

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ



МЕХАНИЗМЫ ПЛОХОЙ
ПЕРЕНОСИМОСТИ ФИЗИЧЕСКОЙ
НАГРУЗКИ У БОЛЬНЫХ С СНСФВ.
ЧАСТЬ I: РОЛЬ НАРУШЕНИЙ
СО СТОРОНЫ ЛЕВЫХ КАМЕР СЕРДЦА

ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР
И ФУНКЦИЯ ПОЧЕК ДО И ПОСЛЕ
ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ
С СНСФВ И СИМПТОМОМ БЕНДОПНОЭ

СТАБИЛЬНОСТЬ ХСН С ПОЗИЦИИ
ВРАЧА И ПАЦИЕНТА: ИЩЕМ ТОЧКИ
СОПРИКОСНОВЕНИЯ

ПОКАЗАТЕЛИ ЛЕВОЖЕЛУДОЧКОВО-
АРТЕРИАЛЬНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ФОРМАХ ИБС:
СВЯЗЬ С УРОВНЯМИ
ПРОАДРЕНОМЕДУЛЛИНА
И NT-PROBNP

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО
ФЕНОТИПА И ПРОГНОЗА ХСН
В СОЧЕТАНИИ С ХОБЛ

ХРОНИЧЕСКАЯ
ПРАВОЖЕЛУДОЧКОВАЯ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У БОЛЬНОГО
ДИФфуЗНЫМ ТОКСИЧЕСКИМ
ЗОБОМ И АЛКОГОЛЬНЫМ
ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

KARDIOLOGIA

6S'2019

Том 59

Один из основных препаратов для лечения ХСН согласно национальным рекомендациям¹

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

Повышает фракцию выброса ЛЖ^{4, 5}

для пациентов с ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ

Юперлио® – основа жизнеспасающей терапии пациентов с ХСН¹



Оптимальный результат на целевой дозе 200 мг 2 р/сутки⁶

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЮПЕРЛИО®

Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению. Валсартан + сакубитрил, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг и 200 мг. РУ № ЛП-003532. **Показания к применению.** Хроническая сердечная недостаточность (II–IV класса по классификации NYHA) у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Препарат применяют в составе комбинированной терапии с другими препаратами для лечения хронической сердечной недостаточности в качестве замены ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II). **Способ применения и доза.** Целевая (максимальная суточная) доза препарата Юперлио составляет 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. Рекомендуемая начальная доза препарата Юперлио составляет 100 мг (51,4 мг + 48,6 мг) 2 раза в сутки. В зависимости от переносимости дозу препарата Юперлио следует увеличивать в два раза каждые 2–4 недели вплоть до достижения целевой (максимальной суточной) дозы 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. У пациентов, не получающих ранее терапию ингибиторами АПФ или АРА II, или получавших эти препараты в низких дозах, начинать терапию препаратом Юперлио следует в дозе 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг) 2 раза в сутки с медленным повышением дозы (увеличение суточной дозы 1 раз в 3–4 недели). Применение препарата Юперлио возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены ингибитора АПФ. **Пожилые пациенты:** у пациентов старше 65 лет коррекция режима дозирования не требуется. **Препарат Юперлио не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности.** **Нарушение функции почек:** у пациентов с нарушениями функции почек легкой степени (класс А по классификации Чайлд – Пью) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг два раза в сутки с соблюдением осторожности. **Нарушение функции печени:** у пациентов с нарушениями функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд – Пью) коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс В по классификации Чайлд – Пью) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг два раза в сутки. Препарат Юперлио не рекомендуется к применению у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд – Пью). **Способ применения:** внутрь, независимо от приема пищи. **Противопоказания.** **Повышенная чувствительность к сакубитрилу или к валсартану, а также к другим вспомогательным компонентам препарата.** **Одновременное применение с иАПФ, а также период 36 часов после отмены иАПФ.** **Наличие ангионевротического отека в анамнезе на фоне предшествующей терапии иАПФ или АРА II.** **Наследственный ангионевротический отек.** **Одновременное применение с препаратами, содержащими аллицирен, у пациентов с сахарным диабетом или у пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м²).** **Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд – Пью), билирубинный цирроз и холестаза.** **Препарат Юперлио не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности, планирование беременности и период грудного вскармливания.** **Одновременное применение с другими препаратами, содержащими АРА II, т. к. в состав препарата входит валсартан.** **Особые указания.** **Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС):** препарат Юперлио не следует применять одновременно с другими иАПФ в связи с риском развития ангионевротического отека. Применение препарата Юперлио возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены иАПФ. **Применение иАПФ возможно не ранее, чем через 36 часов после приема препарата Юперлио.** **При развитии артериальной гипотензии следует рассмотреть вопрос о коррекции дозы диуретиков, сопутствующих гипотензивных средств, а также об устранении иных причин развития артериальной гипотензии (например, гиповолемии). Если, несмотря на эти меры, состояние сохраняется, дозу препарата Юперлио следует уменьшить или препарат следует на время отменить. Окончательная отмена препарата обычно не требуется. Перед началом применения препарата Юперлио следует проверить содержание натрия в организме и/или восполнить ОЦК.** **В случае клинически значимого ухудшения функции почек следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы препарата Юперлио. При применении препарата Юперлио у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек следует соблюдать осторожность.** **Гиперкалиемия:** препараты, способные увеличивать содержание калия в сыворотке крови (например, калийсберегающие диуретики, препараты калия) одновременно с препаратом Юперлио следует применять с осторожностью. В случае возникновения клинически значимой гиперкалиемии следует рассмотреть такие меры, как снижение потребления калия с пищей или коррекция дозы сопутствующих препаратов. Рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови, в особенности у пациентов с такими факторами риска, как тяжелые нарушения функции почек, сахарный диабет, гипотальмоаденома или диета с высоким содержанием калия. **Ангионевротический отек:** при развитии ангионевротического отека препарат Юперлио следует немедленно отменить и назначить надлежащее лечение и наблюдение пациента до полного и стойкого разрешения всех возникших симптомов. Повторно назначать препарат Юперлио не следует. **Применение препарата у пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе не изучено, следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов данной категории, т. к. они могут быть подвержены повышенному риску развития ангионевротического отека.** **У пациентов с ангионевротическим отеком на фоне предшествующей терапии иАПФ или АРА II в анамнезе, а также у пациентов с наследственным ангионевротическим отеком применение препарата противопоказано. Пациенты нефункционального риска могут быть более подвержены риску ангионевротического отека.** **У пациентов со стенозом почечной артерии препарат следует применять с осторожностью, регулярно контролировать функцию почек.** **Беременность и период грудного вскармливания:** применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. **Следует информировать пациенток о сокращенных репродуктивных потенциалах от возможных последствий применения препарата во время беременности, а также о необходимости использования надежных методов контрацепции во время беременности и в течение недели после его последнего приема.** **Повторное действие:** Очень часто (> 10%): гиперкалиемия, артериальная гипотензия, нарушение функции почек. Часто (1–9%): кашель, головоружение, почечная недостаточность, диарея, гипотензия, повышенная утомляемость, головная боль, обмороч, тошнота, астения, ортостатическая гипотензия, головокружение. Нечасто (0,1–1%): ангионевротический отек, постуральное головокружение. Частота неизвестна – гиперчувствительность (включая кожную сыпь, кожный зуд, ангионевроз), **Взаимодействие.** **Одновременное применение** **противопоказано:** **противопоказано** одновременное применение препарата Юперлио с аллицирен-содержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или с нарушениями функции почек (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² и не рекомендовано у двух последних). Препарат Юперлио не следует применять ранее, чем через 36 часов после прекращения терапии ингибитором АПФ. Терапию ингибитором АПФ следует начинать не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы препарата Юперлио. **Одновременное применение не рекомендовано:** АРА, одновременное применение препарата с аллициреном противопоказано у пациентов с нарушением функции почек (рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м²). **Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Юперлио со статинами, сиднефавилом, препаратами лития, калийсберегающими диуретиками, включая антагонисты минералокортикоидов (например, спиронолактон, триамтерен, амилорид), препаратами калия или заменителями соли, содержащими калий, нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), в т. ч. с селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ингибиторами ЦОГ-2), ингибиторами ОАТР1В1, ОАТР1В3, ОАТ3 (например, ризампилином, циклоспорином) или МРР2 (например, ритонавиром).** За более подробной информацией о препарате обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата Юперлио, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 200 мг, ООО «Новartis Фарма». **PARADIGM-HF – международное рандомизированное двойное слепое сравнительно-управляемое исследование в параллельных группах с активным контролем, медиана наблюдения 27 месяцев, пациенты с ХСН с ФВЛЖ <40%; n = 8442.** ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЛЖ – левый желудочек, иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента. * В качестве иАПФ использовался эналаприл. 1. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология, 2018;58(56). DOI: 10.18087 / cardio. 2475. 2. McMurray J.V., et al. N Engl J Med 2014; 371:993–1004;16:817–25. 3. Packer M, et al. Circulation 2015;131:54–61. 4. Almuftic A, et al. Am J Cardiovasc Dis. 2017;7(6):108–113. 5. Pandey A, et al. Can J Cardiol. 2017; 33(Suppl):161–162. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Юперлио®.

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

KARDIOLOGIJA

6S'2019

MONTHLY JOURNAL

Том 59

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

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

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

РЕДАКЦИЯ

121087, г. Москва, проезд Береговой, д. 5, корпус 2, помещение 215
тел.: +7 495 7652428
(моб. тел.) +7 926 2038202
E-mail: kruglova-cardio@mail.ru,
Web-сайт: lib.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@oss.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)
Галивич А. С. (Казань)	Мамедов М. Н. (Москва)	Чесникова А. И. (Ростов-на-Дону)
Гарганеева А. А. (Томск)	Марцевич С. Ю. (Москва)	Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)
Гендлин Г. Е. (Москва)	Недогода С. В. (Волгоград)	Явелов И. С. (Москва)
Гиляревский С. Р. (Москва)	Оганов Р. Г. (Москва)	Albert Waldo (США)
Глезер М. Г. (Москва)	Орлова Я. А. (Москва)	Cappato Riccardo (Италия)
Голицын С. П. (Москва)	Палеев Н. Р. (Москва)	ČEŠKA Richard (Чехия)
Грацианский Н. А. (Москва)	Панченко Е. П. (Москва)	Ma Chang-Sheng (Китай)
Гуревич М. А. (Москва)	Перепеч Н. Б. (Санкт-Петербург)	C. Michael Valentine (США)
Деев А. Д. (Москва)	Першуков И. В. (Воронеж)	Samuel Lévy (Франция)
Довгалецкий П. Я. (Саратов)	Погосова Н. В. (Москва)	
Драпкина О. М. (Москва)	Покровский А. В. (Москва)	

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

Отпечатано в ПК ПРИНТЭКС. Дата выхода 28.06.2019. Тираж 17 500 экз.

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

© ООО «Общество специалистов по сердечной недостаточности»

KARDIOLOGIJA

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

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

6S'2019

vol. 59

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

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

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

is cited and indexed: Web of Science и Scopus

Founder of the magazine

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

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

EDITORIAL OFFICE

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

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

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

PUBLISHER

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

Address for correspondence:

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

Catalog PRESSA ROSSII:

71440 – Personal, 71441 – Corporate

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

Deputy Editor – Arutyunov G. P. (Moscow)

Deputy Editor – Mareev V. Yu. (Moscow)

Deputy Editor – Sidorenko B. A. (Moscow)

Responsible secretarial – Liakishev A. A. (Moscow)

Responsible secretarial – Rylova A. K. (Moscow)

EDITORIAL BOARD

Ageev F. T. (Moscow)

Alekhin M. N. (Moscow)

Anker Stefan (Germany)

Ardashev A. V. (Moscow)

Aronov D. M. (Moscow)

Batyrallyev T. A. (Kyrgyzstan)

Boytsov S. A. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Galyavich A. S. (Kazan)

Garganeeva A. A. (Tomsk)

Gendlin G. E. (Moscow)

Gilyarevsky S. R. (Moscow)

Glezer M. G. (Moscow)

Golitsyn S. P. (Moscow)

Gratsiansky N. A. (Moscow)

Gurevich M. A. (Moscow)

Deev A. D. (Moscow)

Dovgalevsky P. Ya. (Saratov)

Drapkina O. M. (Moscow)

Duplyakov D. V. (Samara)

Zadionchenko V. S. (Moscow)

Zateyschikov D. A. (Moscow)

Kapelko V. I. (Moscow)

Karpov Yu. A. (Moscow)

Kobalava Zh. D. (Moscow)

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)

Dzhusipov A. K. (Kazakhstan)

Iosseliani D. G. (Moscow)

Karpov R. S. (Tomsk)

Kovalenko V. N. (Ukraine)

Kurbanov R. D. (Uzbekistan)

Popovich M. I. (Moldova)

Savina N. M. (Moscow)

Tereshchenko S. N. (Moscow)

Chazov E. I. (Moscow)

Shalaev S. V. (Moscow)

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

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

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

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

Printed in PC PRINTEX.

Periodicity – 12 issues per year

Circulation – 17 500 copies

Reprint is possible only with permission of publishing house

© ООО «Общество специалистов по сердечной недостаточности»

Содержание

ОБЗОРЫ

*Овчинников А. Г., Потехина А. В., Ибрагимова Н. М.,
Барабанова Е. А., Ющук Е. Н., Агеев Ф. Т.*

Механизмы плохой переносимости физической нагрузки у больных сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. Часть I: Роль нарушений со стороны левых камер сердца

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Космачева Е. Д., Бабич А. Э.

Липидный спектр и функция почек до и после трансплантации печени

*Драгунов Д. О., Соколова А. В., Арутюнов Г. П.,
Гасанова А. Д., Латышев Т. В.*

Качество жизни у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и симптомом бендопноэ

Виноградова Н. Г., Поляков Д. С., Фомин И. В., Соловьева Е. В.

Стабильность хронической сердечной недостаточности с позиции врача и пациента: ищем точки соприкосновения

Мясоедова Е. И., Воронина Л. П., Полунина О. С., Шварц Ю. Г.

Показатели левожелудочково-артериального взаимодействия при хронических формах ишемической болезни сердца: связь с уровнями проадренomedулина и N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида типа В

*Газизянова В. М., Булашова О. В.,
Хазова Е. В., Хасанов Н. Р., Ослопов В. Н.*

Особенности клинического фенотипа и прогноза хронической сердечной недостаточности в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

*Схиртладзе М. Р., Тимофеева А. А., Шульпекова Ю. О.,
Нечаев В. М., Баранов С. А., Супряга И. В.*

Хроническая правожелудочковая недостаточность у больного диффузным токсическим зобом и алкогольным циррозом печени: описание случая

Contents

REVIEWS

4 *Ovchinnikov A. G., Potekhina A. V., Ibragimova N. M.,
Barabanova E. A., Yushchyuk E. N., Ageev F. T.*

Mechanisms of exercise intolerance in patients with heart failure and preserved ejection fraction. Part I: The role of impairments in the left heart chambers

ORIGINAL ARTICLES

17 *Kosmacheva E. D., Babich A. E.*

Lipid spectrum and function of kidneys before and after liver transplantation

24 *Dragunov D. O., Sokolova A. V., Arutyunov G. P.,
Gasanova A. D., Latyshev T. V.*

Quality of life in patients with heart failure with preserved ejection fraction and the bendopnea symptom

33 *Vinogradova N. G., Polyakov D. S., Fomin I. V., Solovyova E. V.*

Stability of chronic heart failure from the position of a doctor and a patient: in search of contact points

41 *Myasoeдова E. I., Voronina L. P., Polunina O. S., Shvarts Yu. G.*

Indicators of the left ventricular-arterial coupling interaction in chronic forms of ischemic heart disease: relationships of the proadrenomedullin and N-terminal probrain natriuretic peptide

51 *Gazizyanova V. M., Bulashova O. V.,
Hazova E. V., Hasanov N. R., Oslopov V. N.*

Clinical features and prognosis in heart failure patients with chronic obstructive pulmonary diseases

CASE REPORT

61 *Shirtladze M. R., Timofeeva A. A., Shul'pekova Y. O.,
Nechaev V. M., Baranov S. A., Supryaga I. V.*

Chronic right ventricular failure in a patient with diffuse toxic goiter and alcoholic cirrhosis of the liver: case description

Овчинников А. Г.¹, Потехина А. В.¹,
Ибрагимова Н. М.¹, Барабанова Е. А.², Ющук Е. Н.³, Агеев Ф. Т.¹

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

² – ФГБОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет), 119991, Москва, ул. Трубевская, д. 8, стр. 2

³ – ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ, 127473, Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1

МЕХАНИЗМЫ ПЛОХОЙ ПЕРЕНОСИМОСТИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ У БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА. Часть I: Роль нарушений со стороны левых камер сердца

Ключевые слова: нагрузка, диастолическая дисфункция,
сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, гемодинамика

Ссылка для цитирования: Овчинников А.Г., Потехина А.В., Ибрагимова Н.М., Барабанова Е.А., Ющук Е.Н., Агеев Ф.Т. Механизмы плохой переносимости физической нагрузки у больных сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. Часть I: Роль нарушений со стороны левых камер сердца. Кардиология. 2019;59(6S):4–16

РЕЗЮМЕ

При нагрузке увеличение доставки кислорода к работающим мышцам достигается за счет четко скоординированного взаимодействия многих органов и систем: сердца, легких, сосудов, скелетных мышц и автономной нервной системы. При сердечной недостаточности с сохраненной ФВ нарушены все механизмы, участвующие в нормальной переносимости нагрузки. В первой части настоящего обзора рассматриваются нарушения со стороны левых камер сердца – диастолическая дисфункция ЛЖ, ослабление сократительного и хронотропного резервов, дисфункция левого предсердия; также представлены возможные способы их медикаментозной коррекции.

Ovchinnikov A. G.¹, Potekhina A. V.¹,
Ibragimova N. M.¹, Barabanova E. A.², Yushchyuk E. N.³, Ageev F. T.¹

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

² – I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Trubetskaya 8, bldg. 2, Moscow 119991, Russia

³ – A. I. Evdokimov Moscow State University for Medicine and Dentistry, Delegatskaya 20, Bld. 1, Moscow 127473, Russia

MECHANISMS OF EXERCISE INTOLERANCE IN PATIENTS WITH HEART FAILURE AND PRESERVED EJECTION FRACTION. PART I: THE ROLE OF IMPAIRMENTS IN THE LEFT HEART CHAMBERS

Keywords: exercise, diastolic dysfunction, heart failure with preserved ejection fraction, he-modynamics

For citation: Ovchinnikov A. G., Potekhina A. V., Ibragimova N. M., Barabanova E. A., Yushchyuk E. N., Ageev F. T.

Mechanisms of exercise intolerance in patients with heart failure and preserved ejection fraction.

Part I: The role of impairments in the left heart chambers. Kardiologiia. 2019;59(6S):4–16

SUMMARY

During exercise an increase in oxygen delivery to working muscles is achieved through well-coordinated interaction of many organs and systems: the heart, lungs, blood vessels, skeletal muscles, and the autonomic nervous system. In heart failure with preserved left ventricular ejection fraction, all mechanisms involved in the normal exercise tolerance are impaired. In the first part of this review, the impairments of the left heart chambers are considered - left ventricular diastolic dysfunction, the weakening of the contractile and chronotropic reserves, left atrium dysfunction; the possible ways of their medical correction are also presented.

Information about the corresponding author: Ovchinnikov A. G., e-mail: artcardio@mail.ru

Введение

Основным клиническим проявлением СН с сохраненной ФВ (СНсФВ) является плохая переносимость физической нагрузки. Любой больной СНсФВ хочет жить как можно дольше, но он также хочет жить комфортно и без излишних затруднений выполнять свои повседневные дела: ходить в магазин,

работать в огороде или нянчиться с внуками. Большинство больных СНсФВ – это люди пожилого и старческого возраста [1]. В этом возрасте СН обычно течет гораздо тяжелее, чем у более молодых больных. Ожидаемая же продолжительность жизни у пожилых больных, даже без учета наличия СНсФВ, всего лишь в силу возраста относительно невелика.

