любой пероральный или инъекционный препарат), включая комбинацию фиксированных доз препаратов, если этот класс препаратов не назначался в предшествующий год. Данные собирались с помощью медицинских заявлений, первичной медицинской документации и национальных регистров. Всего отобраны 309 056 участников по 154 528 пациентов в каждой группе. Исходные характеристики обследованных сопоставимы в двух когортах и в странах-участницах. Средний возраст пациентов составил 57 лет. Большинство участников исследования принимали гипотензивные препараты (80%), статины (67%) и метформин (79%). Важно отметить, что в отличие от крупных рандомизированных исследований, подтвержденные ССЗ диагностировались у 13% обследованных вне зависимости от группы участников. При анализе результатов исследования получены неодинаковые данные по проценту назначения препаратов из группы иSGLT2. Так, при анализе госпитализаций по поводу СН длительность лечения дапаглифлозином составила 41,8%, канаглифлозином – 52,7%, эмпаглифлозином – 5,5% от общей длительности терапии иSGLT2. Анализ смертности от всех причин проводился по данным из 5 стран: Дании, Норвегии, Швеции, Великобритании и США. Продолжительность лечения дапаглифлозином составила 51%, канаглифлозином – 42,3% и эмпаглифлозином – 6,7% от общей продолжительности терапии иSGLT2. Результаты исследования CVD-REAL продемонстрировали, что применение иSGLT2 у пациентов с СД 2-го типа снижает частоту госпитализаций по поводу СН на 39% (ОР 0,61 при 95% ДИ от 0,51 до 0,73; $p < 0,001$) и общей смертности на 51% (ОР 0,49 при 95% ДИ от 0,41 до 0,57; $p < 0,001$) по сравнению с другими СП. Отмечено также снижение частоты событий комбинированной конечной точки, включающей госпитализацию по поводу СН и общей смертности, на 46% – ОР 0,54 (95% ДИ от 0,48 до 0,60; $p < 0,001$) [18].

Кроме того, для оценки сердечно-сосудистой безопасности новых пероральных СП в клинической практике проводилось исследование T. Nyström и соавт. [19]. Отличительной особенностью данного исследования является изучение взаимосвязи иДПП-4 и иSGLT2 (дапаглифлозина) с риском смерти от всех причин, развития ССЗ и тяжелой гипогликемии по сравнению с инсулинотерапией, а не с плацебо. Участниками исследования стали все пациенты с СД 2-го типа, зарегистрированные в Швеции, которые впервые начали принимать СП (иДПП-4 или иSGLT2) или инсулинотерапию с 1 июля 2013 г. по 31 декабря 2014 г. Всего 21758 пациентов распределены на 2 группы. В 1-ю группу вошли пациенты, принимающие иДПП-4 или дапаглифлозин, 2-ю составили пациенты, получающие инсулинотерапию. Через 1,5 года на фоне приема новых СП показано достоверное снижение риска смерти от всех причин на 44% (ОР 0,56 при 95% ДИ от 0,49 до 0,64; $p < 0,001$), ССЗ на 15% (ОР 0,85 при 95% ДИ от 0,73 до 0,99; $p = 0,037$) и гипогликемических состояний на 74% (ОР 0,26 при 95% ДИ от 0,12 до 0,57; $p = 0,001$) по сравнению с инсулинотерапией. При раздельном анализе сердечно-сосудистой безопасности СП лечение дапаглифлозином приводило к снижению риска смерти от всех причин и развития ССЗ, в то время как на фоне применения иДПП-4 отмечено только снижение риска смерти от всех причин [19].

Таким образом, на основании результатов многочисленных крупных международных многоцентровых исследований можно сделать вывод, что сердечно-сосудистая безопасность и кардиопротективные механизмы иSGLT2 являются класс-эффектом.

Заключение

Многочисленные многоцентровые международные исследования доказали высокую сердечно-сосудистую безопасность современных сахароснижающих препаратов, что послужило основанием для внесения изменений в клинические рекомендации по тактике ведения больных сахарным диабетом 2-го типа. Так, согласно российским алгоритмам, в качестве препарата первой линии при непереносимости или противопоказаниях к метформину возможно назначение ингибиторов дипептидилпептидазы-4, агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа или ингибиторов натрийзависимого котранспортера глюкозы 2-го типа – препаратов с минимальным риском развития гипогликемических состояний. В то же время результаты исследований EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, LEADER продемонстрировали кардиопротективный эффект ингибиторов натрийзависимого котранспортера глюкозы 2-го типа (эмпаглифлозина, канаглифлозина) и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа (лираглу-

тида). При наличии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа подтвержденных сердечно-сосудистых заболеваний предпочтение отдается эмпаглифлозину и лираглутиду, а при постановке диагноза сердечной недостаточности – эмпаглифлозину [20]. Согласно рекомендациям Американской ассоциации диабетологов от 2018 г., пациентам с уровнем гликированного гемоглобина $\geq 9\%$ вследствие неэффективности монотерапии или на старте медикаментозной терапии и с наличием сердечно-сосудистых заболеваний необходимо добавлять препараты, оказывающие доказанное положительное влияние на МАСЕ и/или смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Так, в данной группе пациентов рекомендовано назначение эмпаглифлозина, канаглифлозина или лираглутида, а при сердечной недостаточности – эмпаглифлозина или канаглифлозина [21].

Согласно Европейским клиническим рекомендациям от 2016 г. по диагностике и лечению острой и хрониче-

ческой сердечной недостаточности, в группе пациентов с сердечной недостаточностью и сахарным диабетом предпочтение отдается эмпаглифлозину как препарату, способному снизить число госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и смертность. Кроме того, в рекомендациях Европейского общества кардиологов по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний от 2016 г. рекомендовано более раннее назначение эмпаглифлозина у больных сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Данные по канаглифлозину и лираглутиду в кардиологические рекомендации не внесены в связи с тем, что исследования были опубликованы позднее [22, 23].

Таким образом, в рамках персонализированной медицины результаты многоцентровых исследований дают возможность клиницисту подобрать наиболее безопасное и эффективное терапевтическое средство каждому пациенту с сахарным диабетом 2-го типа.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nissen SE, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(24):2457–71. DOI: 10.1056/NEJMoa072761
2. FDA. Guidance for industry diabetes mellitus - evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. Silver Spring: FDA. 2008;1–8. [Av at: https://mafadoc.com/diabetes-mellitus-evaluating-cardiovascular-risk-in-new_59bdc9271723ddb43cd4314e.html]
3. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. London: EMA. 2012;1–28. [Av at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf]
4. Hirshberg B, Raz I. Impact of the U.S. Food and Drug Administration Cardiovascular Assessment Requirements on the Development of Novel Antidiabetes Drugs. *Diabetes Care*. 2011;34(Supplement_2):S101–6. DOI: 10.2337/dc11-s202
5. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(14):1317–26. DOI: 10.1056/NEJMoa1307684
6. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P et al. Heart Failure, Saxagliptin, and Diabetes Mellitus: Observations from the SAVOR-TIMI 53 Randomized Trial. *Circulation*. 2014;130(18):1579–88. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389
7. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(14):1327–35. DOI: 10.1056/NEJMoa1305889
8. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *The Lancet*. 2015;385(9982):2067–76. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62225-X
9. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(3):232–42. DOI: 10.1056/NEJMoa1501352
10. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(23):2247–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1509225
11. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(13):1228–39. DOI: 10.1056/NEJMoa1612917
12. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(4):311–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827
13. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(19):1834–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141
14. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(22):2117–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720
15. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(7):644–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925
16. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Gargine in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(8):723–32. DOI: 10.1056/NEJMoa1615692
17. Sonesson C, Johansson PA, Johnsson E, Gause-Nilsson I. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis. *Cardiovascular Diabetology*. 2016;15(1):37. DOI: 10.1186/s12933-016-0356-y
18. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, Wilding JP, Khunti K, Holl RW et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs Clinical Perspective: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation*. 2017;136(3):249–59. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190

19. Nyström T, Bodegard J, Nathanson D, Thuresson M, Norhammar A, Eriksson JW. Novel oral glucose-lowering drugs are associated with lower risk of all-cause mortality, cardiovascular events and severe hypoglycaemia compared with insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2017;19(6):831–41. DOI: 10.1111/dom.12889
20. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, Vikulova OK, Galstyan GR, Kuraeva TL et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. 8th edition. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1S):1–121. [Russian: Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Викулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. – 8-й выпуск. Сахарный диабет. 2017;20(1S):1–121]. DOI: 10.14341/DM20171S8
21. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Supplement 1):S73–85. DOI: 10.2337/dc18-S008
22. Ponikowski PA, Voors AD, Anker S, Bueno H, Cleland JGF, Coats A et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(1):7–81. [Russian: Ponikowski PA, Voors AD, Anker S, Bueno H, Cleland JGF, Coats A et al. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. Российский кардиологический журнал. 2017;22(1):7-81.]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81
23. 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

Поступила 24.07.18 (Received 24.07.18)

Гайнитдинова В. В.¹, Авдеев С. Н.^{1,2}

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

² ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия

НОВЫЕ БИОМАРКЕРЫ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Ключевые слова: легочная гипертензия, легочная артериальная гипертензия, биомаркеры, диагностическая, прогностическая значимость.

Ссылка для цитирования: Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н.

Новые биомаркеры легочной гипертензии. Кардиология. 2019;59(7):84–94.