Поэтому многие эксперты считают, что при СНсФВ наши основные усилия должны в первую очередь быть направлены на поддержание приемлемого качества жизни, что напрямую связано с улучшением переносимости нагрузки.

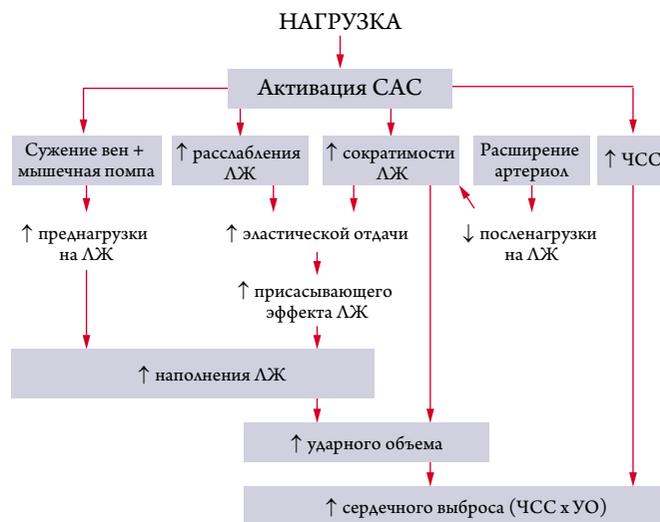
При СНсФВ основной причиной преждевременного прекращения нагрузки является повышение давления наполнения ЛЖ, однако у многих больных можно выявить и другие нарушения, каждое из которых вносит свою лепту в плохую переносимость нагрузок: недостаточный прирост сократимости желудочков и ЧСС при нагрузке, дисфункция левого предсердия (ЛП) и утрата синусового ритма, нарушение системной и легочной вазодилатации, повышение артериальной жесткости, слабость скелетной мускулатуры [2]. Обычно эти нарушения малозаметны в покое и дают о себе знать лишь при нагрузке и могут быть распознаны лишь с помощью нагрузочных проб. Все эти нарушения (правда, в гораздо меньшей степени) присутствуют у вполне здоровых пожилых людей [3–8], из-за чего многие эксперты склонны рассматривать СНсФВ, как крайнюю форму преждевременного старения сердца – состояния, получившего название «пресбикардия».

Несмотря на многообразие механизмов плохой переносимости нагрузки, обычно у того или иного больного преобладает не более одного-двух механизмов и наша первоочередная задача – уметь эти механизмы распознавать. Чем точнее будет наше распознавание, тем более «точечным» окажется наше терапевтическое воздействие. В первой части настоящего обзора рассматриваются нарушения со стороны левых камер сердца – диастолическая дисфункция ЛЖ, ослабление сократительного и хронотропного резервов, дисфункция ЛП, а также представлены возможные способы их медикаментозной коррекции.

Центральные (сердечные) механизмы нормальной переносимости нагрузки

При нагрузке значительно возрастают метаболические потребности организма, которые должны быть удовлетворены в полной мере, что достигается за счет четко скоординированного взаимодействия сердца, легких, сосудов, скелетных мышц и автономной нервной системы. Переносимость нагрузки чаще всего оценивают по объему потребляемого кислорода на высоте нагрузки (так называемому пиковому VO_2), который определяют в ходе кардио-пульмонального теста. В норме этот показатель превышает 20–25 мл/кг/мин, у больных СНсФВ он обычно равен 12–14 мл/кг/мин [9, 10]. Согласно уравнению Фика пиковое VO_2 равняется произведению сердечного выброса и разницы по содержанию кислорода между артериальным и венозным руслом. В норме при нагрузке VO_2 возрастает почти в 8 раз, что достигается за счет повышения сердечного выброса в 3 раза и разницы по содержанию O_2 в 2,5 раза [11]. В свою очередь, сердечный выброс равен произведению ударного объема

Рисунок 1. Механизмы повышения сердечного выброса при нагрузке у здоровых людей



ЛЖ — левый желудочек; САС — симпато-адреналовая система; УО — ударный объем; СВ — сердечный выброс; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Значительное увеличение сердечного выброса при нагрузке достигается за счет нескольких четко скоординированных эффектов: артериальной вазодилатации, положительного lusitропного эффекта, повышения сократимости ЛЖ, ЧСС и преднагрузки на желудочки.

и ЧСС, а разница по содержанию O_2 определяется оксигенирующей функцией легких, транспортной функцией крови (содержанием гемоглобина и его свойствами) и способностью работающих мышц извлекать из кровотока кислород. Подсчитано, что для того, чтобы увеличить доставку кислорода к работающим мышцам на 1 мл, ЛЖ должен увеличить свой сердечный выброс на 6 мл [12]. Увеличение сердечного выброса при нагрузке достигается за счет нескольких механизмов: 1) увеличения сократимости и ускорения активного расслабления обоих желудочков; 2) системной и легочной вазодилатации; 3) повышения ЧСС; 4) увеличения преднагрузки (рис. 1) [11]. У здоровых людей во время нагрузки сердечный выброс возрастает в 3 раза, в то время как у больных СНсФВ — лишь в 1,4 раза [13].

При нагрузке ударный объем ЛЖ увеличивается приблизительно на 40% за счет повышения его конечно-диастолического объема (КДО) и снижения конечно-систолического объема (КСО) [11]. Повышение КДО происходит в результате увеличения венозного возврата к сердцу за счет мышечного и вентиляционного насосов и централизации кровотока (уменьшения объема крови в венах внутренних органов, обладающих большой емкостью и перенаправления этого объема к сердцу) [14]. Повышение преднагрузки на желудочки приводит к дополнительному растяжению кардиомиоцитов, что по механизму Франка–Старлинга увеличивает силу их сокращения. Однако венозный возврат к сердцу и, соответственно, КДО желудочков могут увеличиваться лишь до определенного уровня – до достижения предела растяжимости перикарда, после чего дальнейшее увеличение удар-

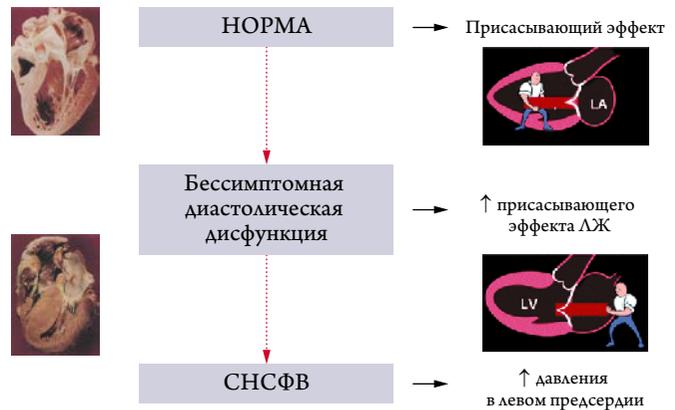
ного объема возможно лишь за счет более мощного опустошения ЛЖ (т. е. за счет снижения КСО) [11, 14]. Это, в свою очередь, достигается за счет увеличения сократимости ЛЖ, а также артериальной вазодилатации, благодаря чему облегчается изгнание крови из желудочка [15].

В целом же при нагрузке ударный объем повышается примерно до 50% от пикового $\dot{V}O_2$; дальнейший рост сердечного выброса происходит исключительно через повышение ЧСС [16]. ЧСС в начале нагрузки (до 100 уд/мин) повышается в основном за счет ослабления парасимпатического влияния на сердце; влияние со стороны симпато-адреналовой системы начинает сказываться на более поздних стадиях [14]. Важнейшим фактором возрастного снижения максимального прироста сердечного выброса при нагрузке является неспособность ЧСС «разогнаться» до нужного уровня – в таких случаях говорят об утрате хронотропного резерва [16].

Для обеспечения должного прироста ударного объема при нагрузке одного лишь сократительного резерва ЛЖ недостаточно – важно, чтобы увеличивался и объем его наполнения. Если этого не произойдет, то как бы ЛЖ хорошо не сокращался, он не сможет обеспечить должный прирост своего выброса. При нагрузке объем наполнения ЛЖ обычно увеличивается на 20–40% [17], что является сложной задачей, поскольку из-за синусовой тахикардии сокращается время, отводимое на наполнение. Эту задачу можно решить лишь одним способом: путем значительного повышения скорости кровотока через митральный клапан, то есть через повышение раннего диастолического градиента давления между левым предсердием и ЛЖ. В норме основным механизмом обеспечения должного наполнения ЛЖ при нагрузке является снижение минимального давления в ЛЖ (давления в нижележащей камере) за счет усиления присасывающего эффекта миокарда [18]; при СНсФВ наполнение ЛЖ обеспечивается главным образом за счет повышения среднего давления в ЛП (давления в вышележащей камере), что неминуемо приводит к возникновению одышки (рис. 2) [19].

Способность сердца увеличивать объем своего наполнения в условиях дефицита времени и без сопутствующего повышения давления наполнения называется диастолическим резервом. В основе диастолического резерва лежит: 1) повышение скорости активного расслабления миокарда (более быстрое закачивание ионов кальция $[Ca^{2+}]$ в саркоплазматический ретикулум и более быстрое разрывание связей актин-миозин); 2) увеличение сокращения ЛЖ и, соответственно, увеличение силы отдачи титиновых «пружин» во время последующей диастолы; 3) высокая податливость миокарда ЛЖ. Первые два механизма способствуют усилению присасывающего эффекта, третий «сдерживает» рост давления наполнения в условиях увеличенного притока крови к сердцу. Все эти механизмы до известной степени опосредуются за счет активации симпато-адреналовой системы (рис. 3).

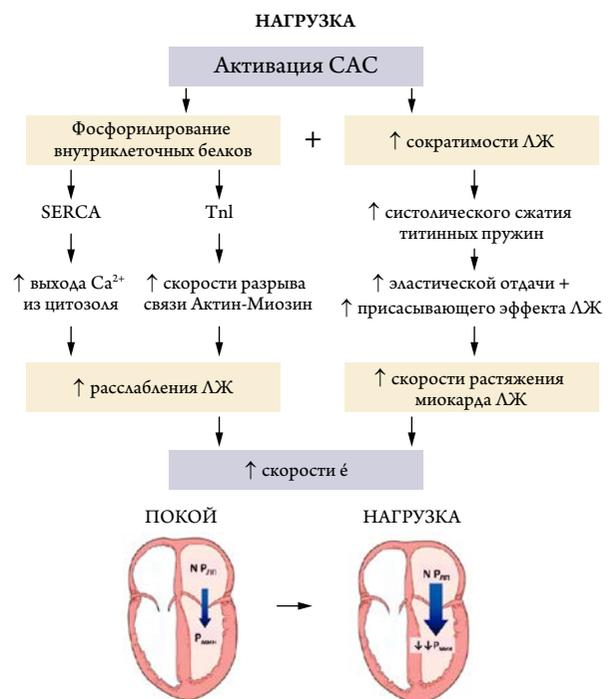
Рисунок 2. Механизмы обеспечения должного прироста наполнения ЛЖ при нагрузке



СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса.

В норме основным механизмом является мощный присасывающий эффект, связанный с эффективным процессом расслабления. При бессимптомной диастолической дисфункции расслабление замедлено, поэтому прирост наполнения ЛЖ возможен лишь за счет проталкивания крови из левого предсердия в ЛЖ с помощью интенсивного сокращения левого предсердия (предсердной подкачки). При СНсФВ наступает дисфункция левого предсердия и наполнение ЛЖ обеспечивается главным образом за счет повышения среднего давления в левом предсердии.

Рисунок 3. Механизм поддержания нормального диастолического резерва



ЛЖ – левый желудочек; ЛП – левое предсердие; САС – симпато-адреналовая система; максимальная скорость подъёма основания ЛЖ в раннюю диастолу; Ca^{2+} – ионы кальция; N – норма; SERCA – кальциевая АТФаза саркоплазматического ретикулума; Tn I – тропонин I; ↑ – повышение; ↓ – снижение.

При нагрузке под действием норадреналина происходит фосфорилирование ряда внутриклеточных белков, что приводит к ускорению процесса расслабления (более быстрому размыканию актин-миозиновых связей и усиленному выведению ионов Ca^{2+} из цитозоля) и усилению сокращения кардиомиоцитов. В последнем случае титиновые пружины сжимаются в большей степени, чем в покое, в результате чего возрастает их эластическая отдача в ходе последующей диастолы. Все это приводит к снижению минимального давления в ЛЖ и увеличению градиента давления между левым предсердием и ЛЖ, при этом среднее давление в левом предсердии остается нормальным.

Моксонитекс селективный агонист I1-имидазолиновых рецепторов¹

МОКСОНИДИН



Гипотензивное средство центрального действия, рекомендованное как для экстренного снижения АД, так и для длительного применения.^{2,3}



ОБЕСПЕЧИВАЕТ РЕФЛЕКТОРНЫЙ КОНТРОЛЬ над симпатической нервной системой¹



УМЕНЬШАЕТ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ТКАНЕЙ К ИНСУЛИНУ НА 21% у пациентов с ожирением и инсулинорезистентных пациентов с умеренной степенью тяжести АГ¹

Моксонитекс
МОКСОНИДИН

ДОПОЛНИТЕЛЬНО СНИЖАЕТ АД в комбинированной терапии АГ у пациентов **С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ⁴**

КОНТРОЛИРУЕТ АД, значительно улучшая качество жизни пациенток **В ПЕРИМENOПАЗУЗЕ⁵**



Инструкция по медицинскому применению препарата Моксонитекс

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Моксонитекс. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: моксонидин. Регистрационный номер: ЛСР-000084/10. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0,2 мг, 0,4 мг. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: артериальная гипертензия. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к моксонидину или любому другому компоненту препарата; наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; выраженные нарушения ритма сердца [выраженная брадикардия (менее 50 уд/мин в покое), синдром слабости синусового узла или синоатриальная блокада, атриовентрикулярная блокада II и III степени]; хроническая сердечная недостаточность (III-IV функциональный класс по классификации NYHA); тяжелая почечная недостаточность (КК < 30 мл/мин, концентрация креатинина в сыворотке крови > 160 мкмоль/л) и проведение гемодиализа; одновременное применение с трициклическими антидепрессантами; возраст до 18 лет; период грудного вскармливания. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ: достоверных исследований применения моксонидина у беременных не проводилось. Исследования на животных показали эмбриотоксический эффект. Клинических данных о негативном влиянии на течение беременности нет. Однако следует применять препарат Моксонитекс беременным только в том случае, если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода. Моксонидин проникает в грудное молоко; женщинам в период лечения рекомендуется прекратить грудное вскармливание или отменить препарат. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: моксонитекс принимают внутрь, независимо от приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости. Режим дозы подбирается индивидуально. При отсутствии иных предписаний Моксонитекс следует назначать в следующих дозах: в качестве начальной дозы – 0,2 мг препарата утром. При недостаточном терапевтическом эффекте дозу через 3 недели увеличивают до 0,4 мг/сут однократно или в 2 приема. Максимальная суточная доза – 0,6 мг, максимальная однократная доза – 0,4 мг. У пациентов с умеренно выраженными нарушениями функции почек (КК 30–60 мл/мин) однократная доза не должна превышать 0,2 мг, а максимальная суточная доза – 0,4 мг. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: головокружение (вертиго), головная боль, сонливость, бессонница, сухость слизистой оболочки полости рта, диарея, тошнота, рвота, диспепсия, кожный зуд, кожная сыпь, боль в спине, астения. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: во время лечения необходим регулярный контроль АД, ЧСС и выполнение ЭКГ. При необходимости отмены одновременно принимаемых бета-адреноблокаторов и препарата Моксонитекс первыми отменяют бета-адреноблокаторы, и лишь спустя несколько дней – препарат Моксонитекс. ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЕНИЯ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ: влияние препарата Моксонитекс на способность к вождению транспортных средств или управлению техникой изучено не было. Однако принимая во внимание возможность возникновения головокружения и сонливости, больным следует соблюдать осторожность при занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Моксонитекс* в сравнении с плацебо. 2. Рускин В. В. и др. «Особенности неотложных состояний, связанных с повышением артериального давления, и дифференцированный подход к оказанию скорой медицинской помощи». Скорая медицинская помощь. 10.2 (2009): 11-21. 3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Москва, 2013. – 63 с. 4. Abellán, José et al. «Efficacy of moxonidine in the treatment of hypertension in obese, noncontrolled hypertensive patients.» Kidney International 67 (2005): S20-S24. Описание исследования: открытое, мультицентровое наблюдательное исследование; 112 пациентов (61 мужчина, 51 женщина) с артериальной гипертензией и избыточной массой тела; возраст 61,2 ± 10,6 года, окружность талии 111,7 ± 14,1 см; 0,4 мг моксонидина добавляли к предшествующей антигипертензивной терапии. Продолжительность лечения 6 месяцев. Снижение САД было на 23 мм рт. ст., ДАД – 12,9 мм рт. ст. (p < 0,05).

5. Подзолков В. И., Брагина А. Е. и Маколкин В. И. «Патогенетическая роль моксонидина при лечении артериальной гипертензии у женщин в перименопаузе» Кардиология 11 (2002): 32-35.

RU1901952422

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ (ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ) РАБОТНИКОВ.

ЗАО «Сандоз», 125315, Москва, Ленинградский просп., д. 72, корп. 3. Тел.: +7 (495) 660-75-09. www.sandoz.ru

25
ЛЕТ
ДОВЕРИЯ

SANDOZ A Novartis
Division

Присасывающий эффект желудочков связан с процессом расслабления кардиомиоцитов. В основе этого эффекта лежит эластическая отдача внутриклеточных титиновых «пружин», которые были сжаты во время предшествующей систолы. В результате эластической отдачи молекул титина происходит мгновенное распрямление саркомеров, что приводит к резкому падению внутрижелудочкового давления, и кровь, по сути, засасывается в ЛЖ (рис. 3). Для того чтобы эластическая отдача молекул титина была максимально эффективной, их распрямление должно начинаться одновременно во всех саркомерах всех кардиомиоцитов всего желудочка, что обеспечивается за счет одновременного размыкания всех связей актин-миозин, ответственных за генерацию систолического напряжения (или подавляющего большинства). В свою очередь, для одновременного прекращения взаимодействия актина с миозином требуется: 1) достаточное количество аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), поскольку именно присоединение молекул АТФ к головкам миозина «запускает» размыкание поперечных мостиков и 2) высвобождение ионов Ca^{2+} из взаимодействия с тропонином С и как можно более быстрое их закачивание в саркоплазматический ретикулум против высокого электрохимического градиента, что обеспечивается с помощью специальной кальциевой АТФазы (SERCA). После того, как будет устранено сдерживающее влияние со стороны поперечных мостиков, титиновые «пружины» распрямляются и миофибриллы растягиваются до своей исходной (диастолической) длины. При нагрузке процесс расслабления должен быть значительно ускорен, что достигается за счет люсинотропного действия катехоламинов, которые через фосфорилирование тропонина I и фосфоламбана ускоряют соответственно закачивание ионов Ca^{2+} в саркоплазматический ретикулум и разрыв актин-миозиновых связей (рис. 3). Замедление падения концентрации ионов Ca^{2+} во время диастолы обычно связано с истощением запасов молекул АТФ (при ишемии миокарда) и снижением плотности молекул SERCA, что типично для гипертрофии ЛЖ [20].