РЕЗЮМЕ

Легочная гипертензия (ЛГ) представляет собой клинический синдром, характеризующийся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления, которое приводит к ремоделированию правого желудочка, его недостаточности и преждевременной смерти пациентов. Ранняя диагностика и мониторинг прогрессирования заболевания имеют решающее значение для принятия решений о необходимой терапии. «Золотым стандартом» диагностики ЛГ является катетеризация правых отделов сердца. Для мониторинга течения болезни используется оценка систолического давления в легочной артерии с помощью трансторакальной эхокардиографии. В дополнение к этому существует потребность в неинвазивных биомаркерах, отражающих патологические изменения в сосудах легочной артерии и позволяющих диагностировать ЛГ. В обзоре излагаются данные о таких биомаркерах, как срединный фрагмент проадреномедулина, карбоксиконцевой проэндотелин-1, коцептин, асимметричный диметиларгинин, 15-й фактор роста и дифференциации роста, которые классифицируются на основе их зависимости от дисфункции эндотелиальных клеток, воспаления, эпигенетики, функции сердца, окислительного стресса, внеклеточного матрикса. Определение биомаркеров, имеющих диагностическую ценность для прогнозирования тяжести, прогрессирования ЛГ и ответа на терапию, в простом анализе крови или конденсате выдыхаемого воздуха, значительно может снизить затраты на лечение и улучшить ведение больных ЛГ.

Gaynitdinova V. V.¹, Avdeev S. N.^{1,2}

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

² Pulmonology Research Institute, Moscow, Russia

NOVEL BIOMARKERS OF PULMONARY HYPERTENSION

Keywords: pulmonary hypertension; pulmonary arterial hypertension; biomarkers; diagnostic value; prognostic value.

For citation: Gaynitdinova V. V., Avdeev S. N. Novel Biomarkers of Pulmonary Hypertension. 2019;59(7):84–94.

SUMMARY

Pulmonary hypertension (PH) is a clinical syndrome characterized by a progressive increase in pulmonary vascular resistance (PVR), which leads to remodeling of the right ventricle (RV), right heart failure and premature death of patients. Early diagnosis and monitoring of disease progression are crucial for making decisions about the necessary therapy. The gold standard for the diagnosis of pulmonary hypertension is the right heart catheterization. The estimation of systolic pressure in pulmonary artery by means of transthoracic echocardiography is also used for monitoring the course of the disease. At present, there is still a need for non-invasive biomarkers that reflect pathological changes in pulmonary arterial vessels and allow diagnosing of PH. Our review outlines the new data about some biomarkers potentially useful for diagnosis and prognostication of PH. These biomarkers (mid-regional pro-adrenomedullin, carboxyterminal pro-endothelin-1, copeptin, asymmetric dimethylarginine, growth differentiation factor 15, and others) are classified based on their relationship to endothelial cell dysfunction, inflammation, epigenetics, cardiac function, oxidative stress, extracellular matrix. The determination of biomarkers that are of diagnostic value for predicting the severity, progression of PH and response to therapy, in a simple blood test or condensate of exhaled air, can significantly reduce treatment costs and improve PH management.

Information about the corresponding author: Gaynitdinova Viliya V. – MD, professor. E-mail: ivv_08@mail.ru

Легочная гипертензия (ЛГ) представляет собой клинический синдром, характеризующийся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), которое приводит к ремоделированию правого желудочка (ПЖ), его недостаточности и преждевременной смерти пациентов [1].

Ранняя диагностика и мониторинг прогрессирования заболевания имеют решающее значение для принятия решений о необходимой терапии. «Золотым стандартом» диагностики ЛГ является катетеризация правых отделов сердца. Для мониторинга течения болезни используется оценка систолического дав-

Таблица 1. Группы биомаркеров, характер исследуемых групп пациентов с ЛГ и основные выводы проведенных исследований

Группа биомаркеров	Биомаркер	Этиология ЛГ и число пациентов в исследовании (n)	Основные выводы
Маркеры функции сердца	BNP/ NT-proBNP	ИЛАГ (60) ЛАГ-ДЗСТ (68)	Плазменные концентрации NT-proBNP значительно коррелируют с ЛСС, СИ и ДЛАср [1–4]
		ЛГ у детей (88)	BNP теснее коррелирует с гемодинамическими изменениями, NT-proBNP является более клинически значимым предиктором летальности [5]
		ЛГ при ХОБЛ (22)	Концентрация BNP обладает высокой чувствительностью и специфичностью при диагностике ЛГ, может быть использована как маркер ЛГ больных ХОБЛ даже при умеренно выраженной ЛГ [6]
		ЛАГ (61)	Концентрация NT-proBNP является достоверным предиктором выживания при ЛАГ и надежным маркером эффективности лечения [7, 8]. Более высокие концентрации NT-proBNP связаны с повышенным риском смерти или трансплантации легких у пациентов с ЛАГ [9]
	proANP	ЛАГ (93)	Определение proANP и hs-TnT дает ценную прогностическую информацию при добавлении к установленным показателям наблюдения и прогноза, рекомендованным действующими клиническими рекомендациями при ЛАГ [10]
	NT-proCNP	ЛГ, ассоциированная с заболеваниями легких/ гипоксемией	Плазменные концентрации NT-proCNP значительно коррелируют с СДЛА, являются предиктором смерти у больных ХОБЛ с ЛГ [11–15]
	RDW	ИЛАГ (139) Контроль (40)	Показатель RDW стал предиктором смерти независимо от уровня NT-proBNP и результата ТШХ [16–19]
Новые сердечно-сосудистые биомаркеры	Цистатин С	ЛАГ (14) Контроль (10)	Концентрации цистатина С статистически значимо коррелируют с кардио- и гемодинамическими параметрами [20]
	Гомоцистеин	ЛАГ-ДЗСТ (30) Контроль (20) ЛГ-СН (31)	Выявлено значительное повышение уровня гомоцистеина при ЛАГ-ДЗСТ по сравнению с другими группами, но без корреляции с гемодинамикой [21]. Показано повышение концентрации гомоцистеина у пациентов с ИБС и ЛГ по сравнению с пациентами, перенесшими шунтирующие операции и без ЛГ [22]
	Тропонин I	ЛАГ (167)	Повышенная концентрация кардиоспецифичного тропонина коррелирует со смертностью [23, 24]
	Копептин	ЛАГ (92) Контроль (39)	Повышение концентрации копептина коррелировало с выживаемостью и тяжестью заболевания [25, 26]
Маркеры дисфункции эндотелия	СТ-proET1	ЛАГ (28)	Концентрация СТ-proET1 в крови коррелировала с ФК ВОЗ и со смертностью [27]
	MR-proADM	ЛГ-СН (728)	Показана статистически значимая корреляция между увеличением концентрации MR-proADM в плазме и смертностью [28, 29]
	ЛПВП	ЛАГ (69) ИЛАГ (76)	Низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности плазмы (ЛВП) связан с более высокой смертностью и клиническим ухудшением при ЛАГ [30]. Уровень холестерина ЛВП в сыворотке может служить показателем тяжести заболевания и прогноза у пациентов с ИЛАГ [31]
		ADMA	ЛАГ (35) Контроль (35)
Маркеры дисфункции эндотелия	Циркулирующие ангиогенные стимулирующие факторы (sEng, sVEGFR1, СРБ, ангиопоэтин-2)	ЛАГ-ДЗСТ (30) ДЗСТ (20) Контроль (20)	Повышенные концентрации ADMA у пациентов с ЛАГ-ДЗСТ статистически значимо коррелируют с гемодинамическими параметрами [21]
		ЛАГ (97) Контроль (56)	Концентрации в сыворотке sEng, sVEGFR1 и СРБ были увеличены у пациентов с ЛАГ; sEng имел наибольшее прогностическое значение для ЛАГ; sEng, СРБ, ангиопоэтин-2, показаны как наиболее чувствительные независимые маркеры для прогнозирования выживаемости [34–37]
	РСЕВ-АСЕ	ИЛАГ (25) ЛАГ-ДЗСТ (19) Контроль (23)	Этот новый маркер позволяет оценить функцию эндотелия <i>in vivo</i> , но в настоящее время предназначен только для исследовательских целей [38–40]

ления в легочной артерии (СДЛА) с помощью трансторакальной эхокардиографии. общепризнанным прогностическим биомаркером для контроля правожелудочковой недостаточности и миокардиального

стресса при ЛГ является мозговой натрийуретический пептид (BNP) [2].

В настоящее время существует потребность в других неинвазивных биомаркерах, отражающих патоло-

Таблица 1. Группы биомаркеров, характер исследуемых групп пациентов с ЛГ и основные выводы проведенных исследований (окончание)

Группа биомаркеров	Биомаркер	Этиология ЛГ и число пациентов в исследовании (n)	Основные выводы
Воспалительные маркеры	GDF-15	ЛАГ (76)	Повышение концентрации GDF-15 при ЛАГ коррелирует с ДЛАСр. Плазменные концентрации >1200 нг/л увеличили риск смерти [41]
	Галектин-3	ЛАГ (15) Контроль (10)	Наблюдалось значительное увеличение концентрации в сыворотке галектина-3 у пациентов с ЛАГ, которое коррелировало с гемодинамикой ПЖ [42–44]
	OPN	ИЛАГ (70) Контроль (40)	Повышенная концентрация остеоопонтина в плазме крови у больных с ЛАГ коррелировала с ФК по NYHA; 4-летняя выживаемость наблюдалась при концентрациях <34,5 нг/мл [45, 46]
	MIF	ЛАГ, ассоциированная с системным склерозом (15)	Циркулирующие концентрации значительно возрастают при ЛАГ, ассоциированной с системным склерозом, по сравнению с системным склерозом без ЛАГ, и коррелируют с ФК по NYHA [47, 48]
	Отношение нейтрофилов к лимфоцитам	ЛАГ (101)	Отмечена статистически значимая корреляция с ФК по NYHA и смертностью; но не является независимым предиктором смерти [49]
	CXCL13	ИЛАГ (42) ХТАГ (50)	Повышенная экспрессия CXCL13 наблюдалась у пациентов с ИЛАГ и ХТАГ, выявлены слабые ассоциации между концентрацией CXCL13 и критериями тяжести заболевания и прогноза [50, 51]
	МикроРНК (miRNAs)	ИЛАГ (12) Контроль (10)	Существует ряд микроРНК, экспрессия которых при ЛАГ отличается от таковой в контроле [52, 53]
Окислительный стресс	F2-изопростаны	ЛАГ (110)	Пациенты с концентрацией F2-изопростанов в моче выше медианы имеют повышенный риск смерти [54, 55]
	Окисленные липиды	ЛАГ (28) Контроль (21)	Сывороточные концентрации окисленных липидов значительно увеличиваются у пациентов с ЛАГ по сравнению с контролем [56, 57]
Биомаркеры, связанные с внеклеточным матриксом	MMP-2, TIMP-4	ЛАГ (36)	Концентрации всех 3 белков были значительно увеличены в плазме пациентов с ЛАГ независимо от ФК [58, 59]
	TNC	Контроль (44)	
Летучие соединения	Фактор роста эндотелия сосудов, лейкотриен В ₄ , простагландин Е ₂ , изопростан, нитраты и нитриты	ЛАГ (27) Контроль (30)	При ЛАГ можно обнаружить специфические летучие соединения [60]