Податливость ЛЖ отражает, как быстро желудочек наполняется кровью при повышении давления его наполнения на 1 мм рт. ст. Податливость определяется: 1) объемом желудочка (чем шире желудочек, тем ниже податливость); 2) свойствами кардиомиоцитов (внутриклеточным содержанием ионов Ca^{2+} и др.); 3) свойствами интерстициального пространства миокарда (содержанием коллагена и типом его волокон, наличием поперечных связей между отдельными волокнами); 4) правыми камерами сердца и перикардом [21]. Податливость ЛЖ может быть увеличена за счет фосфорилирования молекул титина [22, 23], что повышает их растяжимость. Имеются экспериментальные данные, подтверждающие способность ЛЖ повышать свою податливость в ответ на острое растяжение (т. е. повышение преднагрузки), что достигается за счет цАМФ-зависимого фосфорилирования молекул титина. Этот про-

цесс заметно ослаблен при гипертрофии миокарда [24]. Податливость ЛЖ также может быть изменена посредством окисления пружинных элементов молекул титина или за счет их изоморфного сдвига. При гипертрофии ЛЖ и СНсФВ в кардиомиоцитах преимущественно синтезируются более «жесткие» молекулы титина типа N2B взамен более растяжимых молекул типа N2A [24], что приводит к росту остаточного напряжения кардиомиоцитов (Frpassive) и, соответственно, давлению наполнения ЛЖ.

Снижение диастолического резерва

В состоянии покоя даже очень большое сердце способно поддерживать нормальный сердечно-сосудистый гомеостаз, поэтому у большинства кардиологических больных в покое жалобы отсутствуют. Однако при воздействии физиологических стрессоров, прежде всего повседневной физической активности, скрытая в покое дисфункция становится явной, что связано в первую очередь с ослаблением резервных возможностей организма. Как показали многочисленные исследования, у больных СНсФВ нарушены абсолютно все механизмы, участвующие в нормальной переносимости нагрузки, главным из которых (но не единственным!) является диастолическая дисфункция. Больные СНсФВ обычно и прекращают нагружаться именно из-за роста давления наполнения ЛЖ и появления одышки [25, 26]. Выше уже рассматривалось, что для адекватного выполнения нагрузки сердечный выброс ЛЖ должен значительно увеличиться, при этом его давление наполнения должно остаться нормальным. У больных СНсФВ ни одно из этих условий не соблюдено, что связано прежде всего с уменьшением диастолического резерва. Ослабление диастолического резерва проявляется в виде неспособности ЛЖ при нагрузке: 1) быстро увеличить свою растяжимость и 2) значительно ускорить процессы расслабления.

Скорость активного расслабления ЛЖ обычно оценивают по постоянной времени падения давления в ЛЖ в фазу изоволюмического расслабления (τ) – показателю, получаемому при зондировании левых камер сердца. В норме время $\tau < 55$ мс. У здоровых людей в покое расслабление занимает временной интервал, равный $3,5 \times \tau$, которого хватает, чтобы расслабление завершилось задолго до окончания периода наполнения. Однако во время физической нагрузки, когда из-за роста ЧСС укорачивается диастола, этого времени может не хватить, поэтому скорость расслабления должна значительно увеличиться (а время τ уменьшиться). При СНсФВ скорость расслабления ЛЖ во время физической нагрузки если и возрастает, то в меньшей степени, чем нужно [26, 27]. Из-за этого процесс расслабления не успевает завершиться к началу систолы, что приводит к росту внутрижелудочкового давления [27]. Недостаточное ускорение процесса расслабления также не позволяет полностью задействовать присасывающий эффект ЛЖ [19, 28] (рис. 4). Присасывающий эффект ЛЖ также зависит

от скорости раскручивания ЛЖ в раннюю диастолу. У больных СНсФВ степень и скорость раскручивания ЛЖ в покое снижены; при нагрузке эти нарушения усиливаются [28].

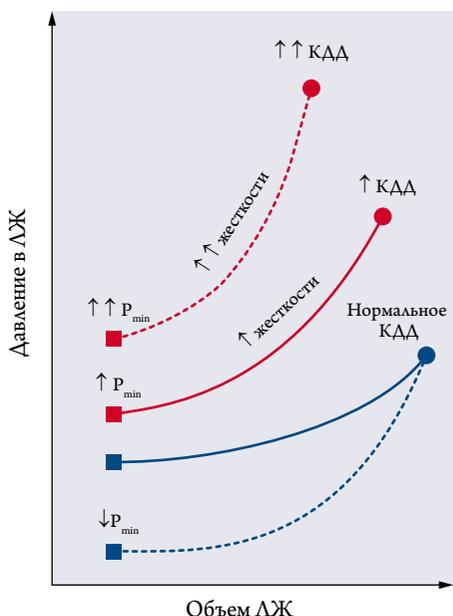
При СНсФВ диастолическая порция кривой давление-объем имеет более крутой наклон, чем в норме, уже в покое, при нагрузке же этот наклон становится еще круче, что явно свидетельствует о еще большем повышении жесткости ЛЖ в момент выполнения нагрузки (рис. 4) [26]. Считается, что это острое повышение жесткости ЛЖ связано с относительным «недофосфорилированием» молекул титина в момент нагрузки, в связи с чем, снижается их растяжимость и повышается остаточное напряжение кардиомиоцитов (Frassive). В качестве причин подобного указывают на снижение биодоступности оксида азота и нарушение внутриклеточной передачи сигналов через вторичный мессенджер циклический гуанилмонофосфат (цГМФ) [29].

Справедливости ради стоит отметить, что высокое давление наполнения ЛЖ, помимо того, что является основной причиной сердечной одышки, в то же время выполняет определенную компенсаторную роль, поскольку способствует нормальному наполнению неподатливого ЛЖ. При СНсФВ с помощью растущего давления наполнения удается поддержать нормальный резерв преднагрузки (способность ЛЖ увеличивать объем своего наполнения во время нагрузки), несмотря на имеющуюся диастолическую дисфункцию ЛЖ. Так, по степени увеличения КДО ЛЖ при нагрузке больные с СНсФВ не отличались [21] или даже превосходили [30] больных с бессимптомной АГ. Тем не менее у больных СНсФВ «нормальное» повышение преднагрузки ЛЖ не может трансформироваться в повышение ударного объема, из-за чего на каждую единицу повышения давления наполнения приходится суще-

ственно меньший прирост ударного объема, что указывает на неэффективность механизма Франка–Старлинга [31, 32]. В результате этого случается «фиксация» ударного объема при нагрузке, что нарушает поступление кислорода к работающим мышцам и заставляет больного раньше времени прекращать нагрузку. Не исключено, что с помощью высокого давления наполнения организм пытается компенсировать ослабление механизма Франка–Старлинга, дополнительно растягивая стенки ЛЖ и тем самым «заставляя» кардиомиоциты сокращаться еще сильнее.

У большинства больных СНсФВ повышение давления наполнения ЛЖ и соответствующие симптомы возникают лишь при нагрузке, что согласуется с тем фактом, что изолированное замедление расслабления, при котором давление наполнения ЛЖ в покое обычно нормальное, встречается гораздо чаще, чем псевдонормальный или рестриктивный типы наполнения ЛЖ, при которых давление наполнения повышено уже в покое. При нагрузке же давление наполнения при СНсФВ повышается всегда: и у тех, у кого оно уже было повышено в покое, и у тех, у кого оно в покое было нормальным (впрочем, здесь есть одно исключение, речь о котором пойдет ниже). Собственно, в этом и заключается гемодинамическая сущность СНсФВ, и если у больного нет повышения давления наполнения в покое или при нагрузке, то значит, у него нет и СН. Интересно, что у больных СНсФВ давление наполнения при нагрузке повышается очень быстро, обычно в течение первых двух минут, и так же быстро возвращается к исходному уровню после прекращения нагрузки (рис. 4) [33]. Столь быстротечный характер повышения давления наполнения объясняет тот факт, что многие больные СНсФВ имеют нормальный уровень мозгового натрийуретического гормона (МНГ), основным стимулом выработки которого

Рисунок 4. Ослабление диастолического резерва при нагрузке у больных сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса



Кривая давление-объем: в норме при нагрузке происходит значительное ускорение процесса расслабления и усиление присасывающего эффекта левого желудочка (смещение голубого прямоугольника, отражающего минимальное давление в левом желудочке книзу), при этом жесткость левого желудочка в целом не меняется (наклон кривой давление-объем при нагрузке такой же, как и в покое), в результате чего конечно-диастолическое давление остается в пределах нормы. У больных сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса расслабление при нагрузке не только не ускоряется, но может еще больше замедляться, что приводит к повышению минимального давления. Параллельно этому увеличивается жесткость левого желудочка, о чем свидетельствуют увеличение наклона кривой давление-объем и смещение этой кривой вверх. В результате этого происходит значительное повышение конечно-диастолического давления (смещение красного кружка вверх).

- Норма (покой)
- Норма (нагрузка)
- СНсФВ (покой)
- СНсФВ (нагрузка)

КДД – конечно-диастолическое давление;
 СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса;
 P_{min} – минимальное давление в левом желудочке.

как раз и является высокое давление наполнения [13]. И именно быстротечность повышения давления наполнения делает малоэффективным «приложение» тех или иных терапевтических воздействий, поскольку сложно воздействовать на патологический субстрат, время существования которого исчисляется несколькими минутами – временем выполнения нагрузки.

Безусловно, лучшими средствами по контролю за давлением наполнения являются диуретики, но они наиболее востребованы тогда, когда давление наполнения повышено в покое, что имеет место у больных с декомпенсацией гемодинамики и у эволюционных больных с тяжелой диастолической дисфункцией ЛЖ. В этих случаях диуретики за счет эффективной разгрузки ЛП обеспечивают быстрое симптоматическое улучшение [34]. Разгрузить ЛП и тем самым снизить давление наполнения ЛЖ возможно и с помощью транскатетерного устройства по созданию шунта на уровне предсердий. Так, в испытании REDUCE LAP-HF имплантация подобного устройства больным СНсФВ сопровождалась снижением давления наполнения ЛЖ при нагрузке и повышением пикового VO_2 [35].

Поскольку у большинства больных СНсФВ давление наполнения в покое нормальное, то здесь в большей степени будут востребованы терапевтические вмешательства, способные улучшать диастолическую функцию и тем самым препятствовать повышению давления наполнения при нагрузке. К таковым можно отнести средства, повышающие активность внутриклеточной сигнальной оси гуанилатциклаза → цГМФ → протеинкиназа G (статины, ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5), сакубитрил/валсартан) и антифибротические препараты (антагонисты альдостерона, разрушители конечных продуктов гликирования). В отношении всех этих видов терапии имеются обнадеживающие доказательства их эффективности при СНсФВ. Так, в биопсийном исследовании в миокарде пациентов с СНсФВ, принимавших статины, отмечалось более низкое содержание нитротирозина (маркера активности окислительных процессов), более высокая активность протеинкиназы G, меньший размер кардиомиоцитов и более низкое среднее значение $F_{passive}$ по сравнению с больными СНсФВ, не принимавшими статины [36]. Считается, что ингибитор ФДЭ-5 силденафил способен улучшать процессы расслабления за счет повышения скорости закачивания ионов Ca^{2+} в саркоплазматический ретикулум (через фосфорилирование регуляторного белка фосфоламбана) и более быстрого размыкания связей актин-миозин (через фосфорилирование тропонина I), что может восстанавливать присасывающий эффект ЛЖ. Кроме того, силденафил снижает $F_{passive}$ за счет фосфорилирования молекул титина и повышения их растяжимости [37]. В долгосрочной перспективе можно рассчитывать и на реверсию гипертрофии ЛЖ под действием препарата. В нашем исследовании у больных с выраженной СНсФВ и пре- и посткапиллярной легочной гипертензией

силденафил в дозе 75–150 мг/сут. снижал давление наполнения ЛЖ (соотношение E/e') в покое и на пике нагрузки, что было достигнуто за счет улучшения процессов расслабления (повышения скорости e') и реверсии гипертрофии (снижения индекса массы миокарда ЛЖ), а также сопровождалось улучшением переносимости нагрузки [38].

При СНсФВ активность оси цГМФ → протеинкиназа G снижается не только из-за малого поступления внутрь кардиомиоцитов оксида азота, но и в результате нарушения выработки миокардом МНГ. При концентрической гипертрофии ЛЖ, характерной для СНсФВ, влияние высокого давления наполнения на диастолическое напряжение (а именно оно является основным стимулом выработки МНГ) сводится на нет за счет утолщенных стенок ЛЖ и небольшого размера его полости. Снижению биодоступности МНГ способствует и ожирение, при котором ускоряется выведение из организма МНГ, из-за чего у многих тучных больных СНсФВ развивается синдром дефицита МНГ [39]. Ингибиторы неприлизина – фермента, ответственного за разрушение МНГ, повышают биодоступность МНГ и тем самым позволяют задействовать его антифибротические, антигипертрофические, противовоспалительные и диуретические свойства, столь важные при СНсФВ. В пилотном исследовании PARAMOUNT у больных с СНсФВ комбинированный препарат, состоящий из ингибитора неприлизина сакубитрила и блокатора ангиотензиновых рецепторов валсартана, приводил к более выраженному уменьшению объема ЛП и снижению уровня МНГ по сравнению с монотерапией валсартаном [40]. В ФГБУ НМИЦК МЗ РФ начато пилотное исследование по оценке влияния сакубитрил/валсартана на переносимость нагрузки и диастолическую функцию ЛЖ у тучных больных с СНсФВ и выраженной гипертрофией ЛЖ, т.е. с синдромом дефицита МНГ.

На более продвинутых стадиях СНсФВ, когда давление наполнения ЛЖ повышено уже в покое, что обычно связано с выраженным фиброзом миокарда, можно использовать антагонисты альдостерона, которые за счет своего антифибротического действия улучшают переносимость нагрузки у больных СНсФВ [41, 42]. Уменьшить жесткость миокарда можно и за счет прямого воздействия на структуру коллагена, например, уменьшив число поперечных связей между отдельными волокнами коллагена с помощью разрушителя конечных продуктов гликирования препарата алагебриум. У пожилых больных с изолированной систолической АГ алагебриум уменьшал жесткость гипертрофированного ЛЖ и повышал растяжимость магистральных артерий [43].

Дисфункция левого предсердия (ослабление предсердной подкачки)

При СНсФВ присасывающий эффект ЛЖ значительно ослаблен и адекватное наполнение ЛЖ возможно лишь путем «проталкивания» крови со стороны ЛП (рис.2). У боль-

ных с СНсФВ и замедленным расслаблением ЛЖ в качестве проталкивающей силы выступает интенсивное сокращение ЛП (т.н. предсердная подкачка), благодаря чему в покое поддерживается нормальное давление наполнения ЛЖ. Однако поскольку резерв сокращения ЛП уже частично «израсходован» в покое, при нагрузке прирост его сокращения будет меньше, чем в норме. Кроме того, при нагрузке ЛЖ не успевает полностью расслабиться к началу систолы предсердий, поэтому ЛП вынуждено сокращаться против высокой посленагрузки, что препятствует его сокращению. Являясь тонкостенным образованием, ЛП не в состоянии сколь угодно долго противостоять перегрузке давлением – со временем его сократительная способность начинает снижаться. На этом этапе адекватное наполнение ЛЖ будет возможно лишь за счет повышения среднего давления в ЛП (рис. 2), что ознаменует собой переход больного в разряд СНсФВ – в условиях высокого давления в ЛП затрудняется отток крови от легких и возникает сердечная одышка. И если на начальных стадиях СНсФВ организм еще пытается с помощью максимальной активизации предсердной подкачки избежать чрезмерного повышения давления наполнения ЛЖ [44], то на более продвинутых стадиях СНсФВ резерв сокращения ЛП полностью истощается, и адекватное наполнение ЛЖ возможно лишь ценой роста давления в ЛП [45]. Сходный механизм повышения давления наполнения при нагрузке задействован и у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) с той лишь разницей, что формирование дисфункции ЛП при ФП происходит сразу, в момент ее установления, причем эта дисфункция с самого начала приобретает наивысшую степень тяжести – в виде полного исчезновения предсердной подкачки, что с гемодинамической точки зрения роднит ФП с рестрикцией наполнения ЛЖ.

Важно, что в большинстве случаев СНсФВ дисфункция ЛП носит обратимый характер, а при снижении посленагрузки на ЛП (например, с помощью диуретиков) его сократимость быстро восстанавливается [46]. Однако при длительном повышении давления в ЛП велика вероятность его необратимой дисфункции; в этом случае гемодинамическая разгрузка сердца окажется не столь эффективной и будет сопряжена с высоким риском развития синдрома недостаточного наполнения ЛЖ. Необратимая дисфункция ЛП проявляется в виде диастолической дисфункции IV степени (т.н. необратимой рестрикции) и обычно сопряжена с «включением» реактивного легочного компонента и развитием правожелудочковой недостаточности [47].

Ослабление систолического резерва

Сохраненная ФВ у больных СН вовсе не означает наличия у них нормальной сократимости ЛЖ. ФВ сильно зависит от гемодинамической нагрузки, и ее конкретная величина в большей мере отражает степень сердечно-сосудистого сопряжения, нежели истинную сократимость. С помощью тонких методов оценки систолической функции те или иные нару-

шения сократимости ЛЖ обнаруживаются у большинства больных СНсФВ [28, 48, 49]. В состоянии покоя нарушения сократимости обычно незначительны, однако при нагрузке они существенно усиливаются [21, 28, 31, 32, 50, 51], что, возможно, и объясняет тот факт, почему эти, на первый взгляд, незначительные нарушения сократимости в покое ассоциируются с повышенной смертностью [49]. У больных СНсФВ ФВ при нагрузке возрастает в меньшей степени, чем нужно [21, 51]. Вообще повысить ФВ можно лишь двумя способами: или за счет увеличения КДО (преднагрузки), или за счет уменьшения КСО. Поскольку у больных СНсФВ резерв преднагрузки сохранен, отсутствие должного прироста ФВ во время нагрузки связано в первую очередь с неспособностью ЛЖ достигать минимальных значений своего КСО [30, 32, 51], т.е. с неспособностью увеличить свою сократимость. Причиной последнего являются посленагрузочное разобщение [21, 51, 52] и собственно нарушение сократимости отдельных кардиомиоцитов из-за уменьшения коронарного резерва [53], нарушений во внутриклеточном круговороте ионов Ca^{2+} [54], внутриклеточной передачи сигнала от β -адренорецепторов [55] и энергообеспечения миокарда [50, 56].

В результате ослабления систолического резерва происходит своеобразная «фиксация» ударного объема [57], что в сочетании с недостаточным ростом ЧСС приводит к снижению максимального сердечного выброса [32]. Поэтому чем хуже ЛЖ сокращается при нагрузке, тем хуже нагрузка переносится [57]. Ослабление систолического резерва негативно сказывается и на диастолической функции ЛЖ, поскольку недостаточное сжатие титиновых «пружин» во время систолы ослабляет их последующую эластическую отдачу [28, 32, 51, 55].

Ослабление хронотропного резерва и фибрилляция предсердий

Для нормальной переносимости нагрузки требуется не только увеличение ударного объема, но и значительное повышение ЧСС. Более того, повышение ЧСС играет более важную роль в обеспечении должного прироста сердечного выброса, нежели повышение ударного объема, поскольку при нагрузке ЧСС увеличивается на 300% от исходной величины, в то время как ударный объем всего лишь на 30% [11]. Поэтому недостаточное нарастание ЧСС (например, при приеме β -АБ) всегда сопровождается ухудшением переносимости нагрузки. В многочисленных исследованиях было показано, что хронотропный резерв значительно ослаблен у многих больных СНсФВ [16, 21, 32, 51, 57], что, по-видимому, связано со снижением чувствительности к адренергическим сигналам, нежели с уменьшением центральной адренергической импульсации, поскольку уровень катехоламинов в крови больных СНсФВ при нагрузке возрастает в той же степени, что и у лиц без СН [21]. Обнаружена связь между степенью

снижения хронотропного резерва и выраженностью эндотелиальной дисфункции и системного воспаления [58], что позволяет объяснить хронотропную недостаточность с позиций современной концепции развития СНсФВ.