BNP – мозговой натрийуретический пептид; NT-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; ИЛАГ – идиопатическая легочная артериальная гипертензия; ЛАГ-ΔЗСТ – легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с диффузными заболеваниями соединительной ткани; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; СИ – сердечный индекс; ДЛАСр. – среднее давление в легочной артерии; ЛГ – легочная гипертензия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; proANP – предшественник предсердного натрийуретического пептида; hs-TnT – высокочувствительный тропонин; NT-proCNP – N-концевой предшественник натрийуретического пептида С-типа; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; RDW – ширина распределения эритроцитов; ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой; СН – сердечная недостаточность; СТ-proET1 – карбоксиконцевой проэндотелин-1; ФК ВОЗ – функциональный класс по классификации Всемирной организации здравоохранения; MR-proADM – срединный фрагмент проадреномедулина; ЛВП – липопротеины высокой плотности; ADMA – асимметричный диметиларгинин; СРБ – С-реактивный белок; РСЕВ-АСЕ – связанный с эндотелием легочных капилляров ангиотензинпревращающий фермент; GDF-15 – 15-й фактор роста и дифференциации; OPN – остеоопонтин; ФК NYHA – функциональный класс сердечной недостаточности Нью-Йоркской Ассоциации Кардиологов; MIF – фактор ингибирования миграции макрофагов; CXCL13- хемокин CXС-лиганда-13; ХТАГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; MMP-2 – матричная металлопротеиназа-2; TIMP-4 – тканевый ингибитор матричной металлопротеиназы-4; TNC – тенаскин С.

гические изменения в сосудах легочной артерии (ЛА) и позволяющих диагностировать ЛГ.

В настоящем обзоре литературы излагаются данные о некоторых потенциально возможных биомаркерах для диагностики и прогнозирования течения ЛГ. Эти биомаркеры классифицируются на основе их зависимости от дисфункции эндотелиальных клеток, воспаления, эпигенетики, функции сердца, окислительного стресса, внеклеточного матрикса (см. табл. 1).

Биомаркеры, связанные с функцией сердца Мозговой натрийуретический пептид (BNP) и N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP)

BNP и NT-proBNP являются единственными биомаркерами, рекомендованными действующими руководствами по стратификации риска при ЛГ. Только для BNP приводятся рекомендации, касающиеся конечных точек лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ): в качестве

цели лечения предлагается «нормальный» BNP. Это справедливо как для взрослых, так и для детей. Актуальность BNP и NT-proBNP в качестве маркеров прогрессирования заболевания известны для идиопатической ЛАГ (ИЛАГ) и ассоциированной ЛАГ [3, 4]. Ретроспективное исследование, проведенное S. Takatsuki и соавт. с включением 88 детей с ЛГ, показало, что повышенные концентрации BNP и NT-proBNP являются клинически значимыми предикторами прогрессирования ЛГ и смерти. Однако BNP теснее коррелирует с гемодинамическими изменениями из-за более короткого периода полувыведения, а NT-proBNP является более клинически значимым предиктором летальности [5]. Г.В. Неклюдова и соавт. в своем исследовании показали, что концентрация BNP в плазме обладает высокой чувствительностью и специфичностью при диагностике ЛГ, отражает степень выраженности повышения давления в ЛА и может быть использована как маркер ЛГ при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) даже при умеренно выраженной степени ЛГ. Наряду с традиционными методами диагностики ЛГ определение концентрации BNP в плазме крови у больных ХОБЛ может быть полезно при диагностическом поиске, выборе терапевтических процедур и оценке эффективности проводимой терапии [6].

Концентрация NT-proBNP является не только достоверным предиктором выживания при ЛАГ, но и надежным маркером эффективности лечения. Действительно, А.К. Andreassen и соавт. продемонстрировали снижение концентрации NT-proBNP у пациентов с ЛАГ, реагирующих на терапию [7]. Кроме того, ретроспективное исследование показало, что концентрация NT-proBNP ≥ 1256 пг/мл на момент постановки диагноза была предиктором неблагоприятного прогноза. В том же исследовании подчеркивалось, что снижение концентрации NT-proBNP на 15% связано с выживанием в когорте пациентов [8]. N. Al-Naamani и соавт. недавно показали, что более низкая активность фактора Виллебранда, концентрации холестерина и более высокие концентрации NT-proBNP связаны с повышенным риском смерти или трансплантации легких у пациентов с ЛАГ [9].

Предшественник предсердного натрийуретического пептида (proANP)

T. Zelniker и соавт. показали, что proANP и высокочувствительный тропонин (hs-TnT) дают ценную прогностическую информацию при добавлении к установленным показателям наблюдения и прогноза, рекомендованным действующими клиническими рекомендациями при ЛАГ. Авторы подчеркивают важную роль кардиоспецифичных биомаркеров proANP и hs-TnT и предлагают использовать их для оценки стратификации риска у больных ЛАГ [10].

Натрийуретический пептид С-типа (CNP) и N-концевой предшественник натрийуретического пептида С-типа (NT-proCNP)

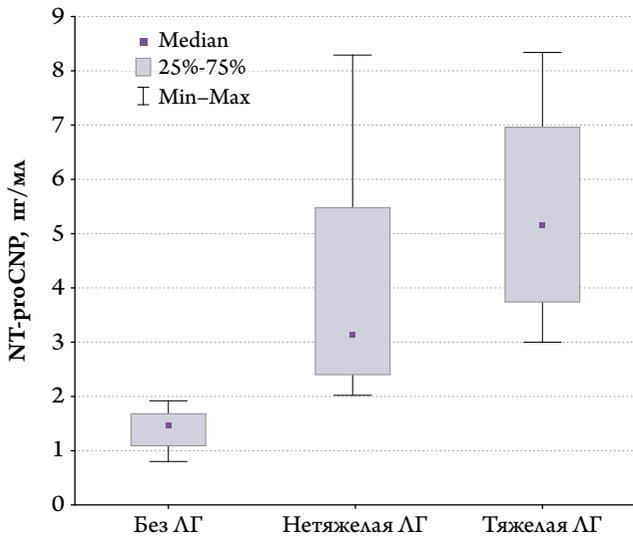
Натрийуретический пептид С-типа, связываясь с рецепторами мозгового натрийуретического пептида (BNP), через действие гуанилатциклазы и цГМФ оказывает вазодилатирующее действие и подавляет рост гладкомышечных клеток сосудов, модулируя их фенотип. N-концевой предшественник натрийуретического пептида С-типа (NT-proCNP) является паракринной молекулой и синтезируется в основном в эндотелии сосудов [11]. В плазме крови человека NT-proCNP циркулирует в эквивалентных концентрациях с CNP и считается более надежным маркером степени его биосинтеза [12]. R.I. Cargill и соавт. (1994) показали значительное (в 3,2 раза) повышение плазменного уровня CNP у больных при легочном сердце по сравнению с уровнем, наблюдаемым при хронической сердечной недостаточности. Авторы предположили, что причиной повреждения эндотелия, при котором CNP может просачиваться в плазму в большем количестве, является хроническая артериальная гипоксемия [13]. R. Kaiser и соавт. (2015) исследовали взаимосвязь натрийуретических пептидов (MR-proANP, NT-proBNP, NT-proCNP, DNP) со средним давлением в легочной артерии (ДЛАср.) у пациентов с ЛГ. Показаны корреляции NT-proCNP с давлением в правом предсердии (ДПср.). Взаимосвязь гемодинамических параметров с концентрацией натрийуретических пептидов была ослаблена у пациентов с повышенным уровнем креатинина в крови [14]. В нашем исследовании [15] показано повышение концентраций NT-proCNP и NT-proBNP у больных ХОБЛ, коррелирующее с уровнем СДЛА.

Полученные результаты позволяют рассматривать эти маркеры как чувствительные и специфичные тесты для прогнозирования развития и степени тяжести ЛГ при ХОБЛ. Повышение их уровня в крови больных ХОБЛ с ЛГ является предиктором смерти в период пребывания в стационаре (рис. 1, 2[15]).

Ширина распределения эритроцитов (RDW)

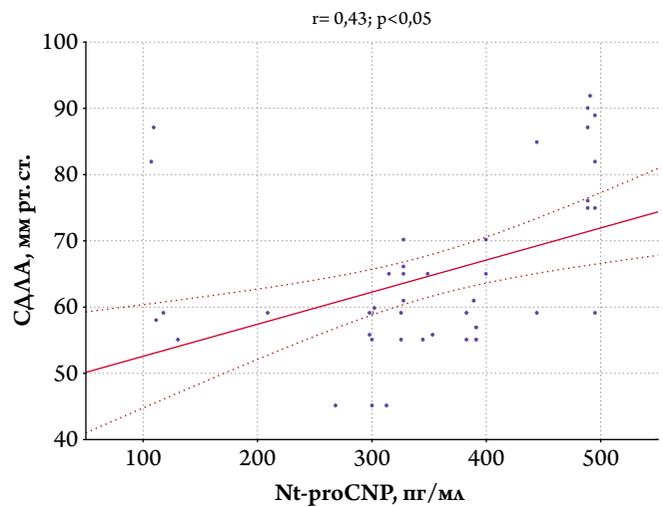
Показатель RDW изучался как биомаркер для оценки прогноза исходов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [16, 17]. Выявлены его взаимосвязи с атеросклерозом сонных артерий при артериальной гипертензии [18]. Данный маркер в настоящее время изучается как еще один потенциальный биомаркер для определения прогноза у пациентов с ИЛАГ. С. J. Rhodes и соавт. у 139 пациентов с ИЛАГ изучали биомаркеры RDW, 15-й фактор роста и дифференциации (GDF-15), интерлейкин-6 (IL-6), креатинин и NT-proBNP. Авторы обнаружили, что концентрации

Рисунок 1. Концентрации NT-proCNP у больных ХОБЛ в зависимости от наличия и степени тяжести ЛГ



NT-proCNP – N-концевой предшественник натрийуретического пептида С-типа; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЛГ – легочная гипертензия.

Рисунок 2. Корреляция концентрации NT-proCNP у больных ХОБЛ с уровнем СДЛА



NT-proCNP – N-концевой предшественник натрийуретического пептида С-типа; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.

этих биомаркеров связаны с прогнозом заболевания. Кроме того, авторы обнаружили, что измерение RDW в сочетании с NT-proBNP может значительно облегчить определение степени тяжести заболевания и быть потенциально важным показателем прогноза [19].

Цистатин С

В настоящее время цистатин С используется в качестве индикатора почечной фильтрации и измеряется у пациентов с почечной недостаточностью. В.Е. Fenster и соавт. обнаружили аномально высокие концентрации цистатина С у пациентов с ЛАГ, которые коррелировали с показателями функции и морфологии ПЖ [20]. Хотя когорта исследования была небольшой, концентрации цистатина С были значительно повышены у пациентов с ЛАГ. Цистатин С можно использовать вместе с BNP и NT-proBNP, так как его концентрации не зависят от возраста, пола или мышечной массы, что делает его потенциально более предпочтительным биомаркером при ЛАГ.

Гомоцистеин

В исследовании, проведенном С. Sanli и соавт., изучена взаимосвязь концентраций гомоцистеина и асимметричного диметиларгинина (ADMA) у пациентов с врожденными пороками сердца. Авторы обнаружили повышенную концентрацию гомоцистеина у пациентов с ЛАГ и врожденными пороками сердца, но не выявили корреляцию между концентрацией гомоцистеина и параметрами гемодинамики. Авторы также обнаружили, что повышение концентрации было более значимым у пациентов с цианозом по сравнению с таковыми без цианоза [21].

В другом исследовании, проведенном у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), также показана повышенная концентрация гомоцистеина у пациентов с ИБС и ЛГ по сравнению с пациентами, перенесшими шунтирующие операции и без ЛГ [22]. Однако требуются крупные клинические исследования, рекомендуемые гомоцистеин в качестве биомаркера для диагностики и прогнозирования исходов при ЛАГ.

Кардиоспецифичный тропонин I

М. Vélez-Martínez и соавт. сообщили о повышении концентраций высокочувствительного кардиоспецифичного тропонина I у пациентов с ЛАГ [23]. Уровни кардиоспецифичного тропонина I у таких пациентов позволяют оценить прогноз заболевания. Этот высокочувствительный анализ может использоваться для выявления пациентов с ЛАГ с повышенным риском смерти и улучшения существующих алгоритмов стратификации риска у этой категории больных. В исследовании М. Völkers и соавт. продемонстрировано увеличение содержания высокочувствительного кардиоспецифичного тропонина Т у пациентов с ЛАГ в ответ на максимальные физические нагрузки, тогда как концентрации других биомаркеров после физических нагрузок оставались постоянными [24].

Новые кардиоваскулярные биомаркеры

В последние годы были предложены новые сердечно-сосудистые биомаркеры: срединный фрагмент проадреномедулина (MR-proADM), срединный фрагмент натрийуретического пропептида (MR-proANP), копеп-

тин и карбоксиконцевой проэндотелин-1 (СТ-proET1) для прогнозирования и оказания помощи при различных сердечно-легочных заболеваниях [25–28]. M. Kolditz и соавт. недавно изучили корреляцию между изменением концентраций биомаркеров с гемодинамическими показателями и переносимостью физических нагрузок у пациентов с ЛАГ. Авторы пришли к выводу, что различные биомаркеры отражают специфические аспекты болезни при ЛАГ. Если NT-proBNP точнее всего прогнозирует гемодинамические нарушения, то изменения концентраций MR-proADM статистически значимо коррелируют с физической нагрузкой [29]. G.A. Heresi и соавт. показали, что низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности плазмы (ЛВП) связан с более высокой смертностью и клиническим ухудшением при ЛАГ [30]. В свою очередь Q.-H. Zhao и соавт. продемонстрировали, что уровень холестерина ЛВП в сыворотке может служить показателем тяжести заболевания и прогноза у пациентов с ИЛАГ [31].

Маркеры эндотелиальных клеток

Асимметричный диметиларгинин (ADMA)

ADMA является естественной аминокислотой и эндогенным ингибитором оксида азота (NO). В течение многих лет изучалась его роль при сердечно-сосудистых заболеваниях. ADMA образуется при метилировании остатков аргинина протеинаргининметилтрансферазой и последующем протеолизе, в то время как его элиминация достигается главным образом за счет деградации диметиларгининдиметиламиногидролазой. В исследовании S. Zhang и соавт. показано, что повреждение эндотелия может вызвать увеличение концентрации ADMA в плазме крови. Концентрация ADMA связана с уменьшением синтеза NO путем воздействия на сигнальный путь оксид азота/гуанозинмонофосфат (GMP) и возникающим вследствие этого повышением тонуса сосудов. Авторы утверждают, что при ЛАГ антиоксидантный потенциал уменьшается, и ADMA может быть полезным биомаркером при прогрессировании заболевания [32].

В более раннем исследовании G. Giannakoulas и соавт. показано, что ADMA может индуцировать дисфункцию легочного эндотелия посредством изменений экспрессии и активности коннексина-43 [33]. Коннексины представляют собой трансмембранные белки, которые образуют гемиканалы и щелевые соединения на клеточных мембранах, участвующие в переносе небольших сигнальных молекул между цитоплазмой, внеклеточным пространством и соединительными ячейками. Подавление экспрессии или функции коннексина-43 способствует закрытию ран кожных покровов, образованию грануляционной ткани и может облегчить рубцевание,

но механизмы недостаточно понятны. Как ADMA влияет на коннексины, еще предстоит изучить. В исследовании, проведенном C. Sanli и соавт., показано повышение концентраций ADMA у детей с врожденными пороками сердца. Необходимо проведение дополнительных проспективных клинических исследований, прежде чем признать ADMA как биомаркер ЛАГ [21].

Циркулирующие ангиогенные стимулирующие факторы

Циркулирующие ангиогенные стимулирующие факторы, которые регулируют ангиогенез, также изучаются в качестве биомаркеров ЛАГ. R. Malhotra и соавт. исследовали концентрации растворимого эндоглина, растворимого сосудистого эндотелиального рецептора фактора роста 1-го типа (sVEGFR1), NT-proBNP, С-реактивного белка (СРБ) и других биомаркеров в периферической крови у 97 пациентов с ЛАГ. Авторы обнаружили, что концентрации эндоглина и sVEGFR1 были повышены. Авторы также изучали экспрессию эндоглина в микрососудистом эндотелии легочной ткани пациентов и обнаружили, что их экспрессия при ЛАГ была значительно увеличена [34]. S.L. Tiede и соавт. подтвердили эти результаты в своем исследовании, в которое вошли 76 пациентов с ЛАГ, но не нашли корреляции между sVEGFR1 или фактором роста плаценты с показателями гемодинамики, тестом с 6-минутной ходьбой и выживаемостью [35].

N. Al-Naamani и соавт. недавно показали, что более низкая активность исходного уровня фактора Виллебранда была связана с повышенным риском смерти или трансплантации легких у пациентов с ЛАГ [9]. R. Damico и соавт. исследовали связь мощного ангиостатического фактора эндостатина с тяжестью заболевания и смертностью больных с ЛАГ. Сывороточные концентрации эндостатина коррелировали с функциональным классом (ФК), снижением переносимости физической нагрузки и показателями гемодинамики при катетеризации правых отделов сердца. Кроме того, эндостатин в сыворотке был определен как предиктор смерти [36].

В других исследованиях также продемонстрирована полезность циркулирующих ангиопоэтинов в качестве биомаркеров. Так, в исследовании P. Kümpers и соавт. показано, что концентрации ангиопоэтина-2 в крови коррелируют с ЛСС, и это делает данный биомаркер достоверным предиктором выживаемости больных с ЛАГ [37].

Ангиотензинпревращающий фермент, связанный с эндотелием легочных капилляров (PCEB-ACE)

Недавно показано, что активность PCEB-ACE может быть маркером функции легочного эндотелия

при нескольких заболеваниях, включая ИЛАГ, ЛАГ, ассоциированную с диффузными заболеваниями соединительной ткани, и системную склеродермию без признаков ЛАГ [38, 39]. Более того, D. Langleben и соавт. недавно продемонстрировали, что пациенты, не отвечающие на лечение эпопростенолом, имели сниженную активность РСЕВ-АСЕ. И, напротив, активность РСЕВ-АСЕ не уменьшалась у пациентов с ответом на специфическую ЛАГ-терапию [40].