Помимо недостаточного прироста ЧСС, у больных СНсФВ пульс после нагрузки снижается медленнее обычного [21]. Темпы снижения ЧСС после нагрузки отражают баланс автономной нервной системы, и чем быстрее снижается ЧСС, тем лучше прогноз. Считается, что замедленное снижение ЧСС после нагрузки у больных СНсФВ является «внутренним» качеством этого заболевания и не связано с приемом β -АБ [57].

В недавнем мета-анализе было показано, что при СНсФВ наибольшее значение в ограничении переносимости нагрузки, помимо повышения давления наполнения ЛЖ, имеет как раз ослабление хронотропного резерва [59]. С учетом того, что резерв ЧСС сильно связан с пиковым VO_2 [16, 21, 51], его восстановление может значительно улучшить переносимость физической нагрузки при СНсФВ. В настоящее время проводится проспективное испытание RAPID-HF по тестированию частотно-адаптивной стимуляции предсердий у больных с СНсФВ и ослабленным хронотропным резервом (NCT02145351). Здесь следует сделать одно важное предостережение: слишком высокая ЧСС чревата уменьшением наполнения ЛЖ, особенно у больных с изолированным замедлением расслабления, поскольку у этих больных наполнение ЛЖ сильно зависит от продолжительности диастолы. В небольшом исследовании прием ингибитора if -каналов ивабрадина в течение 1 недели сопровождался значимым повышением пикового VO_2 у больных СНсФВ, что, по всей видимости, было связано с предотвращением с помощью препарата чрезмерного укорочения диастолического наполнения [60]. Однако в более длительном исследовании ивабрадин, напротив, ухудшал переносимость нагрузки, что объяснялось еще большим ослаблением исходно нарушенного хронотропного резерва [61].

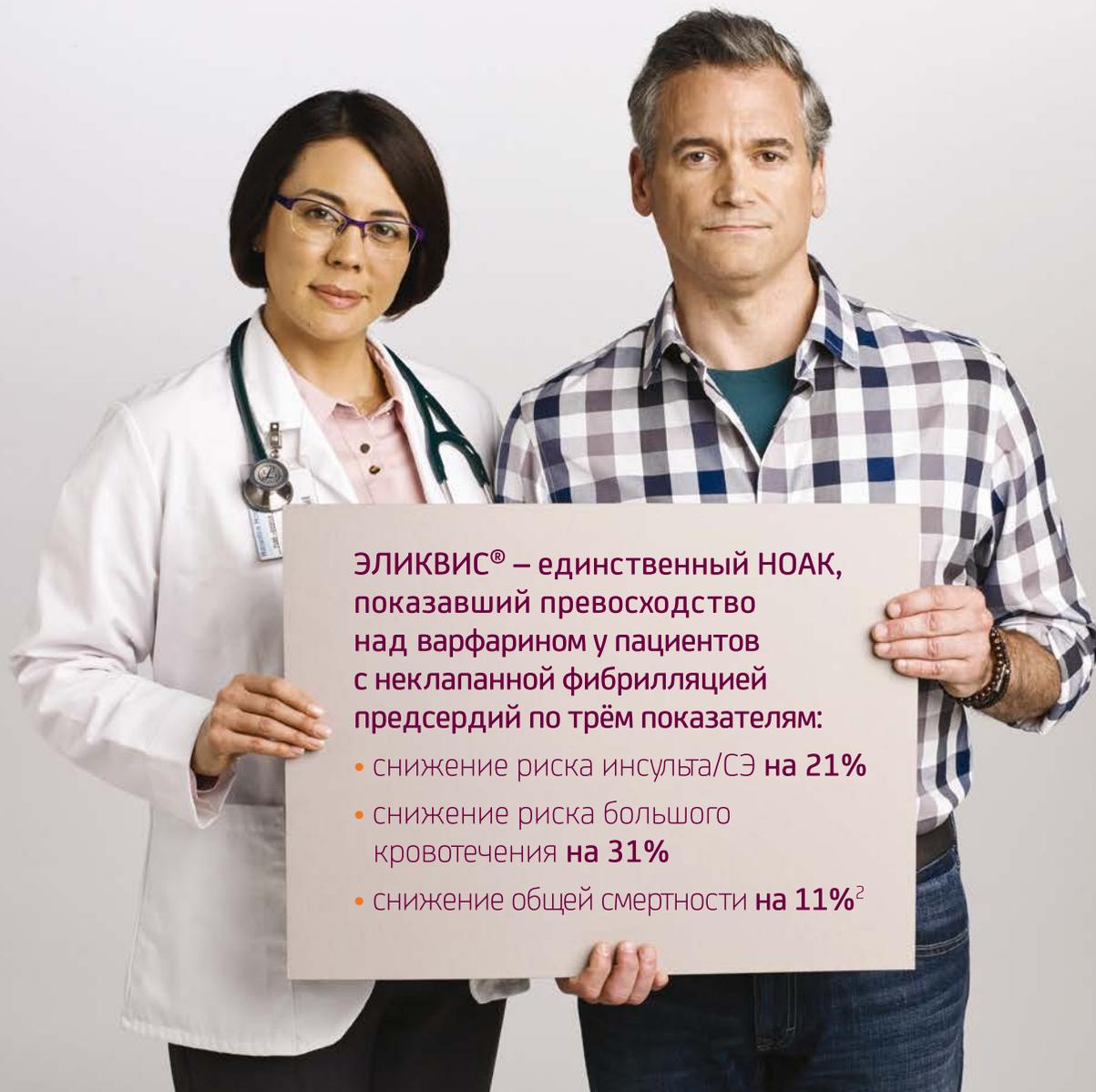
Для нормальной переносимости нагрузки важнейшее значение имеет поддержание синусового ритма. Хотя больные с СНсФВ и ФП не отличаются от больных с синусовым ритмом по состоянию хронотропного резерва, они гораздо хуже переносят нагрузку [62], что, скорее всего, связано с полным отсутствием у них предсердной подкачки, из-за чего наполнение ЛЖ осуществляется исключительно за счет высокого среднего давления в ЛП. Во время нагрузки это давление становится еще выше, поскольку только так возможно поддержать адекватный прирост ударного объема. Помимо этого, ФП является независимым предиктором дисфункции ПЖ [63], что связано с обязательным наличием у больных с ФП высокого давления в ЛП [62] – основной причины «левосторонней» легочной гипертензии.

Повышение среднего давления в ЛП в покое и/или при нагрузке «запускает» структурно-функциональную

перестройку ЛП, что проявляется в виде его расширения и фиброза. Поэтому больные СНсФВ имеют высокий риск развития ФП, и, напротив, ФП ассоциируется с более частым развитием СНсФВ [64]. Показано, что у больных СНсФВ риск возникновения ФП можно уменьшить с помощью статинов [62], что свидетельствует в пользу высокого потенциала противовоспалительной стратегии при СНсФВ. Кроме того, больные с ФП и СНсФВ отлично отвечают на регулярные физические тренировки и на снижение веса [65]. Восстановление синусового ритма у этих больных, по-видимому, является наилучшей лечебной стратегией, при этом методом выбора является кардиоверсия, поскольку при СНсФВ катетерная абляция неэффективна [66].

Противовоспалительное лечение – универсальная стратегия по улучшению переносимости нагрузки при СНсФВ?

На сегодняшний день доказана связь большинства механизмов плохой переносимости нагрузки при СНсФВ с хроническим воспалением и системной эндотелиальной дисфункцией, что указывает на определенный терапевтический потенциал противовоспалительных средств у этих больных. В нескольких экспериментальных моделях СНсФВ были получены обнадеживающие данные по целому ряду противовоспалительных стратегий: антагонистов хемокинов, иммуномодуляторов, блокаторов рецепторов/антител к интерлейкину-1, модуляторов внеклеточного матрикса, пентраксинов, блокаторов внутриклеточной передачи провоспалительных сигналов [67]. Недавно в США была предпринята попытка применения блокатора рецепторов к интерлейкину-1 анакинры у больных с СНсФВ и повышенной концентрацией С-реактивного белка (исследование D-HART). В этом исследовании введение анакинры в течение 2 недель 12 больным сопровождалось достоверным увеличением пикового VO_2 [68]. В более продолжительном исследовании D-HART-2 с участием 31 больного введение анакинры в течение 12 недель хотя и привело к улучшению переносимости нагрузки, сопровождалось снижением уровня МНГ [69]. Одним из ранних событий в ходе развития воспаления в гипертрофированном миокарде является увеличение выработки эндотелиальными клетками и макрофагами миокарда моноцитарного хемотаксического белка-1. Как было показано в нескольких экспериментальных моделях с гипертрофией ЛЖ, подавление активности этого белка путем генных манипуляций [70] или иммунологически (посредством введения блокирующих антител) [71] предотвращало развитие фиброза миокарда и улучшало диастолическую функцию ЛЖ. В ФГБУ НМИЦК МЗ РФ запланировано проведение пилотного исследования по оценке влияния пептидного антагониста моноцитарного хемотаксического белка-1, отечественного препарата инграмона на переносимость физической нагрузки и диастолическую функцию у больных СНсФВ.



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

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

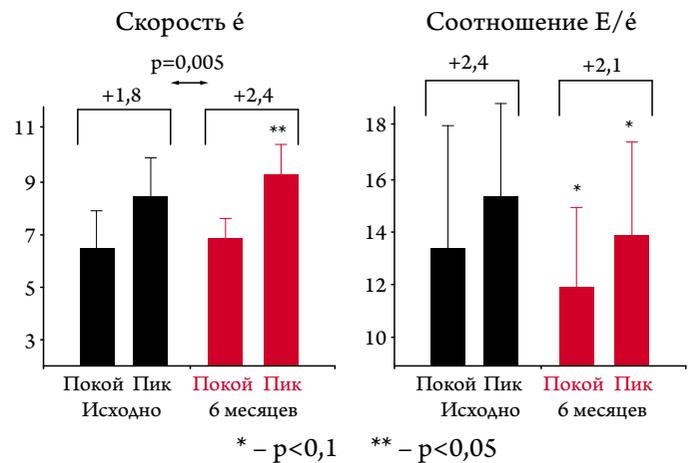
Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®
Торговое название: Эликвис®. МНН: апиксабан. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг апиксабана. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов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

кровоотечение из десен, гематурия, гиперменорея, кровоизлияния в ткани глазного яблока), кровоподтек, носовое кровотечение и гематома, анемия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной декстрозе, яблочном соке или яблоре) и немедленно принять внутрь. В качестве альтернативы, таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и немедленно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или яблоре до 4 часов. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу апиксабана – 2,5 мг два раза в сутки. Не принимавшим ранее антикоагулянты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, для достижения антикоагуляции возможно назначение, по крайней мере, 5 доз препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис, возможно применение нагрузочной дозы апиксабана 10 мг, по крайней мере, за 2 часа до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы). У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): По 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): По 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. Отпускается по рецепту врача. Срок годности: 3 года. Регистрационные удостоверения: ЛП-002007, ЛП-001475. Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции. Дата версии: 31.05.2019.

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

Определенным противовоспалительным потенциалом обладают статины. В экспериментальной модели с АГ повышение биодоступности оксида азота в кардиомиоцитах и фибробластах, связанное с приемом статинов, сопровождалось реверсией гипертрофии и фиброза миокарда и улучшением диастолической функции ЛЖ [72]. В ряде небольших исследований, а также в одном регистре, использование статинов улучшало прогноз больных СНсФВ [73–75]. В нашем ретроспективном когортном исследовании 223 больных с компенсированным гипертоническим сердцем отсутствие приема статинов явилось независимым предиктором развития в последующем СНсФВ; прием же статинов ассоциировался с трехкратным снижением риска развития СНсФВ и двукратным снижением риска прогрессирования диастолической дисфункции ЛЖ [76]. Сейчас в ФГБУ НМИЦК МЗ РФ проводится клиническое исследование по оценке влияния статинов на переносимость нагрузки у больных СНсФВ, ранее статинов не получавших. Согласно предварительным данным прием статинов у этих больных сопровождался улучшением переносимости нагрузки и восстановлением диастолического резерва, что проявлялось в виде увели-

Рисунок 5. Влияние статинов на диастолический резерв у 52 больных СНсФВ (по данным диастолического стресс-теста с велоэргометрией в положении лежа)



чения степени прироста скорости подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (\dot{e}) при проведении диастолического стресс-теста и снижения давления наполнения ЛЖ (соотношения E/ \dot{e}) как в покое, так и на высоте нагрузки (рис. 5, Овчинников А. Г., из неопубликованных данных).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bursi F, Weston SA, Redfield MM, Jacobsen SJ, Pakhomov S, Nkomo VT et al. Systolic and Diastolic Heart Failure in the Community. *JAMA*. 2006;296(18):2209–16. DOI: 10.1001/jama.296.18.2209
- Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature Reviews Cardiology*. 2014;11(9):507–15. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.83
- Stratton JR, Levy WC, Cerqueira MD, Schwartz RS, Abrass IB. Cardiovascular responses to exercise. Effects of aging and exercise training in healthy men. *Circulation*. 1994;89(4):1648–55. PMID: 8149532
- Popović ZB, Prasad A, Garcia MJ, Arbab-Zadeh A, Borowski A, Dijk E et al. Relationship among diastolic intraventricular pressure gradients, relaxation, and preload: impact of age and fitness. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2006;290(4):H1454–9. DOI: 10.1152/ajpheart.00902.2005
- Carrick-Ranson G, Hastings JL, Bhella PS, Shibata S, Fujimoto N, Palmer MD et al. Effect of healthy aging on left ventricular relaxation and diastolic suction. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2012;303(3):H315–22. DOI: 10.1152/ajpheart.00142.2012
- Borlaug BA, Redfield MM, Melenovsky V, Kane GC, Karon BL, Jacobsen SJ et al. Longitudinal Changes in Left Ventricular Stiffness: A Community-Based Study. *Circulation: Heart Failure*. 2013;6(5):944–52. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000383
- Wohlfahrt P, Redfield MM, Lopez-Jimenez F, Melenovsky V, Kane GC, Rodeheffer RJ et al. Impact of General and Central Adiposity on Ventricular-Arterial Aging in Women and Men. *JACC: Heart Failure*. 2014;2(5):489–99. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.03.014
- Gerhard M, Roddy MA, Creager SJ, Creager MA. Aging progressively impairs endothelium-dependent vasodilation in forearm resistance vessels of humans. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*. 1996;27(4):849–53. PMID: 8613259
- Rector TS, Carson PE, Anand IS, McMurray JJ, Zile MR, McKelvie RS et al. Assessment of Long-Term Effects of Irbesartan on Heart Failure with Preserved Ejection Fraction as Measured by the Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire in the Irbesartan in Heart Failure With Preserved Systolic Function (I-PRESERVE) Trial. *Circulation: Heart Failure*. 2012;5(2):217–25. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.964221
- Zile MR, Kjellstrom B, Bennett T, Cho Y, Baicu CF, Aaron MF et al. Effects of Exercise on Left Ventricular Systolic and Diastolic Properties in Patients With Heart Failure and a Preserved Ejection Fraction Versus Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure*. 2013;6(3):508–16. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000216
- Higginbotham MB, Morris KG, Williams RS, McHale PA, Coleman RE, Cobb FR. Regulation of stroke volume during submaximal and maximal upright exercise in normal man. *Circulation Research*. 1986;58(2):281–91. PMID: 3948345
- Beck KC, Randolph LN, Bailey KR, Wood CM, Snyder EM, Johnson BD. Relationship between cardiac output and oxygen consumption during upright cycle exercise in healthy humans. *Journal of Applied Physiology*. 2006;101(5):1474–80. DOI: 10.1152/jappphysiol.00224.2006
- Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *European Heart Journal*. 2011;32(6):670–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq426
- Rowell LB. *Human cardiovascular control*. – New York: Oxford University Press; 500 p. ISBN 978-0-19-507362-1
- Chantler PD, Lakatta EG, Najjar SS. Arterial-ventricular coupling: mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise. *Journal of Applied Physiology*. 2008;105(4):1342–51. DOI: 10.1152/jappphysiol.90600.2008
- Brubaker PH, Joo K-C, Stewart KP, Fray B, Moore B, Kitzman DW. Chronotropic incompetence and its contribution to exercise intolerance in older heart failure patients. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation*. 2006;26(2):86–9. PMID: 16569976
- Poliner LR, Dehmer GJ, Lewis SE, Parkey RW, Blomqvist CG, Willerson JT. Left ventricular performance in normal subjects: a comparison of the responses to exercise in the upright and supine positions. *Circulation*. 1980;62(3):528–34. PMID: 7398013
- Nonogi H, Hess OM, Ritter M, Krayenbuehl HP. Diastolic properties of the normal left ventricle during supine exercise. *British Heart Journal*. 1988;60(1):30–8. DOI: 10.1136/hrt.60.1.30
- Cheng CP, Noda T, Nozawa T, Little WC. Effect of heart failure on the mechanism of exercise-induced augmentation of mitral valve flow. *Circulation Research*. 1993;72(4):795–806. PMID: 8095187

20. Arai M, Matsui H, Periasamy M. Sarcoplasmic reticulum gene expression in cardiac hypertrophy and heart failure. *Circulation Research*. 1994;74(4):555–64. PMID: 8137493
21. Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, Kessler K, Pacak K, Becker LC et al. Impaired Chronotropic and Vasodilator Reserves Limit Exercise Capacity in Patients With Heart Failure and a Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2006;114(20):2138–47. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.632745
22. Borbély A, Falcao-Pires I, van Heerebeek L, Hamdani N, Édes I, Gavina C et al. Hypophosphorylation of the Stiff N2B Titin Isoform Raises Cardiomyocyte Resting Tension in Failing Human Myocardium. *Circulation Research*. 2009;104(6):780–6. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.193326
23. Leite-Moreira AM, Almeida-Coelho J, Neves JS, Pires AL, Ferreira-Martins J, Castro-Ferreira R et al. Stretch-induced compliance: a novel adaptive biological mechanism following acute cardiac load. *Cardiovascular Research*. 2018;114(5):656–67. DOI: 10.1093/cvr/cvy026
24. Hidalgo C, Granzier H. Tuning the molecular giant titin through phosphorylation: Role in health and disease. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2013;23(5):165–71. DOI: 10.1016/j.tcm.2012.10.005
25. Paulus WJ. Culprit Mechanism(s) for Exercise Intolerance in Heart Failure With Normal Ejection Fraction**Editorials published in the *Journal of the American College of Cardiology* reflect the views of the authors and do not necessarily represent the views of JACC or the American College of Cardiology. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(11):864–6. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.04.041
26. Borlaug BA, Jaber WA, Ommen SR, Lam CSP, Redfield MM, Nishimura RA. Diastolic relaxation and compliance reserve during dynamic exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart*. 2011;97(12):964–9. DOI: 10.1136/hrt.2010.212787
27. Hay I, Rich J, Ferber P, Burkhoff D, Maurer MS. Role of impaired myocardial relaxation in the production of elevated left ventricular filling pressure. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2005;288(3):H1203–8. DOI: 10.1152/ajpheart.00681.2004
28. Tan YT, Wenzelburger F, Lee E, Heatlie G, Leyva F, Patel K et al. The Pathophysiology of Heart Failure With Normal Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(1):36–46. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.03.037
29. Van Heerebeek L, Hamdani N, Falcão-Pires I, Leite-Moreira AF, Begieneman MPV, Bronzwaer JGF et al. Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2012;126(7):830–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.076075
30. Haykowsky MJ, Brubaker PH, John JM, Stewart KP, Morgan TM, Kitzman DW. Determinants of Exercise Intolerance in Elderly Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(3):265–74. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.02.055
31. Shibata S, Hastings JL, Prasad A, Fu Q, Bhella PS, Pacini E et al. Congestive heart failure with preserved ejection fraction is associated with severely impaired dynamic Starling mechanism. *Journal of Applied Physiology*. 2011;110(4):964–71. DOI: 10.1152/jappphysiol.00826.2010
32. Abudiyab MM, Redfield MM, Melenovsky V, Olson TP, Kass DA, Johnson BD et al. Cardiac output response to exercise in relation to metabolic demand in heart failure with preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(7):776–85. DOI: 10.1093/eurjhf/hft026
33. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CSP, Redfield MM. Exercise Hemodynamics Enhance Diagnosis of Early Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure*. 2010;3(5):588–95. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.930701
34. Ovchinnikov A.G., Azizova A.G., Masenko V.P., Shatalina L.S., Ageev F.T. The effect of loop diuretics on the clinical course, the filling pressure of the left ventricle in patients with compensated NSFW and high filling pressure of the LV. *Russian Heart Failure Journal*. 2012;13(6):320–33. [Russian: Овчинников А.Г., Азизова А.Г., Масенко В.П., Шаталина Л.С., Агеев Ф.Т. Влияние петлевых диуретиков на клиническое течение, давление наполнения левого желудочка у больных с компенсированной СНСФВ и высоким давлением наполнения ЛЖ. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2012;13(6):320–33]
35. Hasenfuss G, Hayward C, Burkhoff D, Silvestry FE, McKenzie S, Gustafsson F et al. A transcatheter intracardiac shunt device for heart failure with preserved ejection fraction (REDUCE LAP-HF): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 trial. *The Lancet*. 2016;387(10025):1298–304. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00704-2
36. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(4):263–71. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.092
37. Bishu K, Hamdani N, Mohammed SF, Kruger M, Ohtani T, Ogut O et al. Sildenafil and B-type natriuretic peptide acutely phosphorylate titin and improve diastolic distensibility In Vivo. *Circulation*. 2011;124(25):2882–91. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.048520
38. Ovchinnikov AG, Potekhina AV, Gavryushina SV, Ageev FT. P2138. Sildenafil improves functional capacity and exercise hemodynamics in patients with heart failure with preserved left ventricular ejection fraction and predominantly combined pre- and post-capillary pulmonary hypertension. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(Suppl 1):S67. DOI: 10.1002/ehf.1197
39. Khan AM, Cheng S, Magnusson M, Larson MG, Newton-Cheh C, McCabe EL et al. Cardiac Natriuretic Peptides, Obesity, and Insulin Resistance: Evidence from Two Community-Based Studies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(10):3242–9. DOI: 10.1210/jc.2011-1182
40. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *The Lancet*. 2012;380(9851):1387–95. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61227-6
41. Svirida O.N., Ovchinnikov A.G., Ageev F.T. Influence of candesartan and its combination with spironolactone on left ventricular diastolic function and level of collagen balance's biochemical markers in patients with chronic heart failure and preserved left ventricular systolic function. *Russian Heart Failure Journal*. 2010;11(5):263–75. [Russian: Свирида О.Н., Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т. Влияние кандесартана и его комбинации со спиронолактоном на диастолическую функцию левого желудочка и содержание биохимических маркеров баланса коллагена у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной систолической функцией левого желудочка. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2010;11(5):263–75]
42. Kosmala W, Rojek A, Przewlocka-Kosmala M, Wright L, Mysiak A, Marwick TH. Effect of Aldosterone Antagonism on Exercise Tolerance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(17):1823–34. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.07.763
43. Kass DA, Shapiro EP, Kawaguchi M, Capriotti AR, Scuteri A, deGroof RC et al. Improved arterial compliance by a novel advanced glycation end-product crosslink breaker. *Circulation*. 2001;104(13):1464–70. PMID: 11571237
44. Phan TT, Abozguia K, Nallur Shivu G, Ahmed I, Leyva F, Patel K et al. Increased Atrial Contribution to Left Ventricular Filling Compensates for Impaired Early Filling During Exercise in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of Cardiac Failure*. 2009;15(10):890–7. DOI: 10.1016/j.cardfail.2009.06.440
45. Tan YT, Wenzelburger F, Lee E, Nightingale P, Heatlie G, Leyva F et al. Reduced left atrial function on exercise in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Heart*. 2010;96(13):1017–23. DOI: 10.1136/hrt.2009.189118
46. Azizova A.G., Ovchinnikov A.G., Ageev F.T. Comparative study of Torasemide vs. Furosemide effects on clinical status and diastolic function of the left ventricle in patients with compensated heart failure and high ventricular filling pressure. *Russian Heart Failure Journal*. 2011;12(6):326–32. [Russian: Азизова А.Г., Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т. Сравнительное влияние торасемиды и фуросемиды на клинический статус и диастолическую функцию левого желудочка у больных с компенсированной сердечной недостаточностью и высоким давлением наполнения левого желудочка. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2011;12(6):326–32]

47. Freed BH, Daruwalla V, Cheng JY, Aguilar FG, Beussink L, Choi A et al. Prognostic Utility and Clinical Significance of Cardiac Mechanics in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Importance of Left Atrial Strain. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2016;9(3):e003754. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003754
48. Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, Santos A, Claggett B, Pieske B et al. Impaired Systolic Function by Strain Imaging in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(5):447–56. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.052
49. Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, Shah SJ, Anand IS, Liu L et al. Prognostic Importance of Impaired Systolic Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and the Impact of Spironolactone. *Circulation*. 2015;132(5):402–14. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015884
50. Phan TT, Abozguia K, Nallur Shivu G, Mahadevan G, Ahmed I, Williams L et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Is Characterized by Dynamic Impairment of Active Relaxation and Contraction of the Left Ventricle on Exercise and Associated With Myocardial Energy Deficiency. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(5):402–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.05.012
51. Borlaug BA, Olson TP, Lam CSP, Flood KS, Lerman A, Johnson BD et al. Global Cardiovascular Reserve Dysfunction in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(11):845–54. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.03.077
52. Hundley WG, Kitzman DW, Morgan TM, Hamilton CA, Darty SN, Stewart KP et al. Cardiac cycle-dependent changes in aortic area and distensibility are reduced in older patients with isolated diastolic heart failure and correlate with exercise intolerance. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38(3):796–802. PMID: 11527636
53. Mohammed SF, Hussain S, Mirzoyev SA, Edwards WD, Maleszewski JJ, Redfield MM. Coronary Microvascular Rarefaction and Myocardial Fibrosis in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2015;131(6):550–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009625
54. Liu CP, Ting CT, Lawrence W, Maughan WL, Chang MS, Kass DA. Diminished contractile response to increased heart rate in intact human left ventricular hypertrophy. Systolic versus diastolic determinants. *Circulation*. 1993;88(4 Pt 1):1893–906. PMID: 8403335
55. Ohara T, Niebel CL, Stewart KC, Charonko JJ, Pu M, Vlachos PP et al. Loss of Adrenergic Augmentation of Diastolic Intra-LV Pressure Difference in Patients With Diastolic Dysfunction. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2012;5(9):861–70. DOI: 10.1016/j.jcmg.2012.05.013
56. Smith CS, Bottomley PA, Schulman SP, Gerstenblith G, Weiss RG. Altered Creatine Kinase Adenosine Triphosphate Kinetics in Failing Hypertrophied Human Myocardium. *Circulation*. 2006;114(11):1151–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.613646
57. Phan TT, Shivu GN, Abozguia K, Davies C, Nassimzadeh M, Jimenez D et al. Impaired Heart Rate Recovery and Chronotropic Incompetence in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure*. 2010;3(1):29–34. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.877720
58. Huang P-H. Comparison of endothelial vasodilator function, inflammatory markers, and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with or without chronotropic incompetence to exercise test. *Heart*. 2006;92(5):609–14. DOI: 10.1136/hrt.2005.064147
59. Pandey A, Khera R, Park B, Haykowsky M, Borlaug BA, Lewis GD et al. Relative Impairments in Hemodynamic Exercise Reserve Parameters in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2018;6(2):117–26. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.10.014
60. Kosmala W, Holland DJ, Rojek A, Wright L, Przewlocka-Kosmala M, Marwick TH. Effect of If-Channel Inhibition on Hemodynamic Status and Exercise Tolerance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(15):1330–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.06.043
61. Pal N, Sivaswamy N, Mahmood M, Yavari A, Rudd A, Singh S et al. Effect of Selective Heart Rate Slowing in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2015;132(18):1719–25. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017119
62. Zakeri R, Chamberlain AM, Roger VL, Redfield MM. Temporal Relationship and Prognostic Significance of Atrial Fibrillation in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction: A Community-Based Study. *Circulation*. 2013;128(10):1085–93. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001475
63. Melenovsky V, Hwang S-J, Lin G, Redfield MM, Borlaug BA. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *European Heart Journal*. 2014;35(48):3452–62. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu193
64. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, Magnani JW, McManus DD, Lubitz SA et al. Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa: temporal associations and differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circulation*. 2016;133(5):484–92. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018614
65. Elliott AD, Mahajan R, Pathak RK, Lau DH, Sanders P. Exercise Training and Atrial Fibrillation: Further Evidence for the Importance of Lifestyle Change. *Circulation*. 2016;133(5):457–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020800
66. Machino-Ohtsuka T, Seo Y, Ishizu T, Sugano A, Atsumi A, Yamamoto M et al. Efficacy, Safety, and Outcomes of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(20):1857–65. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.07.020
67. Glezeva N, Baugh JA. Role of inflammation in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction and its potential as a therapeutic target. *Heart Failure Reviews*. 2014;19(5):681–94. DOI: 10.1007/s10741-013-9405-8
68. Van Tassel BW, Arena R, Biondi-Zoccai G, McNair Canada J, Oddi C, Abouzaki NA et al. Effects of Interleukin-1 Blockade With Anakinra on Aerobic Exercise Capacity in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction (from the D-HART Pilot Study). *The American Journal of Cardiology*. 2014;113(2):321–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.08.047
69. Van Tassel BW, Trankle CR, Canada JM, Carbone S, Buckley L, Kadariya D et al. IL-1 Blockade in Patients With Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Results From DHART2. *Circulation: Heart Failure*. 2018;11(8):e005036. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005036
70. Haudek SB, Cheng J, Du J, Wang Y, Hermosillo-Rodriguez J, Trial J et al. Monocytic fibroblast precursors mediate fibrosis in angiotensin-II-induced cardiac hypertrophy. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2010;49(3):499–507. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2010.05.005
71. Kuwahara F, Kai H, Tokuda K, Takeya M, Takeshita A, Egashira K et al. Hypertensive Myocardial Fibrosis and Diastolic Dysfunction: Another Model of Inflammation? *Hypertension*. 2004;43(4):739–45. DOI: 10.1161/01.HYP.0000118584.33350.7d
72. Ramasubbu K, Estep J, White DL, Deswal A, Mann DL. Experimental and clinical basis for the use of statins in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(4):415–26. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.10.009
73. Fukuta H, Sane DC, Brucks S, Little WC. Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure: a preliminary report. *Circulation*. 2005;112(3):357–63. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.519876
74. Nochioka K, Sakata Y, Miyata S, Miura M, Takada T, Tadaki S et al. Prognostic impact of statin use in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society*. 2015;79(3):574–82. DOI: 10.1253/circj.CJ-14-0865
75. Alehagen U, Benson L, Edner M, Dahlström U, Lund LH. Association between use of statins and mortality in patients with heart failure and ejection fraction of ≥ 50 . *Circulation: Heart Failure*. 2015;8(5):862–70. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002143
76. Ovchinnikov A.G., Ojereyeva M.V., Ageev F.T. Hypertensive left ventricular hypertrophy is a risk factor for the development of a HFPEF but not a depressed left ventricular ejection fraction within eight years. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(S1):328

Космачева Е. Д.^{1,2}, Бабич А. Э.^{1,2}

¹ – ФГБОУ ВО «КубГМУ» МЗ РФ, 350063, Краснодар, ул. Седина, д. 4,

² – ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 им. проф. С. В. Очаповского» МЗ Краснодарского края, 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167

ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР И ФУНКЦИЯ ПОЧЕК ДО И ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Ключевые слова: трансплантация печени, дислипидемия, статины, скорость клубочковой фильтрации, креатинин, хроническая болезнь почек

Ссылка для цитирования: Космачева Е. Д., Бабич А. Э.

Липидный спектр и функция почек до и после трансплантации печени. Кардиология. 2019;59(6S):17–23

РЕЗЮМЕ

Актуальность. У пациентов после трансплантации печени смерть от сердечно-сосудистых осложнений занимает третье место после отторжения донорского органа и инфекций. Важнейшими факторами развития сердечно-сосудистых заболеваний являются дислипидемия и нарушение функции почек. **Цель.** Изучение липидного спектра и функции почек у реципиентов печени в реальной клинической практике и соответствия их коррекции актуальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению дислипидемий и хронической болезни почек (ХБП). **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ липидного спектра и функции почек у пациентов, оперированных в ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 им. проф. С. В. Очаповского» г. Краснодара. Анализируются липидограмма, уровень креатинина и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов до трансплантации печени, а также спустя три года после операции. СКФ рассчитывали с использованием формулы СКД-ЕПИ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). **Результаты.** У реципиентов печени имеет место более высокое значение общего ХС по сравнению с исходным до операции – на 31% ($p < 0,01$). Уровень ХС до трансплантации был повышен у 13,7% ($p < 0,01$) пациентов, ТГ – у 12,3% ($p < 0,01$). Через 3 года после трансплантации повышение уровня ХС зарегистрировано у 42,6% ($p < 0,01$) и ТГ – у 37,9% больных ($p < 0,01$). Через 3 года наблюдалось снижение СКФ в сравнении с исходным значением на 22,6% ($p < 0,001$). Верификация ХБП и назначение статинов у пациентов проводились в единичных случаях. Уровни общего ХС и ТГ через 3 года после трансплантации печени имели обратную корреляционную связь со СКФ ($r = -0,42$; $p < 0,01$ и $r = -0,36$; $p < 0,05$). **Заключение.** В отдаленном послеоперационном периоде у реципиентов печени ухудшается липидный обмен и снижается СКФ. Дислипидемия тесно связана с прогрессированием нарушения функции почек у реципиентов печени, установлена обратная корреляция между СКФ и повышением уровня ХС и ТГ. Необходимо повысить внимание врачей к своевременной коррекции нарушения липидного обмена и выявления начальных проявлений почечной дисфункции.

Kosmacheva E. D.^{1,2}, Babich A. E.^{1,2}

¹ – Kuban State Medical University, Sedina st. 4, Krasnodar, Russia 350063,

² – State Budgetary Healthcare Institution “Research Institute – Regional Clinical Hospital №1 n.a. professor S. V. Ochapovskiy” of Ministry of Health of Krasnodar Region, 1 May st. 167, Krasnodar, Russia 350086

LIPID SPECTRUM AND FUNCTION OF KIDNEYS BEFORE AND AFTER LIVER TRANSPLANTATION

Keywords: liver transplantation, dyslipidemia, statins, glomerular filtration rate, creatinine, chronic kidney disease

For citation: Kosmacheva E. D., Babich A. E.

Lipid spectrum and function of kidneys before and after liver transplantation. Kardiologiya. 2019;59(6S):17–23

SUMMARY

Background. In patients after liver transplantation cardiovascular complications is the third main reason of death after allograft failure and infections. The most important factors in the development of cardiovascular diseases are dyslipidemia and impaired renal function. **The aim** of the study was to investigate the lipid spectrum and renal function in liver recipients in real clinical practice and the correspondence of their correction to current clinical recommendations for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and chronic kidney disease (CKD). **Methods.** A retrospective analysis of lipid spectrum and renal function in patients who underwent OLT in Research Institute – Regional Clinical Hospital №1, Krasnodar was performed. The level of creatinine, GFR and lipid spectrum was studied before and 36 months after liver transplantation. The GFR was calculated using the formula CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Statistical analysis of the study results was made using the program Statistica 10. **Results.** Liver recipients have a significantly higher total cholesterol by 31.0% ($p < 0.01$) in comparison with the baseline before surgery. Total cholesterol was increased in 13.7% ($p < 0.01$), triglycerides in 12.3% ($p < 0.01$) before transplantation. Three years after transplantation, the increase in cholesterol was registered in 42.6% ($p < 0.01$) and triglycerides in 37.9% ($p < 0.01$), respectively. 3 years after transplantation reduction of GFR was observed

in comparison with the baseline by 22.6% ($p=0.00006$). Verification of chronic kidney disease and statin administration in patients were carried out in some cases. The levels of total cholesterol and triglycerides had a reliable inverse correlation with GFR ($r = -0.42$; $p<0.01$ and $r = -0.36$; $p<0.05$). *Conclusions.* In the long-term postoperative period there was an impaired lipid metabolism and decreased level of GFR. Dyslipidemia was closely related to the progression of renal dysfunction in liver recipients, an inverse correlation was established between the glomerular filtration rate and the increase in cholesterol and triglyceride levels. It is necessary to increase the attention of physicians with regard to timely correction of lipid metabolism disorders and detection of initial manifestations of renal dysfunction.

Information about the corresponding author: Babich A.E., e-mail: anna-babich1@yandex.ru

Сердечно-сосудистая заболеваемость является третьей по частоте причиной поздней смертности у больных после трансплантации печени [1, 2]. Требуется тщательное выявление и коррекция ФР ССЗ у реципиентов, т.к. через 10 лет после трансплантации 25% пациентов имеют серьезные сердечно-сосудистые осложнения, несмотря на тщательное кардиологическое обследование больных до трансплантации, в частности, невключение в лист ожидания больных со значимой сердечно-сосудистой патологией сердца и сосудов [3].

Общеизвестно, что патология липидного обмена и нарушение функции почек – это важнейшие факторы развития сердечно-сосудистых осложнений [4–8]. Для пациентов с терминальными стадиями хронической печеночной недостаточности не характерно повышение уровней ХС и ТГ. Более того, наблюдается уменьшение уровня ХС вследствие снижения синтетической функции печени [9–14]. После трансплантации донорской печени в быстром нарастании риска сердечно-сосудистой патологии значимую роль эксперты отводят снижению функции почек реципиентов и посттрансплантационной дислипидемии, которые ускоряют развитие атеросклероза и, как следствие, кардиоваскулярных осложнений [15–17]. Анализ отечественной и зарубежной литературы показывает в реальной клинической практике недостаточную активность верификации и лечения как нарушений липидного обмена, так и почечной дисфункции у различных когорт пациентов [14, 18–21].

Целью исследования явилось изучение липидного спектра и функции почек у реципиентов печени в реальной клинической практике и соответствия их коррекции актуальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению дислипидемий и хронической болезни почек (ХБП).

Материалы и методы

В исследование включены 89 реципиентов печени, которым проведена ортотопическая трансплантация печени в ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского» г. Краснодара. Проведен ретроспективный анализ липидного спектра и функции почек. Выкопировка данных осуществлялась из первичной медицинской документации (медицинская карта амбулаторного больного [форма №025/у-87], медицинская карта стационарного пациента [история болезни, форма №003/у-80]). В статье анализируются липидограмма, уровень креатинина и скорость клу-

бочковой фильтрации (СКФ) у пациентов до трансплантации печени и спустя три года после операции. СКФ рассчитывали с использованием формулы СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10. Результаты исследования обработаны непараметрическими методами статистического анализа с применением критерия Манна–Уитни для независимых выборок и критерия Вилкоксона для зависимых групп. Различия считали достоверными при уровне значимости $p<0,05$. Переменные, имеющие нормальное распределение, представлены как среднее \pm стандартное отклонение ($M\pm SD$). При сравнении двух независимых выборок, имеющих нормальное распределение, применялся непарный критерий Стьюдента с учетом равенности дисперсий. Для попарного межгруппового сравнения двух выборок, имеющих распределение, отличное от нормального, применялись критерии Манна–Уитни (несвязанные выборки).

Результаты

Средний возраст исследуемых составил $49,6\pm 9,8$ лет, распределение по полу: 47 (52,8%) мужчин и 42 (47,2%) женщины. Главными причинами терминальной печеночной недостаточности, приведшими к трансплантации, были вирусный гепатит (56,2%), первичный билиарный цирроз печени (11,2%), аутоиммунный и токсический гепатит (6,7%).