Маркеры воспаления

15-й фактор роста и дифференциации (GDF-15)

GDF-15 является членом суперсемейства трансформирующего фактора роста мыши, в максимальных концентрациях наблюдается в печени взрослого человека. Это чувствительный к стрессу цитокин, который играет роль в регуляции воспаления во время болезни и повреждения тканей. N. Nickel и соавт. показали, что концентрации GDF-15 повышаются у пациентов с тканевой гипоксией, острым коронарным синдромом, легочной эмболией и у пациентов с ИЛАГ. Это увеличение концентрации GDF-15 может быть объяснено миокардиальным стрессом и, следовательно, может быть использовано в качестве показателя прогноза заболевания [41]. Авторы обнаружили, что GDF-15 улучшает прогностическую информацию, которую предоставляют более известные биомаркеры, такие как NT-proBNP, и измеряемые клинические показатели, такие как тест с 6-минутной ходьбой. Однако GDF-15 не является специфическим сердечно-сосудистым цитокином, поэтому его использование в качестве независимого биомаркера вызывает сомнения. Нужны дополнительные исследования, прежде чем можно будет установить его достоверную прогностическую значимость при ЛАГ.

Галектин-3

Галектин-3 секретируется макрофагами в ответ на механические и нейрогормональные стимулы. Он работает как эндокринный и паракринный фактор для стимуляции других макрофагов, фибробластов и воспалительных клеток. Показана прогностическая значимость определения галектина-3 у пациентов с сердечной недостаточностью [42]. Это основано на его повышенных концентрациях у пациентов с левожелудочковой недостаточностью, при которой, как считается, галектин-3 играет важную роль в ремоделировании сердца и фиброзе. Недавно В. Е. Fenster и соавт. изучали концентрации галектина-3 у пациентов с дисфункцией ПЖ и ЛАГ. У 15 пациентов с ЛАГ одновременно проводилась эхокардиография и измерялась концентрация в крови этого биомаркера. Была выявлена статистически значимая корреляция между морфологически-

ми изменениями ПЖ и концентрацией галектина-3. Концентрация последнего была повышена у всех пациентов с ЛАГ [43]. Галектин-3 играет ограниченную роль в ЛАГ при использовании в качестве единственного биомаркера. Его концентрация повышается у пациентов и с другими заболеваниями, включая почечную недостаточность, легочный и печеночный фиброз [44]. Тем не менее использование галектина-3 в сочетании с другими биомаркерами может представлять интерес при ЛАГ.

Остеопонтин (OPN)

Это еще один цитокин, концентрации которого повышаются при активации воспалительных или неопластических процессов. Данный цитокин активирует воспалительные клетки, включая макрофаги, макроциты и лимфоциты. В одном из исследований наблюдалось увеличение плазменных концентраций OPN у крыс с вызванной монокроталином ЛАГ, отвечающей на терапию [45]. Это открытие было подтверждено в исследовании J. M. Lorenzen и соавт. – у пациентов с ИЛАГ увеличивалась концентрация OPN. Определение концентрации OPN было особенно полезным для мониторинга реакции пациента на лечение [46]. J. M. Lorenzen и соавт. показали, что концентрация OPN коррелирует с физической нагрузкой, ФК и является независимым предиктором выживания. Поскольку повышение концентрации OPN не является специфическим для ИЛАГ, необходимы дополнительные исследования для определения преимуществ OPN в качестве прогностического биомаркера у этой категории пациентов.

Фактор ингибирования миграции макрофагов (MIF)

В недавно проведенном исследовании M. Le Hiress и соавт. обнаружено увеличение концентрации циркулирующего MIF в сыворотке пациентов с ЛАГ по сравнению с контролем, и это позволило сделать вывод о том, что причиной могут быть Т-лимфоциты. Кроме того, авторы обнаружили, что использование антагонистов MIF ISO-1 или анти-CD74-нейтрализующих антител в некоторых случаях приводит к исчезновению ЛГ у крыс и существенно снижает инфильтрацию воспалительными клетками [47]. K. Stefanantoni и соавт. недавно обнаружили значительно более высокие концентрации MIF и β -фактора роста стволовых клеток у пациентов с ИЛАГ и со вторичной по отношению к распространенному склерозу ЛАГ. Концентрации MIF у пациентов с ЛАГ прямо статистически значимо коррелировали с ФК по NYHA. Это указывает на то, что MIF можно использовать в качестве прогностического маркера у пациентов с ЛАГ [48].

Отношение нейтрофилов к лимфоцитам

В клиническом исследовании Е. Özpelit и соавт. показано, что отношение нейтрофилов к лимфоцитам коррелирует с хорошо известными прогностическими маркерами при ЛАГ, такими как ФК по NYHA, концентрация BNP и систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца (TAPSE) [49].

Хемокин СХС-лиганд-13 (CXCL13)

Хемокин СХС-лиганд-13 участвует в периваскулярном воспалении и ремоделировании легочных сосудов у пациентов с ИЛАГ. К. М. Olsson и соавт. исследовали, может ли CXCL13 также играть роль в патогенезе хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЛГ) и могут ли сывороточные уровни CXCL13 служить биомаркерами при ИЛАГ и ХТЛГ. Повышенная экспрессия CXCL13 наблюдалась при легочных сосудистых поражениях пациентов с ИЛАГ и ХТЛГ, а повышенные концентрации его в сыворотке крови были обнаружены у пациентов и с ИЛАГ, и при ХТЛГ. Это позволило предположить потенциальную роль CXCL13 в патогенезе обоих заболеваний. Авторы пришли к выводу, что с учетом слабых ассоциаций между концентрацией CXCL13 в сыворотке крови и критериями тяжести заболевания и прогноза CXCL13 вряд ли станет многообещающим биомаркером при ИЛАГ и ХТЛГ [50]. В исследованиях показано, что у больных с ХТЛГ биохимическими маркерами могут быть повышение в плазме больных концентрации фибринопептида А, фактора VIII, фактора Виллебранда, эндотелина I и сосудистого фактора роста наряду со снижением уровня тромбомодулина [51].

МикроРНК (miRNAs)

МикроРНК представляют собой небольшие небелковые кодирующие гены, которые функционируют при замораживании РНК и посттранскрипционной регуляции экспрессии генов. МикроРНК циркулируют в крови, и их концентрации могут быть отражением существующей сосудистой патологии. I. Sarrion и соавт. продемонстрировали роль miR23a, miR-130, miR-191, miR-204, miR-145, miR-27a, miR-328, miR-1-2, miR-199 и miR-744 в качестве потенциальных биомаркеров ИЛАГ. Из них miR-23a представляет особый интерес из-за его связи с легочной функцией. Считается также, что он регулирует транскрипцию генов, влияющих на прогрессирование ЛГ, включая рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом, γ -коактиватор-1 α , которые в настоящее время изучаются как потенциальные биомаркеры при прогрессировании ЛГ [52]. При ЛГ у крыс R. Paulin и соавт. обнаружили, что концентрации α -фактора некроза опухоли в сыворотке крови постепенно увеличива-

лись со временем, в то время как концентрации miR-208 в сыворотке крови снижались, что отражало его концентрации в миокарде измененного ПЖ [53].

Биомаркеры, связанные с окислительным стрессом

Воспаление и окислительный стресс при ЛАГ характеризуются усилением перекисного окисления липидов и уменьшением антиоксидантной защиты [54].

F2-изопростаны

Поиск биомаркеров для ИЛАГ не ограничивается исследованием крови и сыворотки, изучаются также биомаркеры и в других биологических жидкостях. J.-L. Cracowski и соавт. определяли F2-изопростаны в образцах мочи 110 взрослых с ИЛАГ. Эти соединения считаются маркерами окислительного стресса, и его точный источник еще не подтвержден. Авторы обнаружили, что F2-изопростаны являются независимыми предикторами смерти в течение 3 лет у пациентов с ИЛАГ. Кроме того, сделан вывод, что определение F2-изопростанов в образцах мочи у детей с семейным анамнезом ИЛАГ в отсутствие симптомов может помочь в раннем выявлении ЛГ [55].

Окисленные липиды

Окисленные липиды, такие как гидроксизетокситраеновые (HETE) и гидроксиктадекадиеновые кислоты (HODE), играют роль в патогенезе сосудистых заболеваний. Недавно проведенное исследование показало, что повышенная экспрессия miR193 может привести к значительному снижению ДЛА [56]. Авторы изучали ЛГ у двух видов грызунов и обнаружили, что концентрации окисленных липидов в плазме, таких как HETE и HODE, при ЛГ были значительно увеличены. Анализ микроРНК показал, что miR193 был значительно снижен в легочной ткани и сыворотке у пациентов с ЛАГ и у грызунов с ЛГ. Обработка плазмы аполипопротеином А-I, миметическим пептидом 4F с повышенной экспрессией miR193 в легких уменьшала концентрации окисленных липидов и приводила к исчезновению ЛГ, ранее существовавшей у обоих видов грызунов. Авторы пришли к выводу, что А-I, миметический пептид 4F и microRNA-193-3p могут оказывать терапевтическое действие у пациентов с ЛАГ. Кроме того, окисленные липиды плазмы крови могут служить биомаркерами для ЛАГ. Обнаружены также значительно повышенные концентрации эйкозаноидов плазмы 9-HODE, 13-HODE, 5-HETE, 12-HETE и 15-HETE у пациентов с ЛАГ [57]. Исследование подтвердило мнение о предполагаемой роли окислительного стресса и воспаления в патофизиологии ЛАГ.