Уровень общего ХС до операции составлял $3,82\pm 0,7$ ммоль/л, ЛПНП – $2,43\pm 0,4$ ммоль/л, ЛПВП – $1,08\pm 0,3$ ммоль/л; ТГ $1,0\pm 0,3$ ммоль/л, через три года после трансплантации $5,01\pm 1,2$, $2,99\pm 0,8$, $1,36\pm 0,4$, $1,72\pm 0,7$ ммоль/л соответственно.

Таким образом, у реципиентов печени через 3 года имеет место достоверно более высокое значение общего ХС (рис. 1) по сравнению с исходным до операции – на 31,0% ($p<0,01$).

До трансплантации уровни ХС и ТГ превышали нормальные значения локальной лаборатории ($5,19$ ммоль/л и $1,69$ ммоль/л соответственно) повышены практически у каждого десятого пациента (13,7 и 12,3% соответственно). Через 3 года после трансплантации повышение ХС зарегистрировано у 42,6% ($p<0,01$) и ТГв – у 37,9% ($p<0,01$) пациентов.

Через 3 года после трансплантации печени уровень ЛПНП повысился на 23% ($p=0,038$), ТГ – на 59,2% ($p<0,01$). В единичных случаях назначена гиполипидемическая терапия. Уровень липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) рассчитывали по формуле Фридвальда (ЛПОНП = общий ХС – (ЛПВП + ЛПНП)). Исходно до операции уровень ЛПОНП составил 0,41 ммоль/л, через 3 года 0,63 ммоль/л ($p<0,01$).

Несмотря на тенденцию к более высоким значениям ЛПВП (на 26,2%) через 3 года после операции, достоверных различий показателей выявлено не было ($p=0,72$).

До трансплантации печени уровень креатинина в сыворотке крови составлял $82,9 \pm 19,8$ ммоль/л (рис. 2), через 3 года зарегистрировано увеличение уровня креатинина на 26,0% ($p=0,0005$).

Только в единичных случаях в историях болезни имеется расчет СКФ, с последующими необходимыми анализами для верификации ХБП и уточнения ее этиологии. Однако регулярность анализа креатинина сыворотки крови позволила ретроспективно рассчитать СКФ реципиентов. Через 3 года СКФ снизилась в сравнении с исходной на 22,6% ($p=0,00006$). Уровни общего ХС и ТГ имели через 3 года достоверную обратную корреляционную связь со СКФ ($r=-0,42$, $p<0,01$ и $r=-0,36$, $p<0,05$).

Обсуждение

Причины смерти реципиентов печени и потери трансплантата варьируют в зависимости от времени, прошедшего после операции. Большинство смертей приходится на ранний пострасплантационный период. Инфекции, внутри- и периоперационные хирургические осложнения составляют почти 60% причин смертей или потери трансплантата в первый постоперативный год, тогда как ССЗ являются основными причинами смерти в отдаленном пострасплантационном периоде [17, 22].

Данные литературных источников и рекомендательные документы свидетельствуют о том, что иммуносупрессивные препараты, применяющиеся для профилактики отторжения донорского органа, вызывают нарушения липидного спектра, обостряя как ранее существовавшие метаболические нарушения, так и вызывая новые случаи дислипидемии, диабета и ожирения [15, 23–25]. Нивелировать агрессивность течения атеросклероза нельзя, не воздействуя на основное патогенетическое звено – дислипидемию. Анализ данных пациентов, прооперированных в нашем стационаре, свидетельствует о развитии нарушений липидного обмена *de novo*: почти в 3 раза увеличилось число пациентов с дислипидемией спустя 3 года после операции. Результаты исследований ряда авторов также фиксируют нарушения липидного обмена у реципиентов печени. Так, в работе Hélem de Sena Ribeiro, Lucilene Rezende anaStácio с соавт. [26] 136 реципиентов печени (средний

Рисунок 1. Динамика липидного спектра до и после трансплантации печени

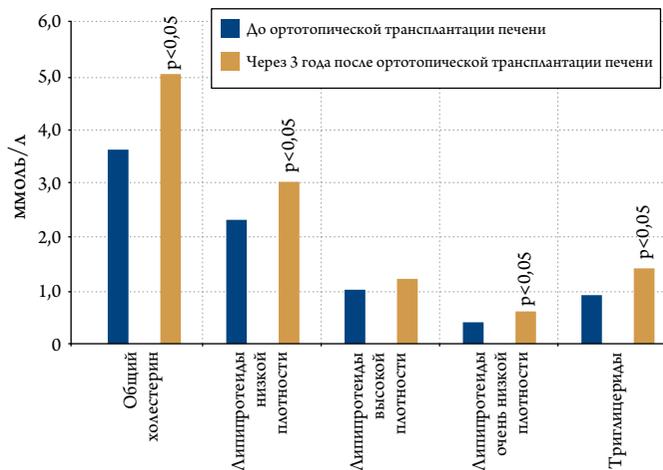
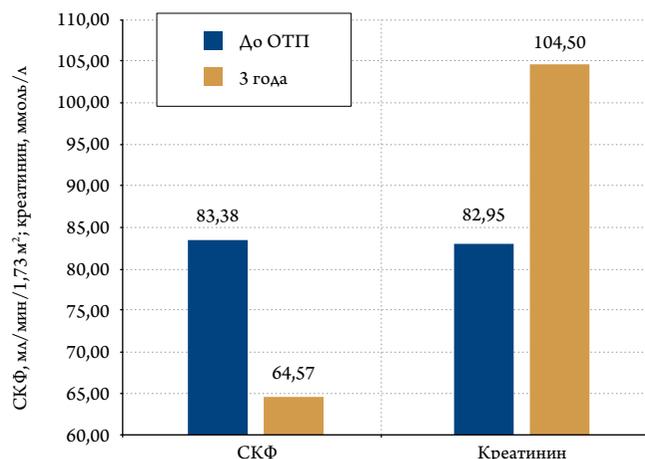


Рисунок 2. Уровень креатинина в плазме крови скорости клубочковой фильтрации до и через 3 года после трансплантации печени



возраст $52,2 \pm 13$ лет) обследованы на предмет наличия дислипидемии так же, как в нашем исследовании, через 3 года. Наличие, по крайней мере, одного типа дислипидемии наблюдалось у 68,1% пациентов, в частности, уровень общего ХС увеличивается у 16,2% пациентов, ТГ в 32,4% случаев. В зарубежной литературе указывается на наличие дислипидемий у 66–85% реципиентов печени [12, 27, 28].

Термином дислипидемия, как известно, обозначают самые разные состояния, связанные не только с повышением уровня общего ХС или ЛПНП, но и со снижением содержания антиатерогенной фракции – ЛПВП. В нашем исследовании у реципиентов печени наряду с повышением ЛПНП наблюдалась тенденция к повышению ЛПВП. С одной стороны, это можно расценивать как позитивный фактор, связанный с адекватным функционированием трансплантата печени, синтезирующего ЛПВП. С другой стороны, необходимо учитывать, что рядом авторов доказана неоднородность различных ЛПВП, возможность

нарушения их способности акцептировать ХС из макрофагов [29]. Поэтому в дальнейшем для формирования окончательных выводов необходимо проводить изучение функциональности ЛПВП у реципиентов печени.

Аналогично результатам различных трансплантационных центров [30, 31], в нашем исследовании доказано существенное увеличение уровня ТГ в отдаленном посттрансплантационном периоде. Сообщалось, что распространенность высоких уровней ТГ составляет от 45 до 49,7% у пациентов, перенесших трансплантацию печени [27, 32, 33]. Одной из вторичных причин гиперТГ признана ХБП [34]. Снижение функции почек влияет на инсулинорезистентность [35], что усиливает продукцию ЛПОНП в печени с дальнейшим каскадом реакций, приводящих к гиперТГ уже на ранних стадиях ХБП [36, 37]. Наличие обратной корреляционной связи СКФ и уровня ТГ в нашей работе свидетельствует в пользу наличия этого патогенетического звена и у реципиентов печени. Более того, ЛПОНП в данном исследовании также существенно повышены (на 55%) в сравнении с дотрансплантационным периодом, что может быть обусловлено как прямым ятрогенным влиянием иммуносупрессантов на липидный обмен, так и опосредованным через ухудшение функции почек. По данным зарубежных регистров, большинство пациентов уже через шесть месяцев после трансплантации печени имеют *de novo* нарушения функции почек. У 30–80% пациентов развивается ХБП 3–4-й стадии с риском развития терминальной почечной недостаточности, требующей диализа или даже трансплантации почек у 5–9% реципиентов печени в течение первых 10 лет после операции [16, 38]. На основании наших данных мы не можем судить о частоте возникновения ХБП в изучаемой группе пациентов, т.к. исследование имело определенные ограничения. Во-первых, оно носило ретроспективный характер; во-вторых, у большинства реципиентов в медицинской документации отсутствовало подтверждение снижения СКФ в течение 3 месяцев и целенаправленного поиска альбуминурии, что не позволяет нам ретроспективно диагностировать ХБП в соответствии с современными критериями [5]. В то же время регулярность назначения врачами исследования уровня креатинина позволила сделать заключение о его достоверном повышении в отдаленном послеоперационном периоде, а также рассчитать СКФ и доказать существенное снижение этого показателя в целом в исследуемой группе. Кроме того, на изученной когорте пациентов показана сопряженность нарушения липидного спектра и функции почек. Уровни общего ХС и ТГ имели обратную корреляционную связь со СКФ. Гиперлипидемия может реализовать свое влияние на прогрессирование почечного повреждения за счет развития интратенального атеросклероза, а также через токсическое влияние липидов на структуры нефрона [30, 31, 39–41]. Помимо этого, дислипидемия является фактором, повреждающим эндотелий капилляров клубочков

с дальнейшим отложением липидов в мезангиальных клетках, которые связывают и окисляют ЛПНП. В результате этих процессов инициируются избыточная пролиферация мезангия и развитие гломерулосклероза [42, 43]. Не только нарушение липидного обмена провоцирует дисфункцию почек, но и ХБП приводит к дислипидемии, что показано в отношении различных заболеваний почек. Альбуминурия является фактором, инициирующим чрезмерный синтез липопротеидов в печени, тем самым нарушая цикл синтеза липидов. Таким образом, гиперлипидемия является результатом компенсаторного синтеза липопротеидов печени в ответ на экскрецию альбумина с мочой и способствует прогрессированию атеросклероза и гломерулосклероза [44].

С практической точки зрения крайне важно, что оба процесса, как нарушение липидного обмена, так и снижение СКФ, являются детерминирующими в развитии сердечно-сосудистой патологии. К реципиентам печени применимы современные клинические рекомендации по диагностике и лечению ХБП [5] и нарушению липидного обмена [7]. ХС включен в качестве независимого ФР в шкалу SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), разработанную для оценки риска смертельного ССЗ в течение 10 лет, по ее результатам принимается решение о назначении пациенту статинов. Важно отметить, что все пациенты с ХБП, согласно современным рекомендательным документам, относятся к категории высокого/очень высокого риска. При установлении диагноза ХБП требуется назначение статинов. Целевой уровень ЛПНП определяется значениями СКФ. Так, для пациентов очень высокого риска (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) целевой уровень ЛПНП <1,5 ммоль/л или его снижение по меньшей мере на 50%, если уровень ЛПНП 1,5–3,5 ммоль/л. Для пациентов высокого риска (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м²) целевой уровень ЛПНП <2,5 ммоль/л или его снижение, как минимум, на 50%, если уровень ЛПНП 2,5–5,0 ммоль/л.

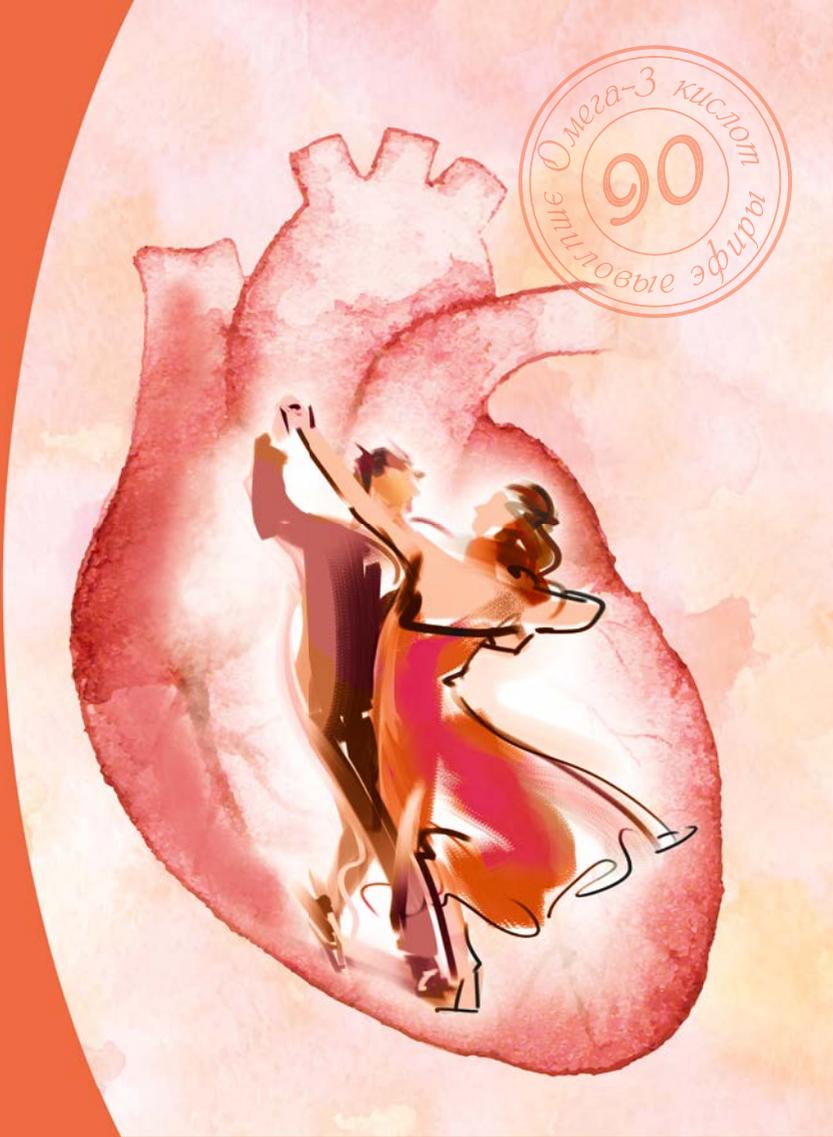
Кроме того, в соответствии с рекомендательными документами Российского трансплантологического общества [15] распространенной тактикой при ХБП является уменьшение доз или полная отмена ингибиторов кальциневрина через несколько месяцев или лет после операции, что может быть осуществлено только специалистами центра трансплантации. В этом случае основным иммунодепрессантом может стать эверолимус, часто в комбинации с микофенолатами. Для некоторых, очень немногих пациентов, на отдаленных сроках после трансплантации печени возможна полная отмена иммуносупрессии, что определяется только экспертами по четким критериям и требует пристального контроля [15].

С учетом известных данных о почти трехкратном увеличении риска сердечно-сосудистой смерти у реципиентов печени по сравнению с общей популяцией [45], крайне важно соблюдать принципы коррекции липидного обмена у этой категории больных. Липидомодифицирующая терапия у больных ХБП на сегодняшний день является важней-



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

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



ОМАКОР ДЕЛО ЖИЗНИ

ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА*

Омакор. Регистрационный номер: ЛС-000559. Международное непатентованное или группировочное наименование: Омега-3 кислот этиловые эфиры 90. Лекарственная форма: капсулы, 1000 мг. Фармакологические свойства*. Полиненасыщенные жирные кислоты класса омега-3 – эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) – относятся к незаменимым (эссенциальным) жирным кислотам (НЭЖК). Результаты клинического исследования GISSI-Prevenzione, полученные за 3,6 года наблюдения, показали существенное снижение относительного риска смертности от всех причин, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта на 15 % (12-26) (p=0,0226) у пациентов после недавно перенесенного инфаркта миокарда, принимавших препарат Омакор по 1 г в сутки. Дополнительно, относительный риск смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта снижались на 20 % (15-32) (p=0,0082). Результаты клинического исследования GISSI-Heart Failure, в котором пациенты с хронической сердечной недостаточностью получали препарат Омакор по 1 г в сутки в среднем в течение 3,9 лет, показали снижение относительного риска смертности от всех причин на 9 % (p=0,041), снижение относительного риска смертности от всех причин и госпитализации по причине сердечно-сосудистых патологий на 8 % (p=0,009), снижение относительного риска первичной госпитализации по причине желудочковых аритмий на 28 % (p=0,013). Показания к применению. Гипертриглицеридемия: эндогенная гипертриглицеридемия IV типа по классификации Фредериксона (в монотерапии) в качестве дополнения к гиполипидемической диете при ее недостаточной эффективности; эндогенная гипертриглицеридемия IIb или III типа по классификации Фредериксона в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы (статинами), когда концентрация триглицеридов недостаточно контролируется приемом статинов. Вторичная профилактика после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии); в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Противопоказания. Повышенная чувствительность к действующему веществу, соев, арахису или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Беременность и период грудного вскармливания. Омакор не следует применять у пациентов с экзогенной гипертриглицеридемией (гиперхиломикронемией I типа). С осторожностью. Установленная гиперчувствительность или аллергия на рыбу; возраст старше 70 лет; нарушения функции печени; одновременный прием с пероральными антикоагулянтами, геморрагический диатез; пациенты с высоким риском кровотечений (вследствие тяжелой травмы, хирургической операции); вторичная эндогенная гипертриглицеридемия (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). Применение при беременности и в период грудного вскармливания*. Назначать Омакор беременным следует с осторожностью, только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Препарат не должен применяться в период грудного вскармливания. Способ применения и дозы. Внутрь, независимо от приема пищи. Во избежание развития возможных нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) препарат Омакор может приниматься во время приема пищи. Гипертриглицеридемия. Начальная доза составляет 2 капсулы в сутки. В случае отсутствия терапевтического эффекта возможно увеличение дозы до максимальной суточной дозы – 4 капсулы. Вторичная профилактика инфаркта миокарда. Рекомендуется принимать по 1 капсуле в сутки. Побочное действие*. Желудочно-кишечные расстройства (в том числе вздутие живота, боль в животе, запор, диарея, диспепсия, метеоризм, отрыжка, гастрозофагеальная рефлюксная болезнь, тошнота или рвота). Перечень всех побочных эффектов приведен в инструкции по медицинскому применению. Передозировка. Особые указания отсутствуют. Должна быть проведена симптоматическая терапия. Взаимодействие с другими лекарственными средствами*. При одновременном применении препарата Омакор с пероральными антикоагулянтами или другими препаратами, влияющими на систему гемостаза (например, ацетилсалициловая кислота или НПВП), наблюдалось увеличение времени свертывания крови. При этом геморрагических осложнений не наблюдалось. Ацетилсалициловая кислота: пациенты должны быть проинформированы о возможном увеличении времени свертывания крови. Совместное применение препарата Омакор с варфарином не приводило к каким-либо геморрагическим осложнениям. Однако необходим контроль соотношения протромбинового времени/международного нормализованного отношения (ПТВ/МНО) при совместном применении препарата Омакор с другими препаратами, влияющими на соотношение ПТВ/МНО, или после прекращения приема препарата Омакор. Особые указания*. Омакор должен применяться с осторожностью у пациентов с установленной гиперчувствительностью или аллергией на рыбу. В связи с умеренным увеличением времени свертывания крови (при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки) требуется наблюдение за пациентами, имеющими нарушения со стороны свертывающей системы крови или получающими антикоагулянтную терапию или другие препараты, влияющие на систему гемостаза (например, ацетилсалициловую кислоту или НПВП); при необходимости, доза антикоагулянта должна быть скорректирована. Необходимо учитывать увеличение времени свертывания крови у пациентов с высоким риском развития кровотечения. При терапии препаратом Омакор снижается уровень образования тромбозана А2. Существенное влияние на уровень других факторов свертывания крови не наблюдалось. У некоторых пациентов наблюдалось небольшое, но достоверное повышение активности АСТ и АЛТ (в пределах нормы), при этом отсутствуют данные, указывающие на повышенный риск приема препарата Омакор пациентами с нарушением функции печени. Необходим контроль активности АСТ и АЛТ у пациентов с любыми признаками нарушения функции печени (в частности, при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки). Опыт применения препарата для лечения экзогенной гипертриглицеридемии (гиперхиломикронемии типа I) отсутствует. Опыт применения препарата при вторичной экзогенной гипертриглицеридемии ограничен (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами*. Ожидается, что препарат не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Условия хранения. Хранить при температуре не выше 25 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте! Условия отпуска. Отпускают по рецепту. *Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению. СИП от 06.02.2019 на основании ММП от 30.01.2019. 1. Willson Tang W. H., Samara M. A. Polyunsaturated Fatty Acids in heart failure. Should we give more and give earlier? J. Am. Coll. Card. 2011; 57: 890-893. 2. Rupp Heinz. Omakor (Prescription Omega-3 Acid Ethyl Esters 90). From Severe Rhythm Disorders to Hypertriglyceridemia. Adv Ther. 2009 Jul; 28(7): 675-90. 3. Marchioni R et al. Early Protection Against Sudden Death by n-3 Polyunsaturated Fatty Acids After Myocardial Infarction. Circulation 2002; 105: 1897-1903. 4. GISSI-HF investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2008; 372 (9645): 1223-1230. 5. GISSI-Prevenzione investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Lancet. 1999; 354(9177):447-455. 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Омакор от 30.01.2019. Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. ООО «Эбботт Лэбораториз», 125171, г. Москва, Ленинградское ш., 16а, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис», тел.: (495) 238-42-00, www.abbott-russia.ru



шим элементом нефропротективной стратегии, призванной предупреждать и замедлять прогрессирование нефросклероза. Кроме того, в последние годы появилась устойчивая тенденция в трансплантологии к расширению возрастных критериев включения пациентов в лист ожидания трансплантации, что неминуемо повысит риски послеоперационной дислипидемии и почечной дисфункции, в связи с чем необходимо повысить информированность врачей о регулярной оценке как липидного спектра и функции почек, так и назначения гиполипидемических препаратов в соответствии с актуальными рекомендательными документами.

Выводы

1. В отдаленном послеоперационном периоде у реципиентов печени ухудшается липидный обмен за счет повышения уровней общего ХС, ЛПНП, ЛПОНП и ТГ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Watt KDS, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Charlton MR. Evolution of Causes and Risk Factors for Mortality Post-Liver Transplant: Results of the NIDDK Long-Term Follow-Up Study: Long-Term Mortality Post-Liver Transplant. *American Journal of Transplantation*. 2010;10(6):1420–7. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03126.x
2. Desai S, Hong JC, Saab S. Cardiovascular risk factors following orthotopic liver transplantation: predisposing factors, incidence and management. *Liver International*. 2009;30(7):948–57. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02274.x
3. Ciccarelli O, Kaczmarek B, Roggen F, DeReyck C, Goffette P, Danse E et al. Long-term medical complications and quality of life in adult recipients surviving 10 years or more after liver transplantation. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*. 2005; 68(3):323–30. PMID: 16268419
4. Moiseev V. S., Mukhin N.A., Smirnov A.V., Kobalava Zh.D., Bobkova I.N., Villevalde S.V. et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;19(8):7–37. [Russian: Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В., Кобалава Ж.Д., Бобкова И.Н., Виллеваальде С.В. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Российский кардиологический журнал*. 2014;19(8):7-37]. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-8-7-37
5. KGIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Nephrology and Dialysis*. 2017;19(1):22–206. [Russian: Клинические практические Рекомендации KDIGO 2012 по диагностике и лечению хронической болезни почек. *Нефрология и диализ*. 2017;19(1):22-206]. DOI: 10.28996/1680-4422-2017-1-22-206
6. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal*. 2016;37(39):2999–3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272
7. 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 for the prevention and treatment of 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]
8. Tareeva I.E., Kutyrina I.M., Nikolaev A.Yu., Lifshits N.L., Shvetsov M. Yu. The braking of chronic renal failure. *Therapeutic Archive*. 2000;72(6):9–14. [Russian: Тареева И.Е., Кутыри-

2. У реципиентов печени в отдаленном послеоперационном периоде увеличивается уровень креатинина сыворотки крови и снижается СКФ.
3. Дислипидемия тесно связана с прогрессированием нарушения функции почек у реципиентов печени. Установлена обратная корреляция между СКФ и уровнем ХС и ТГ.
4. Необходимо повысить внимание врачей в отношении выявления начальных проявлений нарушения липидного обмена и почечной дисфункции с дальнейшим определением риска сердечно-сосудистых осложнений и своевременной оптимизацией соответствующей терапевтической стратегии.

Исследование проводилось без спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

- на И.М., Николаев А.Ю., Лифшиц Н.Л., Швецов М.Ю. Пути торможения развития хронической почечной недостаточности. *Терапевтический архив*. 2000;72(6):9-14]
9. Muñoz SJ, ElGenaidi H. Cardiovascular risk factors after liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2005;11(S2):S52–6. DOI: 10.1002/lt.20602
10. Kobashigawa JA, Kasiske BL. Hyperlipidemia in solid organ transplantation. *Transplantation*. 1997;63(3):331–8. PMID: 9039919
11. Imagawa DK, Dawson S, Holt CD, Kirk PS, Kaldas FM, Shackleton CR et al. Hyperlipidemia after liver transplantation: natural history and treatment with the hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor pravastatin. *Transplantation*. 1996;62(7):934–42. PMID: 8878387
12. Munoz SJ, Deems RO, Moritz MJ, Martin P, Jarrell BE, Madrey WC. Hyperlipidemia and obesity after orthotopic liver transplantation. *Transplantation Proceedings*. 1991;23(1 Pt 2):1480–3. PMID: 1989271
13. Lucey MR, Terrault N, Ojo L, Hay JE, Neuberger J, Blumberg E et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transplantation*. 2013;19(1):3–26. DOI: 10.1002/lt.23566
14. Martsevich S.Yu., Ivanova L.P., Lerman O.V., Lukina Yu.V., Zakharova A.V., Kiseleva N.V. The outpatient registry profile utilization for obesity patients surveying with the aim of food related and exercise related cardiovascular risk assesment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(4):56–61. [Russian: Марцевич С.Ю., Иванова Л.П., Лерман О.В., Лукина Ю.В., Захарова А.В., Киселева Н.В. Использование амбулаторного регистра профиль с целью анкетирования пациентов с ожирением для оценки факторов сердечно-сосудистого риска, связанных с питанием и физической активностью. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(4):56-61]. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-4-56-61
15. All-Russian public organization of transplantologists “Russian transplantological society.” Methodical recommendation. *Liver transplantation*. [Russian: Общероссийская общественная организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество». *Методические рекомендации. Трансплантация печени*. 2016. Доступно на: <http://democenter.nitrosbase.com/clinrecalg5/Files/recomend/MP32.PDF>]
16. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW et al. Chronic Renal Failure after Transplantation of a Nonrenal Organ. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(10):931–40. DOI: 10.1056/NEJMoa021744

17. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *Journal of Hepatology*. 2016;64(2):433–85. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.10.006
18. Vorobyeva M. A., Villevalde S. V., Kobalava Zh. D. Appointment of lipid-modulating therapy in hospitalized patients with ischemic stroke in real clinical practice. *Eurasian Heart Journal*. 2016;3:106. [Russian: Воробьева М.А., Виллевалде С.В., Кобалава Ж.Д. Назначение липидомодулирующей терапии госпитализированным пациентам с ишемическим инсультом в реальной клинической практике. *Евразийский кардиологический журнал*. 2016;3:106]
19. Akhmedzhanov N. M., Nebieridze D. V., Safaryan A. S., Vygodin V. A., Shuraev A. Yu., Tkacheva O. N. et al. Analysis of hypercholesterolemia prevalence in the outpatient practice (according to the ARGO study): part I. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11 (3):253–60. [Russian: Ахмеджанов Н. М., Небиеридзе Д. В., Сафарян А. С., Выгодин В. А., Шураев А. Ю., Ткачева О. Н. и др. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): часть I. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015;11(3):253-60]
20. Kulakov V. V., Villevalde S. V., Kobalava Zh. D. Prevalence of renal functional disorders in patients with arterial hypertension in real clinical practice. *Eurasian Cardiology Journal*. 2016;3:150–1. [Russian: Кулаков В.В., Виллевалде С.В., Кобалава Ж.Д. Распространенность нарушений функционального состояния почек у пациентов с артериальной гипертензией в реальной клинической практике. *Евразийский кардиологический журнал*. 2016;3:150-1]
21. Barysheva O. Yu., Kopyl V. E. Chronic kidney disease: prevalence, causes according to the register of the city polyclinic. *CardioSomatics*. 2017;8 (1):85–6. [Russian: Барышева О.Ю., Копыл В.Е. Хроническая болезнь почек: распространенность, причины по данным регистра городской поликлиники. *КардиоСоматика*. 2017;8(1):85-6]
22. Khurmi NS, Chang Y-H, Eric Steidley D, Singer AL, Hewitt WR, Reddy KS et al. Hospitalizations for Cardiovascular Disease After Liver Transplantation in the United States: Liver Transplantation. *Liver Transplantation*. 2018;24 (10):1398–410. DOI: 10.1002/lt.25055
23. Naesens M, Kuypers DRJ, Sarwal M. Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;4(2):481–508. DOI: 10.2215/CJN.04800908
24. State register of medicinal products. Tacrolimus. Registration certificate. [Russian: Государственный реестр лекарственных средств. Такролимус. Регистрационное удостоверение. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=581dec0f-92f6-4a32-956c-8afcef5545e5&t]
25. Got'e S. V., Moysyuk Ya. G. Transplantology. Pharmacotherapy without mistakes. – М.: Е-ното; 431 p. [Russian: Готье С.В., Мойсюк Я.Г. Трансплантология. Фармакотерапия без ошибок. – М.: Е-ното, 2014. – 431 с]. ISBN 978-5-906033-05-6
26. Ribeiro H de S, Anastácio LR, Ferreira LG, Lagares EB, Lima AS, Correia MITD. Prevalence and factors associated with dyslipidemia after liver transplantation. *Revista Da Associacao Medica Brasileira* (1992). 2014;60(4):365–72. PMID: 25211421
27. Gisbert C, Prieto M, Berenguer M, Bretó M, Carrasco D, de Juan M et al. Hyperlipidemia in liver transplant recipients: prevalence and risk factors. *Liver Transplantation and Surgery: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 1997;3(4):416–22. PMID: 9346772
28. Dehghani SM, Taghavi SAR, Eshraghian A, Gholami S, Imanieh MH, Bordbar MR et al. Hyperlipidemia in Iranian liver transplant recipients: prevalence and risk factors. *Journal of Gastroenterology*. 2007;42(9):769–74. DOI: 10.1007/s00535-007-2092-2
29. Torchovskaya T. I., Kudinov V. A., Zakharova T. S., Markin S. S. Dysfunctional High-Density Lipoproteins: Role in Atherogenesis and Potential Targets for Phospholipid Therapy. *Kardiologiya*. 2018;58 (3):73–83. [Russian: Торховская Т.И., Кудинов В.А., Захарова Т.С., Маркин С.С. Дисфункциональные липопротеины высокой плотности: роль в атерогенезе и потенциальные мишени для фосфолипидной терапии. *Кардиология*. 2018;58(3):73-83]. DOI: 10.18087/cardio.2018.3.10101
30. Romayne Kurukulasuriya L, Athappan G, Saab G, Whalley Connell A, Sowers JR. Review: HMG CoA reductase inhibitors and renoprotection: the weight of the evidence. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. 2007;1(1):49–59. DOI: 10.1177/1753944707082714
31. Trevisan R, Dodesini AR, Lepore G. Lipids and Renal Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;17(4 suppl 2):S145–7. DOI: 10.1681/ASN.2005121320
32. Guckelberger O, Bechstein WO, Neuhaus R, Luesebrink R, Lemmens HP, Kratschmer B et al. Cardiovascular risk factors in long-term follow-up after orthotopic liver transplantation. *Clinical Transplantation*. 1997;11(1):60–5. PMID: 9067697
33. Laryea M, Watt KD, Molinari M, Walsh MJ, McAlister VC, Marotta PJ et al. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: Prevalence and association with major vascular events. *Liver Transplantation*. 2007;13(8):1109–14. DOI: 10.1002/lt.21126
34. Sergienko I.V., Ansheles A.A., Kukharchuk V.V. Atherosclerosis and dyslipidemias: modern aspects of pathogenesis, diagnostics and treatment. – М.: ООО «Patis»; 140 p. [Russian: Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Кухарчук В.В. Атеросклероз и дислипидемии: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения. – М.: ООО «ПатиСС», 2017. – 140 с]. ISBN 978-5-903630-88-2
35. Mak RHK, De Fronzo RA. Glucose and Insulin Metabolism in Uremia. *Nephron*. 1992;61(4):377–82. DOI: 10.1159/000186953
36. Vaziri ND. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2006;290(2):F262–72. DOI: 10.1152/ajprenal.00099.2005
37. Kaysen GA. Dyslipidemia in chronic kidney disease: Causes and consequences. *Kidney International*. 2006;70:S55–8. DOI: 10.1038/sj.ki.5001979
38. Gonwa TA, Mai ML, Melton LB, Hays SR, Goldstein RM, Levy MF et al. End-stage renal disease (ESRD) after orthotopic liver transplantation (OLT) using calcineurin-based immunotherapy: risk of development and treatment. *Transplantation*. 2001;72(12):1934–9. PMID: 11773892
39. Gröne EF, Gröne H-J. Does hyperlipidemia injure the kidney? *Nature Clinical Practice Nephrology*. 2008;4(8):424–5. DOI: 10.1038/npcneph0863
40. Sarnak MJ, Lavey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*. 2000;35(4 Suppl 1):S117-131. PMID: 10766010
41. Keane WF. Lipids and the kidney. *Kidney International*. 1994;46(3):910–20. PMID: 7996813
42. Urazlina S.E., Zhdanova T.V., Nazarov A.V., Istomina A.S. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease. *Ural medical journal*. 2011;2 (80):124–7. [Russian: Уразлина С.Е., Жданова Т.В., Назаров А.В., Истомина А.С. Нарушения липидного обмена у больных с хронической почечной недостаточностью. *Уральский медицинский журнал*. 2011;2(80):124-7]
43. Keane WF, O'Donnell MP, Kasiske BL, Kim Y. Oxidative modification of low-density lipoproteins by mesangial cells. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 1993;4(2):187–94. PMID: 8400082
44. Gröne HJ, Walli A, Gröne E, Niedmann P, Thiery J, Seidel D et al. Induction of glomerulosclerosis by dietary lipids. A functional and morphologic study in the rat. *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology*. 1989;60(3):433–46. PMID: 2927082
45. Johnston SD, Morris JK, Cramb R, Gunson BK, Neuberger J. Cardiovascular morbidity and mortality after orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 2002;73(6):901–6. PMID: 11923689

Статья поступила 09.08.18 (Received 09.08.18)

Драгунов Д. О.¹, Соколова А. В.¹, Арутюнов Г. П.¹, Гасанова А. Д.², Латышев Т. В.¹

¹ – ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1,

² – ГБУЗ «Городская поликлиника № 6» ДЗМ, 125239, г. Москва, 3-й Михалковский пер., д. 22

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА И СИМПТОМОМ БЕНДОПНОЭ

Ключевые слова: бендопноэ, сердечная недостаточность, одышка, качество жизни, сохраненная фракция выброса

Ссылка для цитирования: Драгунов Д. О., Соколова А. В., Арутюнов Г. П., Гасанова А. Д., Латышев Т. В.

Качество жизни у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и симптомом бендопноэ. Кардиология. 2019;59(6S):24–32

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучение качества жизни (КЖ) у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ и симптомом бендопноэ с разным уровнем потребления соли. **Материалы и методы.** В исследование были включены 66 пациентов. Основными симптомами ХСН были отеки в 54,5% случаев, одышка – в 77% случаев, асцит обнаружен только у 2 пациентов, увеличение печени – у 7 пациентов. Абдоминальное ожирение выявлено у 53 пациентов. Качество жизни оценивалось по опроснику SF-36, уровень потребления соли – по опроснику «Charlton: SaltScreener». **Результаты.** В среднем время возникновения бендопноэ составляло 22,5±9,3 сек., минимальное – 5 сек. Выявлено отсутствие влияния абдоминального ожирения на риск возникновения бендопноэ (относительный риск 1,18 [0,76;1,83]). По данным опросника SF-36, выявлено снижение показателей физического здоровья (медиана 31,3 балл [20,7; 42,3]) и психологического здоровья (средний балл 43,2±21,7). У пациентов с бендопноэ КЖ было снижено за счет как физического, так и психического здоровья, в отличие от пациентов без бендопноэ: физическое функционирование (Physical Functioning – PF) 24,8±16,1 против 47±28,9 баллов, $p=0,001$; ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning – RP), 0 [0;25] против 37,5 [0;100] баллов, $p=0,008$; общее состояние здоровья (General Health – GH) 29,9±15,8 против 50±14,2 баллов, $p=0,0005$, социальное функционирование (Social Functioning – SF) 56±38 против 78,9±17,8 баллов; $p=0,004$. Многомерный регрессионный анализ позволил выявить взаимосвязь времени возникновения симптома бендопноэ от уровня потребления соли, физической и психологической активности ($r^2=0,25$; $p<0,009$). Время возникновения симптома бендопноэ у пациентов с декомпенсацией ХСН оказалось достоверно выше (18,9±8,7 против 26,2±8,5 сек, $p=0,003$). Наличие таких заболеваний, как гипертоническая болезнь, ХОБЛ, ИБС, фибрилляция предсердий, цереброваскулярная болезнь достоверно не влияло на КЖ ($p>0,05$), тогда как наличие бронхиальной астмы или хронической болезни почек значительно снижало КЖ пациентов ($p<0,05$). **Заключение.** Наличие симптома бендопноэ значимо снижает качество жизни пациентов с ХСН с сохраненной ФВ.

Dragunov D. O.¹, Sokolova A. V.¹, Arutyunov G. P.¹, Gasanova A. D.², Latyshev T. V.¹

¹ – Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovityanova 1, Moscow 117997,

² – Municipal Outpatient Hospital #6 of the Moscow Healthcare Department, 3rd Mikhalkov lane 22, Moscow 125239

QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION AND THE BENDOPNEA SYMPTOM

Keywords: bendopnea, heart failure, dyspnea, quality of life, preserved ejection fraction

For citation: Dragunov D. O., Sokolova A. V., Arutyunov G. P., Gasanova A. D., Latyshev T. V.