Биомаркеры, связанные с внеклеточным матриксом

С. Schumann и соавт. в 2010 г. проверили гипотезу о том, что плазменные концентрации матричной металлопротеиназы-2 (ММР-2), ингибитора тканевой матричной металлопротеиназы-4 (ТИМР-4) и тенаскина С (ТНС) могут быть информативными в качестве биомаркеров для оценки тяжести ЛГ. В исследовании показано, что у пациентов с ЛГ значительно повышены концентрации ММР-2, ТИМР-4, ТНС и NT-proBNP. В частности, уровень ТИМР-4 был значительно повышен у пациентов с более высоким ФК по классификации NYHA, а также у пациентов с выраженной гипертрофией ПЖ [58]. М. Hessel и соавт. в 2009 г. обнаружили, что индуцированная монокроталином ЛГ и правожелудочковая недостаточность связаны со сбоем экспрессии гена миокардиального тенаскина С. Это приводит к повышению уровня тенаскина С в плазме крови. Статистически значимые корреляции плазменной концентрации ТНС в плазме с фракцией выброса ПЖ позволяют предположить, что тенаскин С является биомаркером правожелудочковой недостаточности, вызванной индуцированной ЛГ [59].

Летучие соединения в конденсате выдыхаемого воздуха при ЛАГ

Ж.К. Mansoor и соавт. сравнили конденсат выдыхаемого воздуха 30 здоровых людей и 27 пациентов с ИЛАГ III и IV ФК по NYHA. Обнаружено 62 вида

уникальных летучих органических соединений в контрольной группе, 32 вида уникальных летучих органических соединений в группе с ИЛАГ и 14 видов общих летучих органических соединений, выявленных в обеих группах. Шесть соединений значимо коррелировали с легочной гемодинамикой, такими важными в диагнозе ИЛАГ показателями, как ДЛАср, ЛСС или давление заклинивания ЛА [60].

Заключение

Несмотря на имеющийся ряд перспективных доклинических и клинических биомаркеров для диагностики и прогнозирования исходов у пациентов с легочной артериальной гипертензией, остаются проблемы валидации и корреляции с гемодинамическими параметрами. Для подтверждения диагностической и прогностической значимости перспективных биомаркеров необходимы большие клинические исследования и более чувствительные специфические анализы. Значительный интерес представляют потенциальные панели биомаркеров, так как отдельно взятый биомаркер может не предоставить всю необходимую информацию для конкретного пациента. Определение биомаркеров, имеющих диагностическую ценность для прогнозирования тяжести, прогрессирования заболевания и ответа на терапию, в простом анализе или конденсате выдыхаемого воздуха значительно может снизить затраты на лечение и улучшить прогноз легочной артериальной гипертензии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Chazova I.E., Avdeev S.N., Tsareva N.A., Volkov A.V., Martynuk T.V., Nakonechnikov S.N. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Therapeutic archive. 2014;86(9):4–23. [Russian: Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А., Волков А.В., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Терапевтический архив. 2014;86(9):4–23]
- Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). European Heart Journal. 2016;37(1):67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317
- Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F et al. Plasma Brain Natriuretic Peptide as a Prognostic Indicator in Patients With Primary Pulmonary Hypertension. Circulation. 2000;102(8):865–70. DOI: 10.1161/01.CIR.102.8.865
- Williams MH, Handler CE, Akram R, Smith CJ, Das C, Smee J et al. Role of N-terminal brain natriuretic peptide (N-TproBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. European Heart Journal. 2006;27(12):1485–94. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi891
- Takatsuki S, Wagner BD, Ivy DD. B-type Natriuretic Peptide and Amino-terminal Pro-B-type Natriuretic Peptide in Pediatric Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: Comparison of Brain Natriuretic Peptides. Congenital Heart Disease. 2012;7(3):259–67. DOI: 10.1111/j.1747-0803.2011.00620.x
- Neklyudova G.V., Avdeev S.N., Baymakanova G.E. Chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension: natriuretic brain peptide as a marker of pulmonary hypertension. Pulmonology. 2013;3:31–5. [Russian: Неклюдова Г.В., Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких и легочная гипертензия: мозговой натрийуретический пептид как маркер легочной гипертензии. Пульмонология. 2013;3:31–5]
- Andreassen AK, Wergeland R, Simonsen S, Geiran O, Guevara C, Ueland T. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide as an Indicator of Disease Severity in a Heterogeneous Group of Patients With Chronic Precapillary Pulmonary Hypertension. The American Journal of Cardiology. 2006;98(4):525–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.02.061
- Mauritz G-J, Rizopoulos D, Groepenhoff H, Tiede H, Felix J, Eilers P et al. Usefulness of Serial N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Measurements for Determining Prognosis in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. The American Journal of Cardiology. 2011;108(11):1645–50. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.07.025
- Al-Naamani N, Palevsky HI, Lederer DJ, Horn EM, Mathai SC, Roberts KE et al. Prognostic Significance of Biomarkers in Pulmonary Arterial Hypertension. Annals of the American Thoracic Society. 2016;13(1):25–30. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201508-543OC
- Zelniker T, Uhlmann L, Spaich S, Friedrich J, Preusch MR, Meyer FJ et al. Novel biomarkers for risk stratification in pulmonary arterial hypertension. ERJ Open Research. 2015;1(2):00008–2015. DOI: 10.1183/23120541.00008-2015

11. Sellitti DF, Koles N, Mendonça MC. Regulation of C-type natriuretic peptide expression. *Peptides*. 2011;32(9):1964–71. DOI: 10.1016/j.peptides.2011.07.013
12. Suga S. Cytokine-induced C-type natriuretic peptide (CNP) secretion from vascular endothelial cells—evidence for CNP as a novel autocrine/paracrine regulator from endothelial cells. *Endocrinology*. 1993;133(6):3038–41. DOI: 10.1210/en.133.6.3038
13. Cargill RI, Barr CS, Coutie WJ, Struthers AD, Lipworth BJ. C-type natriuretic peptide levels in cor pulmonale and in congestive heart failure. *Thorax*. 1994;49(12):1247–9. PMID: 7878562
14. Kaiser R, Grotemeyer K, Lepper P, Stokes C, Bals R, Wilkens H. Associations of circulating natriuretic peptides with haemodynamics in precapillary pulmonary hypertension. *Respiratory Medicine*. 2015;109(9):1213–23. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.02.014
15. Gaynitdinova V.V., Avdeev S.N., Sharafutdinova L.A., Gubaydulina R. Ya. Diagnostic and prognostic values of N-terminal pro-C type natriuretic peptide in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Pulmonology*. 2015;25(6):693–7. [Russian: Гайнитдинова В. В., Авдеев С. Н., Шарафутдинова Л. А., Губайдулина Р. Я. Диагностическая и прогностическая значимость N-концевого предшественника натрийуретического пептида С-типа у больных ХОБЛ с легочной гипертензией. Пульмонология. 2015;25(6):693-7]
16. Felker GM, Allen LA, Roscock SJ, Shaw LK, McMurray JVV, Pfeffer MA et al. Red Cell Distribution Width as a Novel Prognostic Marker in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(1):40–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.02.067
17. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, Moye L, Davis B, Pfeffer M. Relation Between Red Blood Cell Distribution Width and Cardiovascular Event Rate in People With Coronary Disease. *Circulation*. 2008;117(2):163–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.727545
18. Wen Y. High red blood cell distribution width is closely associated with risk of carotid artery atherosclerosis in patients with hypertension. *Experimental and Clinical Cardiology*. 2010;15(3):37–40. PMID: 20959889
19. Rhodes CJ, Wharton J, Howard LS, Gibbs JSR, Wilkins MR. Red cell distribution width outperforms other potential circulating biomarkers in predicting survival in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Heart*. 2011;97(13):1054–60. DOI: 10.1136/hrt.2011.224857
20. Fenster BE, Lasalvia L, Schroeder JD, Smyser J, Silveira LJ, Buckner JK et al. Cystatin C: A potential biomarker for pulmonary arterial hypertension: Cystatin C for pulmonary hypertension. *Respirology*. 2014;19(4):583–9. DOI: 10.1111/resp.12259
21. Sanli C, Oguz D, Olgunturk R, Tunaoglu FS, Kula S, Pasaoglu H et al. Elevated Homocysteine and Asymmetric Dimethyl Arginine Levels in Pulmonary Hypertension Associated With Congenital Heart Disease. *Pediatric Cardiology*. 2012;33(8):1323–31. DOI: 10.1007/s00246-012-0321-9
22. Ozerol IH, Pac FA, Ozerol E, Ege E, Yologlu S, Temel I et al. Plasma endothelin-1, homocysteine and serum nitric oxide values in patients with left-to-right shunt. *Indian Heart Journal*. 2004;56(6):653–7. PMID: 15751522
23. Vélez-Martínez M, Ayers C, Mishkin JD, Bartolome SB, García CK, Torres F et al. Association of Cardiac Troponin I With Disease Severity and Outcomes in Patients With Pulmonary Hypertension. *The American Journal of Cardiology*. 2013;111(12):1812–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.02.036
24. Völkers M, Rohde D, Zelniker T, Weiss CS, Giannitsis E, Katus HA et al. High-sensitive Troponin T increase after exercise in patients with pulmonary arterial hypertension. *BMC Pulmonary Medicine*. 2013;13(1):28. DOI: 10.1186/1471-2466-13-28
25. Khan SQ, O'Brien RJ, Struck J, Quinn P, Morgenthaler N, Squire I et al. Prognostic Value of Midregional Pro-Adrenomedullin in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(14):1525–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.12.038
26. Krüger S, Ewig S, Giersdorf S, Hartmann O, Suttorp N, Welte T. Cardiovascular and Inflammatory Biomarkers to Predict Short- and Long-Term Survival in Community-acquired Pneumonia: Results from the German Competence Network, CAPNETZ. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010;182(11):1426–34. DOI: 10.1164/rccm.201003-0415OC
27. Silva Marques J, Martins SR, Calisto C, Gonçalves S, Almeida AG, de Sousa JC et al. An exploratory panel of biomarkers for risk prediction in pulmonary hypertension: Emerging role of CT-proET-1. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2013;32(12):1214–21. DOI: 10.1016/j.healun.2013.06.020
28. Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P et al. Mid-Region Pro-Hormone Markers for Diagnosis and Prognosis in Acute Dyspnea. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(19):2062–76. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.02.025
29. Kolditz M, Seyfarth H-J, Wilkens H, Ewert R, Bollmann T, Dinter C et al. MR-proADM Predicts Exercise Capacity and Survival Superior to Other Biomarkers in PH. *Lung*. 2015;193(6):901–10. DOI: 10.1007/s00408-015-9802-y
30. Heresi GA, Aytakin M, Newman J, DiDonato J, Dweik RA. Plasma Levels of High-Density Lipoprotein Cholesterol and Outcomes in Pulmonary Arterial Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010;182(5):661–8. DOI: 10.1164/rccm.201001-0007OC
31. Zhao Q-H, Peng F-H, Wei H, He J, Chen F-D, Di R-M et al. Serum High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels as a Prognostic Indicator in Patients With Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *The American Journal of Cardiology*. 2012;110(3):433–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.03.042
32. Zhang S, Yang T, Xu X, Wang M, Zhong L, Yang Y et al. Oxidative stress and nitric oxide signaling related biomarkers in patients with pulmonary hypertension: a case control study. *BMC Pulmonary Medicine*. 2015;15(1):50. DOI: 10.1186/s12890-015-0045-8
33. Giannakoulas G, Mouratoglou S-A, Gatzoulis MA, Karvounis H. Blood biomarkers and their potential role in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. A systematic review. *International Journal of Cardiology*. 2014;174(3):618–23. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.04.156
34. Malhotra R, Paskin-Flerlage S, Zamanian RT, Zimmerman P, Schmidt JW, Deng DY et al. Circulating Angiogenic Modulatory Factors Predict Survival and Functional Class in Pulmonary Arterial Hypertension. *Pulmonary Circulation*. 2013;3(2):369–80. DOI: 10.4103/2045-8932.110445
35. Tiede SL, Gall H, Dörr O, Guilherme M dos S, Troldi C, Liebetrau C et al. New potential diagnostic biomarkers for pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2015;46(5):1390–6. DOI: 10.1183/13993003.00187-2015
36. Damico R, Kolb TM, Valera L, Wang L, Houston T, Tedford RJ et al. Serum Endostatin Is a Genetically Determined Predictor of Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;191(2):208–18. DOI: 10.1164/rccm.201409-1742OC
37. Kümpers P, Nickel N, Lukasz A, Golpon H, Westerkamp V, Olsson KM et al. Circulating angiopoietins in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2010;31(18):2291–300. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq226
38. Langleben D, Orfanos SE, Giovinazzo M, Hirsch A, Baron M, Senécal J-L et al. Pulmonary capillary endothelial metabolic dysfunction: Severity in pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease versus idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arthritis & Rheumatism*. 2008;58(4):1156–64. DOI: 10.1002/art.23405
39. Orfanos SE, Psevdi E, Stratigis N, Langleben D, Catravas JD, Kyriakidis M et al. Pulmonary capillary endothelial dysfunction in early systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism*. 2001;44(4):902–11. DOI: 10.1002/1529-0131(200104)44:4<902::AID-ANR147>3.3.CO;2-0
40. Langleben D, Orfanos SE, Giovinazzo M, Schlesinger RD, Hirsch AM, Blenkhorn F et al. Acute Vasodilator Responsiveness and Microvascular Recruitment in Idiopathic Pulmonary Arterial

- Hypertension. *Annals of Internal Medicine*. 2015;162(2):154–6. DOI: 10.7326/M14-1402
41. Nickel N, Kempf T, Tapken H, Tongers J, Laenger F, Lehmann U et al. Growth Differentiation Factor-15 in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2008;178(5):534–41. DOI: 10.1164/rccm.200802-2350C
 42. Ho JE, Liu C, Lyass A, Courchesne P, Pencina MJ, Vasan RS et al. Galectin-3, a Marker of Cardiac Fibrosis, Predicts Incident Heart Failure in the Community. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(14):1249–56. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.04.053
 43. Fenster BE, Lasalvia L, Schroeder JD, Smyser J, Silveira LJ, Buckner JK et al. Galectin-3 levels are associated with right ventricular functional and morphologic changes in pulmonary arterial hypertension. *Heart and Vessels*. 2016;31(6):939–46. DOI: 10.1007/s00380-015-0691-z
 44. Li LC, Li J, Gao J. Functions of Galectin-3 and Its Role in Fibrotic Diseases. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2014;351(2):336–43. DOI: 10.1124/jpet.114.218370
 45. Nadadur RD, Umar S, Wong G, Eghbali M, Iorga A, Matori H et al. Reverse right ventricular structural and extracellular matrix remodeling by estrogen in severe pulmonary hypertension. *Journal of Applied Physiology*. 2012;113(1):149–58. DOI: 10.1152/jap-physiol.01349.2011
 46. Lorenzen JM, Nickel N, Krämer R, Golpon H, Westerkamp V, Olsson KM et al. Osteopontin in Patients With Idiopathic Pulmonary Hypertension. *Chest*. 2011;139(5):1010–7. DOI: 10.1378/chest.10-1146
 47. Le Hissess M, Tu L, Ricard N, Phan C, Thuillet R, Fadel E et al. Proinflammatory Signature of the Dysfunctional Endothelium in Pulmonary Hypertension. Role of the Macrophage Migration Inhibitory Factor/CD74 Complex. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;192(8):983–97. DOI: 10.1164/rccm.201402-0322OC
 48. Stefanantoni K, Sciarra I, Vasile M, Badagliacca R, Poscia R, Pendolino M et al. Elevated serum levels of macrophage migration inhibitory factor and stem cell growth factor β in patients with idiopathic and systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension. *Reumatismo*. 2015;66(4):270–6. DOI: 10.4081/reumatismo.2014.774
 49. Özpelit E, Akdeniz B, Özpelit ME, Tas S, Bozkurt S, Tertemiz KC et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in pulmonary arterial hypertension. *Journal of International Medical Research*. 2015;43(5):661–71. DOI: 10.1177/0300060515589394
 50. Olsson KM, Olle S, Fuge J, Welte T, Hoepfer MM, Lerch C et al. CXCL13 in idiopathic pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respiratory Research*. 2016;17(1):21. DOI: 10.1186/s12931-016-0336-5
 51. Shaidakov E. V., Yevlakhov V. I. Role of endothelium in pathogenesis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Angiology and vascular surgery*. 2016;22(1):22–6. [Russian: Шайдаков Е. В., Евлахов В. И. Роль эндотелия в патогенезе хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензии. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2016;22(1):22–6]
 52. Sarrion I, Milian L, Juan G, Ramon M, Furest I, Carda C et al. Role of Circulating miRNAs as Biomarkers in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension: Possible Relevance of miR-23a. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2015;2015:792846. DOI: 10.1155/2015/792846
 53. Paulin R, Sutendra G, Gurtu V, Dromparis P, Haromy A, Provencher S et al. A miR-208–Mef2 Axis Drives the Decompensation of Right Ventricular Function in Pulmonary Hypertension. *Circulation Research*. 2015;116(1):56–69. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.303910
 54. Reis GS, Augusto VS, Silveira APC, Jordão AA, Baddini-Martinez J, Neto OP et al. Oxidative-Stress Biomarkers in Patients with Pulmonary Hypertension. *Pulmonary Circulation*. 2013;3(4):856–61. DOI: 10.1086/674764
 55. Cracowski J-L, Degano B, Chabot F, Labarère J, Schwedhelm E, Monneret D et al. Independent Association of Urinary F2-Isoprostanes With Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2012;142(4):869–76. DOI: 10.1378/chest.11-1267
 56. Sharma S, Umar S, Potus F, Iorga A, Wong G, Meriwether D et al. Apolipoprotein A-I Mimetic Peptide 4F Rescues Pulmonary Hypertension by Inducing MicroRNA-193-3p. *Circulation*. 2014;130(9):776–85. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.007405
 57. Ross DJ, Hough G, Hama S, Aboulhosn J, Belperio JA, Saggari R et al. Proinflammatory High-Density Lipoprotein Results from Oxidized Lipid Mediators in the Pathogenesis of Both Idiopathic and Associated Types of Pulmonary Arterial Hypertension. *Pulmonary Circulation*. 2015;5(4):640–8. DOI: 10.1086/683695
 58. Schumann C, Lepper PM, Frank H, Schneiderbauer R, Wibmer T, Kropf C et al. Circulating biomarkers of tissue remodelling in pulmonary hypertension. *Biomarkers*. 2010;15(6):523–32. DOI: 10.3109/1354750X.2010.492431
 59. Hessel M, Steendijk P, den Adel B, Schutte C, van der Laarse A. Pressure Overload-induced Right Ventricular Failure is Associated with Re-expression of Myocardial Tenascin-C and Elevated Plasma Tenascin-C Levels. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2009;24(3–4):201–10. DOI: 10.1159/000233246
 60. Mansoor JK, Schelegle ES, Davis CE, Walby WF, Zhao W, Aksenov AA et al. Analysis of Volatile Compounds in Exhaled Breath Condensate in Patients with Severe Pulmonary Arterial Hypertension. *PLoS ONE*. 2014;9(4):e95331. DOI: 10.1371/journal.pone.0095331

Поступила 29.01.19 (Received 29.01.19)

Альмуханова А. Б., Пивцова А. М., Зеленская Е. А.

Казахский Национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ЖЕЛУДОЧКОВ У ПАЦИЕНТА С ИМПЛАНТИРОВАННЫМ УСТРОЙСТВОМ LVAD HEART MATE II

Ключевые слова: сердечная недостаточность; устройство поддержки левого желудочка; фибрилляция желудочков.

Ссылка для цитирования: Альмуханова А. Б., Пивцова А. М., Зеленская Е. А. Фибрилляция желудочков у пациента с имплантированным устройством LVAD Heart Mate II. Кардиология. 2019;59(7):95–96.

РЕЗЮМЕ

В статье приводится описание клинического случая мужчины 46 лет, у которого дважды в течение полугода развивалась фибрилляция желудочков на фоне установленного LVAD Heart Mate II в связи с диагнозом дилатационная кардиомиопатия, бивентрикулярная хроническая сердечная недостаточность, которая потребовала проведения электрической и медикаментозной дефибрилляции с дальнейшим лечением в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Almukhanova A. B., Pivtsova A. M., Zelenskaya Y. A.

Kazakh National Medical University named after S. D. Asfendiyarov, Almaty, Kazakhstan

VENTRICULAR FIBRILLATION IN A PATIENT WITH IMPLANTED LEFT VENTRICULAR ASSIST DEVICE HEART MATE II

Keywords: heart failure; left ventricular assist device; ventricular fibrillation.

For citation: Almukhanova A. B., Pivtsova A. M., Zelenskaya Y. A. Ventricular Fibrillation in a Patient with Implanted Left Ventricular Assist Device Heart Mate II. 2019;59(7):95–96.

SUMMARY

In this article we present a clinical case of a 46-year-old man, who developed ventricular fibrillation at the background of implanted left ventricular assist device (LVAD) Heart Mate II because of dilated cardiomyopathy with biventricular chronic heart failure. Ventricular fibrillation required electrical and medical defibrillation with further treatment in the intensive care unit.

Information about the corresponding author: Almukhanova Aizhan B. – PhD. E-mail: aizhanbolat84@gmail.com

Имплантирование желудочкового вспомогательного устройства (left ventricular assist device – LVAD) в настоящее время используется как временная мера для пациентов, ожидающих пересадку донорского органа, или в качестве терапии у пациентов с прогрессирующей сердечной недостаточностью [1]. По данным зарубежных источников, период после имплантации LVAD может быть осложнен возникновением аритмий, в частности, фибрилляции желудочков [2–4]. В Республике Казахстан установка LVAD производится в «Национальном научном кардиохирургическом центре» (ННКЦ), где в период 2011–2017 гг. было проведено 39 процедур по установке данного устройства жителям г. Алматы. В дальнейшем пациенты наблюдаются в Городском кардиологическом центре (ГКЦ) г. Алматы. За время наблюдения умерли 16 пациентов, из которых 9 – в течение первого года после имплантации LVAD. Наиболее частой причиной летального исхода были тромбоэмболические осложнения [3]. Таким образом, в г. Алматы в настоящее время имеется

23 пациента, у которых потенциально можно ожидать развитие фибрилляции желудочков, и с каждым годом актуальность этой проблемы будет возрастать. Приводим описание клинического случая.

Пациент Т., 46 лет, был доставлен бригадой скорой медицинской помощи в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ГКЦ г. Алматы 27.08.18 с диагнозом: дилатационная кардиомиопатия. Пароксизмальная желудочковая тахикардия. При транспортировке пароксизм тахикардии был купирован внутривенным введением лидокаина.

При поступлении пациент предъявлял жалобы на одышку при незначительной физической нагрузке, сердцебиение, нехватку воздуха, общую слабость. Считает себя больным с 2007 г., когда впервые появились описанные жалобы, был установлен диагноз дилатационной кардиомиопатии, бивентрикулярной хронической сердечной недостаточности (ХСН) II функционального класса (NYHA). Несмотря на лечение с каждым годом

состояние больного ухудшалось, наблюдались неоднократные госпитализации в стационар. В 2012 г. в ННКЦ были выполнены имплантация LVAD типа Heart Mate II, ушивание левого желудочка, в раннем послеоперационном периоде в связи с тромбозом помпы – реимплантация LVAD. В 2013 г. был поставлен диагноз фибрилляции предсердий, длительно персистирующая форма (EHRA II по классификации European Heart Rhythm Association). В 2014 г. в ННКЦ проведено вскрытие и дренирование абсцессов передних грудной и брюшной стенок. Спустя 8 мес проведено зондирование полостей сердца по поводу развившейся легочной гипертензии, выявлено повышение легочного сосудистого сопротивления до 4,66 ед. Вуда. С 2017 г. проводится лечение LVAD-специфической инфекции, вызванной золотистым стафилококком.

В марте 2018 г. развилась пароксизмальная неустойчивая желудочковая тахикардия с переходом в фибрилляцию желудочков. В связи с развившимся состоянием был госпитализирован в ГКЦ г. Алматы, после купирования фибрилляции желудочков было продолжено лечение в стационаре, выписан с улучшением. Амбулаторно принимал торасемид, карведилол, ацетилсалициловую кислоту, периндоприл, варфарин.

Последнее ухудшение 26.08.18, когда стали беспокоить одышка при незначительной физической нагрузке, сердцебиение, нехватка воздуха, общая слабость, в связи с чем госпитализирован в ГКЦ г. Алматы. Объективно: общее состояние тяжелое за счет нарушения ритма и сердечной недостаточности. При аускультации сердца определяется шум работающей помпы, ритм неправильный, частота сердечных сокращений и артериальное давление не определяются. На электрокардиограмме фибрилляция желудочков, после электрической кардиоверсии мощностью 200 кДж – фибрилляция предсердий со средней частотой желудочковых сокращений 64 в минуту. По данным эхокардиографии, признаки дилатационной кардиомиопатии с увеличе-

нием конечного диастолического размера до 7,7 см. Рентгенография органов грудной клетки: гиперволемия. Признаки легочной венозной гипертензии 2–3-й степени, с обеих сторон усиление легочного рисунка застойного генеза. Металлоостеосинтез грудины. Тень сердца увеличена влево. Иммуноферментный анализ: тропонин 0,004 нг/мл. Общий анализ крови: гемоглобин 96 г/л, эритроциты $4 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоциты – $9,8 \cdot 10^9$ /л, палочко-ядерные 9%, сегментоядерные 75%, лимфоциты 10%, моноциты 6%, СОЭ 30 мм/ч. Коагулограмма: фибриноген 4,2 г/л, протромбиновое время 31,5 с, международное нормализованное отношение 1,98–2,78. Биохимический анализ крови: общий белок 72 г/л; мочевины 10,4 ммоль/л; креатинин 113 мкмоль/л; глюкоза 6,73 ммоль/л; билирубин общий 32,7 мкмоль/л; билирубин прямой 20,4 мкмоль/л; холестерин общий 3,52 ммоль/л; липопротеиды высокой плотности 0,76 ммоль/л; липопротеиды низкой плотности 2,5 ммоль/л; триглицериды 0,84 ммоль/л; С-реактивный белок 14,1 мг/л; калий 3,9 ммоль/л; скорость клубочковой фильтрации 80 мл/мин.

В качестве медикаментозного лечения применялись лекарственные препараты следующих групп: регуляторы водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного состояния, петлевые диуретики, микроэлементы, заменители плазмы, местные анестетики, стимуляторы гемопоеза, непрямые антикоагулянты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, нестероидные противовоспалительные средства, ингибиторы фосфодиэстеразы-5, α - и β -адреноблокаторы, цефалоспорины второго поколения, ингибиторы протонного насоса.

Выписан с клиническим улучшением на фоне терапии. Пациент отмечает улучшение самочувствия, повышение толерантности к физической нагрузке, отсутствие ангинозных болей.

Конфликт интересов не заявлен.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

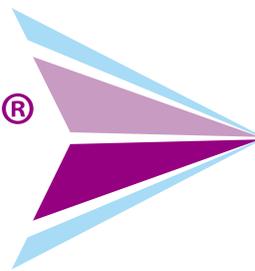
1. Nakahara S, Chien C, Gelow J, Dalouk K, Henrikson CA, Mudd J et al. Ventricular Arrhythmias After Left Ventricular Assist Device. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2013;6(3):648–54. DOI: 10.1161/CIRCEP.113.000113
2. Refaat M, Chemaly E, Lebeche D, Gwathmey JK, Hajjar RJ. Ventricular Arrhythmias after Left Ventricular Assist Device Implantation. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2008;31(10):1246–52. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2008.01173.x
3. Shirazi JT, Lopshire JC, Gradus-Pizlo I, Hadi MA, Wozniak TC, Malik AS. Ventricular arrhythmias in patients with implanted ventricular assist devices: a contemporary review. *Europace*. 2013;15(1):11–7. DOI: 10.1093/europace/eus364
4. Busch MC, Haap M, Kristen A, Haas CS. Asymptomatic Sustained Ventricular Fibrillation in a Patient With Left Ventricular Assist Device. *Annals of Emergency Medicine*. 2011;57(1):25–8. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2010.05.023

Поступила 10.01.19 (Received 10.01.19)

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

Тригрим

торасемид

Три доказанных
преимущества торасемида

Снижает сердечно-сосудистую
смертность¹



Замедляет развитие фиброза
миокарда и сосудов²



Снижает риск гипокалемии,
метаболически
нейтрален^{1,2}



1
РАЗ В СУТКИ

В новой упаковке!

Реклама

1 - Cosin J., Diez J. and TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study // Eur. J. Heart Fail/ – 2002. – 4(4). – 507-13.

2 - Lopez B, Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. Journal of the American College of Cardiology Vol. 43, No/ 11, 2004;2028-35

АО «АКРИХИН», 142450, Московская область,
Ногинский район, г. Старая Купавна,
ул. Кирова, 29, телефон/факс: (495)-95-03

 **акрихин**
Люди заботятся о Людях