Quality of life in patients with heart failure with preserved ejection fraction and the bendopnea symptom. Kardiologiya. 2019;59(6S):24–32

SUMMARY

Purpose. The study of quality of life (QOL) in patients with CHF with preserved LVEF (left ventricular ejection fraction) and a symptom of bendopnea with different levels of salt intake. **Materials and methods.** The study included 66 patients. The main symptoms of CHF were edema in 54.5% of cases, dyspnea in 77% of cases, ascites was detected in only 2 patients, an enlarged liver in 7 patients. Abdominal obesity was detected in 53 patients. Quality of life was assessed by the SF-36 questionnaire, the level of salt intake was assessed by the Charlton: SaltScreener questionnaire. **Results.** On average, the time of occurrence of the bendopnea was 22.5±9.3 seconds, the minimum was 5 seconds. The absence of the effect of abdominal obesity on the risk of bendopnea (relative risk 1.18 [0.76; 1.83]) was revealed. According to the SF-36 questionnaire, a decrease in physical health indicators (median 31.3 points [20.7; 42.3]) and psychological health (average score 43.2±21.7) was found. In patients with bendopnea, QOL was reduced due to both physical and mental health, unlike patients without bendopnea: physical functioning (Physical Functioning – PF) 24.8±16.1 against 47±28.9 points, $p=0.001$; role-based functioning due to physical condition (Role-Physical Functioning – RP), 0 [0; 25] vs. 37.5 [0; 100] points, $p=0.008$; general health (General Health – GH) 29.9±15.8 against 50±14.2 points, $p=0.0005$, social functioning (Social Functioning – SF) 56 ± 38 against 78.9 ± 17.8 points; $p = 0.004$. Multidimensional regression analysis revealed

the relationship between the time of occurrence of the symptom bendopnea and the level of salt intake, physical and psychological activity ($r^2=0.25$; $p<0.009$). The time of onset of the symptom of bendopnea in patients with CHF decompensation was significantly longer (18.9 ± 8.7 vs. 26.2 ± 8.5 seconds, $p=0.003$). The presence of diseases such as hypertension, COPD, IHD, atrial fibrillation, cerebrovascular disease did not significantly affect QOL ($p>0.05$), while the presence of bronchial asthma or chronic kidney disease significantly reduced QOL of patients ($p<0.05$). *Conclusion.* The presence of the symptom bendopnea significantly reduces the quality of life of patients with CHF with preserved LVEF (left ventricular ejection fraction).

Information about the corresponding author: Dragunov D. O., e-mail: tamops2211@gmail.com

Введение

Сегодня ХСН является одной из ведущих причин инвалидизации пациентов с кардиологическими заболеваниями. В связи с этим активно ведется поиск новых способов лечения и реабилитации пациентов с ХСН. Одной из причин инвалидизации пациентов с ХСН является ухудшение качества жизни вследствие различных проявлений СН [1, 2]. Одними из многообразных симптомов ХСН являются симптомы, связанные с различными типами нарушения дыхания: ортопноэ, ночная пароксизмальная одышка, одышка при физической нагрузке. В 2014 г. Thibodeau J. T. с соавт. впервые описали новый симптом, связанный с нарушением дыхания – бендопноэ [3]. Бендопноэ (bend – ст.-англ. «изгиб», ἄπνοια – др.-греч. отсутствие дыхания) – появление одышки при наклоне (изгибе) туловища. Стоит отметить, что проявление симптомов нарушения дыхания у пациентов с ХСН является следствием изменений, связанных с поражением разных отделов сердца. Наличие ортопноэ свидетельствует о поражении в большей степени левых отделов сердца [3], тогда как бендопноэ свидетельствует о вовлечении в патологический процесс правого предсердия [4]. Однако кроме патофизиологических изменений у пациентов с ХСН, являются важными и медико-социальные проблемы, в частности, качество жизни (КЖ). На сегодняшний день изучению КЖ пациентов с ХСН уделяется много внимания [5, 6]. Известно, что КЖ определяется наличием и выраженностью тех или иных симптомов, например, симптомов ХСН. В ранее проведенном нами исследовании [6] были изучены различные симптомы ХСН, в частности, симптом бендопноэ, и было показано, что риск возникновения бендопноэ возрастает в 1,3 раза при употреблении 10 г соли в сутки и более (RR 1,3 (1,1; 1,7), $p<0,05$). Таким образом, представляет интерес изучение КЖ у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ и симптомом бендопноэ с разным уровнем потребления соли.

тает в 1,3 раза при употреблении 10 г соли в сутки и более (RR 1,3 (1,1; 1,7), $p<0,05$). Таким образом, представляет интерес изучение КЖ у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ и симптомом бендопноэ с разным уровнем потребления соли.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе ГБУЗ «ГП №6 ДЗМ», филиал 2. В исследование были включены 66 пациентов (табл. 1), которые на приеме у врача при расспросе отметили наличие одышки, возникающей при завязывании шнурков или одевании носков. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 2. Средний возраст пациентов составил $73\pm 11,7$ лет. Избыточная масса тела была выявлена у 21 пациента, ожирение 1, 2 и 3 степени – у 19, 11 и 4 пациентов соответственно, из них абдоминальное ожирение – у 53 пациентов. У всех пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) были достигнуты целевые уровни АД, пациенты с СД находились в стадии компенсации. Основными симптомами ХСН были отеки – в 54,5% случаев, одышка – в 77% случаев, асцит был выявлен только у двух пациентов, увеличение печени – у 7 пациентов. На момент включения у двух пациентов не было симптомов СН, ХСН I ФК диагностирована в 16,6% случаев (11 пациентов), II ФК – в 54,5% случаев (36 пациентов), III ФК – 25,7 случаев (17 пациентов), пациентов с IV ФК не было.

Качество жизни оценивали по опроснику SF-36 [7, 8], 36 пунктов которого сгруппированы в 8 шкал:

- физическое функционирование (Physical Functioning – PF);

Таблица 1. Критерии включения/невключения в исследование

Критерии включения	Критерии невключения
Женщины – от 55 лет и старше, мужчины – от 60 лет и старше	Маловероятное сотрудничество с пациентом во время исследования, низкая приверженность к терапии по социальным, психологическим, экономическим и иным причинам, недееспособность
Наличие установленного диагноза ХСН	Любое онкологическое заболевание
Наличие двух и более установленных состояний из списка: артериальная гипертензия, ИБС, цереброваскулярная болезнь, СД 2 типа, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, хроническая болезнь почек, фибрилляция/трепетание предсердий	Злоупотребление алкоголем или лекарственными средствами
Стабильная терапия в течение 3 месяцев до включения в исследование	Запланированное хирургическое вмешательство на коронарных артериях (например, имплантация стента или аортокоронарное шунтирование) либо какое-нибудь некардиологическое серьезное хирургическое вмешательство
Подписанное информированное согласие на участие в исследовании	

Таблица 2. Клиническая характеристика группы (n=66)

Показатель	Значение
Возраст, годы	73±11,7
Пол, м/ж (n)	26/40
САД, мм рт. ст.	126,0±17,0
ДАД, мм рт. ст.	75,0±11,0
Пульсовое АД, мм рт. ст.	50,0±14,4
ЧСС, уд./мин.	84,0±14,5
Окружность талии, см	103,0±15,3
ИМТ, кг/м ²	31,2±6,0
Лабораторные показатели	
Креатинин, мкмоль/л	105,0±49,7
Скорость клубочковой фильтрации (СКД-ЕП), мл/мин/1,73 м ²	55,9±18,8
ХС общий, ммоль/л	5,0±1,5
ТГ, ммоль/л	1,5±0,5
ХС липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	2,7±1,2
НвА _{1с} , %	6,6±1,5
Данные ЭхоКГ	
ФВ, %	49,0±12,8
Межжелудочковая перегородка, см	1,2±0,2
Задняя стенка ЛЖ, см	1,2±0,2
Конечно-диастолический размер, см	5,3±1,0
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	142,7±65,0
Заболевания	
Гипертоническая болезнь, % (n)	99,5 (63)
ИБС, % (n)	84,8 (56)
Постинфарктный кардиосклероз, % (n)	34,8 (23)
Фибрилляция предсердий, % (n)	28,8 (19)
СД, % (n)	39,4 (26)
Хроническая обструктивная болезнь легких, % (n)	19,7 (13)
Бронхиальная астма, % (n)	19,7 (13)
Хроническая болезнь почек, % (n)	19,7 (13)
Цереброваскулярная болезнь, % (n)	74,2 (49)
Хроническая венозная недостаточность, % (n)	17 (12)
Лекарственная терапия	
АМКР. Спиринолактон, % (n)	30,3 (20)
Диуретики	82,0 (54)
Индапамид, % (n)	24,2 (16)
Гипотиазид, % (n)	9,0 (6)
Торасемид, % (n)	40,9 (27)
Фуросемид, % (n)	7,5 (5)
иАПФ/АРА	86,4 (57)
Эналаприл, % (n)	10,6 (7)
Периндоприл, % (n)	16,6 (11)
Рамиприл, % (n)	3,0 (2)
Валсартан, % (n)	7,6 (5)
Лозартан, % (n)	31,8 (21)
Ирбесартан, % (n)	3,0 (2)
Лизиноприл, % (n)	10,6 (7)
Фозиноприл, % (n)	1,5 (1)
Бета-блокаторы	
Бисопролол, % (n)	43,9 (29)
Карведилол, % (n)	3,03 (2)
Метопролол, % (n)	10,6 (7)
Небиволол, % (n)	1,5 (1)

АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

- ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning – RP);
- интенсивность боли (Bodily pain – BP);
- общее состояние здоровья (General Health – GH);
- жизненная активность (Vitality – VT);
- социальное функционирование (Social Functioning – SF);
- ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional Functioning – RE);
- психическое здоровье (Mental Health – MH).

Показатели каждой шкалы варьируют от 0 до 100 (баллы), чем выше значение показателя, тем лучше оценка по выбранной шкале. Все шкалы опросника объединены в два показателя – физический (1–4 шкалы) и психологический (5–8 шкалы) компоненты здоровья.

Бендопноэ определялось при проведении пробы, разработанной Thibodeau J. T. с соавт. [3].

Техника выполнения

Процедура проводится после 5-минутного отдыха пациента. Врач объясняет пациенту процедуру выполнения пробы и демонстрирует ее:

- садится на стул
- нагибается вперед, как будто завязывает шнурки или одевает носки.

Время проведения пробы ограничивается 30 сек. Если пациент в течение 30 сек отмечает появление одышки, то сообщает об этом врачу. Через 30 сек после наклона тест прекращался.

Проба считалась положительной (наличие бендопноэ), если в течение 30 сек после наклона вперед из положения сидя на стуле у пациента появлялась одышка; отмечалось время, через которое после наклона возникла одышка. Если одышки не возникало, то проба считалась отрицательной (симптома бендопноэ нет).

Уровень потребления соли определяли с помощью опросника «Charlton: SaltScreener» [9]. Опросник позволяет оценить уровень потребления соли с учетом обычной повседневной пищевой привычки, классифицировать пациентов в соответствии с уровнем потребления соли выше или ниже максимально рекомендуемых 6 г соли в сутки, а также рассчитать среднее ежедневное употребление соли по результатам анкетирования по отношению к 24-часовой экскреции натрия с мочой. В таблице 3 представлено соотношение между уровнем баллов, набранным по опроснику, и количеством потребляемой соли за сутки в граммах.

Верификация ХСН

Наличие ХСН верифицировалось при помощи ЭхоКГ с оценкой систолической и диастолической функции желудочков (в том числе с оценкой соотношения E/ε), а также разме-



Конкор®

уменьшает тонус симпатической НС:
снижает АД и ЧСС¹:

Оригинальный
бисопролол¹

Эффективнее дженериков
в снижении АД⁶ и ЧСС⁵

272 руб в месяц
(5 мг №50)⁴

Конкор® AM

тройной механизм действия²:

- ↓ тонуса симпатической НС
- ↑ периферической вазодилатации
- ↓ синтеза ренина (воздействие на РААС)

Гибкая линейка²
дозировок Конкор® AM

Фиксированная комбинация²
оригинального бисопролола и амлодипина

РАЗМЕЩЕНИЕ НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

* Симпатическая НС – симпатическая нервная система
1. Инструкция по медицинскому применению препарата Конкор® П №012963/01; 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Конкор® AM ЛП-001137; 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Конкор® КОР П №013955/01; 4. IMS, retail, 2017; 5. Тарповская Е.И., Чудиновских Т.И. Терапевтическая эффективность и безопасность оригинального и генерического бисопролола у пациентов с ишемической болезнью сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015; 14(6):29-35. 6. С.Н. Топольниа, Е.В. Шилова, С. Ю. Марцевич. «Сравнительное изучение эффективности и переносимости оригинального препарата бисопролола и его генерика у больных артериальной гипертензией 1-2 степени.» Региональная фармакотерапия в кардиологии 3.3 (2007).

Конкор® (бисопролол). Регистрационное удостоверение: П №012963/01. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** бета1-адреноблокатор селективный. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И ДОЗИРОВКА:** таблетки покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** артериальная гипертензия; ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия; хроническая сердечная недостаточность. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к бисопрололу или к любому из вспомогательных веществ (см. раздел «Состав»), острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии, кардиогенный шок, атриовентрикулярная (AV) блокада II и III степени, без электрокардиостимулятора, синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, выраженная брадикардия (ЧСС менее 60 уд./мин), выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД менее 100 мм рт.ст.), тяжелые формы бронхиальной астмы, выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно, феохромоцитомы (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов), метаболический ацидоз, возраст до 18 лет (недостаточно данных по эффективности и безопасности у данной возрастной группы). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** один раз в сутки с небольшим количеством жидкости, утром до завтрака, во время или после него. Не разжевывать; не растирать в порошок. Артериальная гипертензия и стабильная стенокардия Режим приема и дозу подбирает врач каждому пациенту индивидуально. Обычно начальная доза составляет 5 мг 1 раз в день. При необходимости дозу можно увеличивать до 10 мг 1 раз в сутки. Максимально рекомендованная доза составляет 20 мг 1 раз в день. Хроническая сердечная недостаточность Рекомендованная начальная доза составляет 1,25 мг 1 раз в день. В зависимости от индивидуальной переносимости дозу следует постепенно повышать до 2,5 мг, 3,75 мг, 5 мг, 7,5 мг и 10 мг 1 раз в день. Максимально рекомендованная доза при лечении ХСН составляет 10 мг препарата Конкор® 1 раз в день. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Со стороны сердечно-сосудистой системы - очень часто: брадикардия (у пациентов с ХСН). Со стороны пищеварительной системы - часто: тошнота, рвота, диарея, запор. Со стороны пищеварительной системы - часто: тошнота, рвота, диарея, запор. Общие нарушения - часто: астения (у пациентов с ХСН), повышенная утомляемость*. Центральная нервная система - часто: головокружение**, головная боль**.* У пациентов с артериальной гипертензией или стенокардией особенно часто данные симптомы появляются в начале курса лечения. Обычно эти явления носят легкий характер и проходят, как правило, в течение 1-2 недель после начала лечения. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Не прерывайте лечение препаратом Конкор® резко и не меняйте рекомендованную дозу без предварительной консультации с врачом, так как это может привести к временному ухудшению деятельности сердца. Лечение не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ИБС. Если прекращение лечения необходимо, то дозу следует снижать постепенно. На начальных этапах лечения препаратом Конкор® пациенты нуждаются в постоянном наблюдении. Препарат следует применять с осторожностью в следующих случаях: тяжелые формы ХОБЛ и нетяжелые формы бронхиальной астмы; сахарный диабет со значительными колебаниями концентрации глюкозы в крови; симптомы выраженного снижения концентрации глюкозы (гипогликемии) такие как тахикардия, сердцебиение или повышенная потливость; могут маскироваться, строгая диета, проведение десенсибилизирующей терапии, AV блокада I степени, стенокардия Принцметала, нарушения периферического артериального кровообращения легкой и умеренной степени (в начале терапии может возникнуть усиление симптомов), псориаз (в т.ч. в анамнезе). Условия хранения: хранить при температуре не выше 30°C. Хранить в недоступном для детей месте. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** по рецепту. **СРОК ГОДНОСТИ:** 3 года. **Претензии потребителей и информация о нежелательных явлениях следует направлять по адресу:** ООО «Мерк», 115054 Москва, ул. Валуева, д. 35, Тел.: +7 495 937 33 04; факс: +7 495 937 33 05; e-mail: safety@merck.ru. *Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Данная версия инструкции по медицинскому применению действительна с 05 сентября 2017. Соответствует MDS Bisoroprol V10.0 2014May23.

Конкор®AM (бисопролол+амлодипин). Регистрационное удостоверение: ЛП-001137. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** гипотензивное средство комбинированное (бета1-адреноблокатор селективный + блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК)). **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И ДОЗИРОВКА:** таблетки 5 мг + 5 мг; таблетки 5 мг + 10 мг; таблетки 10 мг + 5 мг; таблетки 10 мг + 10 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Артериальная гипертензия; замещение терапии монокомпонентными препаратами амлодипина и бисопролола в тех же дозах. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** по амлодипину: тяжелая артериальная гипотензия; (за исключением стенокардии Принцметала); гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда; обструкция выходящего отдела левого желудочка (например, клинически значимый аортальный стеноз). По бисопрололу: острая сердечная недостаточность или хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии; кардиогенный шок; атриовентрикулярная (AV) блокада II и III степени, без электрокардиостимулятора; синдром слабости синусового узла (СССУ); синоатриальная блокада; выраженная брадикардия (ЧСС менее 60 ударов/мин); симптоматическая артериальная гипотензия; тяжелые формы бронхиальной астмы; выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно; феохромоцитомы (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов); метаболический ацидоз; По комбинации амлодипин / бисопролол: повышенная чувствительность к амлодипину, другим производным дигидропиридина, бисопрололу или любому из вспомогательных веществ, детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** внутрь. Принимать утром, независимо от приема пищи, не разжеывая. Продолжительность лечения. Долговременная терапия. Рекомендуется постепенное снижение дозы. Нарушение функции печени выведение амлодипина может быть замедлено. Для пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени максимальная суточная доза бисопролола составляет 10 мг. Нарушение функции почек Пациентам с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести коррекция режима дозирования, как правило, не требуется. Амлодипин не выводится с помощью диализа. Пациентам, подвергающимся диализу, следует назначать амлодипин с особой осторожностью. Для пациентов с выраженными нарушениями функции почек (клиренс креатинина (КК) менее 20 мл/мин) максимальная суточная доза бисопролола составляет 10 мг. Пожилые пациенты Пожилым пациентам могут назначаться обычные дозы препарата. Осторожность требуется только при увеличении дозы. Дети Препарат не рекомендован к применению у детей в возрасте до 18 лет ввиду отсутствия данных по эффективности и безопасности. Рекомензуемая суточная доза - 1 таблетка определенной дозировки в день. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** По амлодипину: Нарушения со стороны нервной системы - часто: сонливость, головокружение, головная боль (особенно в начале лечения); нарушения со стороны органа зрения - часто: нарушение зрения (в т.ч. диплопия); Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта - часто: тошнота, боль в животе, диспепсия, изменение режима дефекации (в т.ч. запор или диарея); нарушения со стороны сердца - часто: ощущение сердцебиения; нарушения со стороны сосудов - часто: «приливы»; нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения - часто: одышка; общие расстройства и нарушения в месте введения - очень часто: периферические отеки; нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани - часто: отеки лодыжек, судороги мышц. По бисопрололу: нарушения со стороны нервной системы - часто: головная боль**, головокружение**; нарушения со стороны сосудов - часто: ощущение похолодания или онемения в конечностях; нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта - часто: тошнота, рвота, диарея, запор; общие расстройства и нарушения в месте введения - часто: повышенная утомляемость**. *Особенно часто данные симптомы появляются в начале курса лечения. Обычно эти явления носят легкий характер и проходят, как правило, в течение 1-2 недель после начала лечения. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Не прерывайте лечение препаратом Конкор® AM резко и не меняйте рекомендованную дозу без предварительной консультации с врачом, так как это может привести к временному ухудшению деятельности сердца. Лечение не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ИБС. Если прекращение лечения необходимо, то дозу следует снижать постепенно. По амлодипину: В период приема препарата необходимо контролировать массу тела и потребление натрия, назначение соответствующей диеты. У пациентов с сердечной недостаточностью III-IV стадии по классификации NYHA уменьшение гнева амлодипина повышает риск возникновения отека легких, что не связано с усугублением симптомов течения ХСН. У пациентов с сердечной недостаточностью блокаторы кальциевых каналов, включая амлодипин, следует применять с осторожностью, поскольку они могут увеличить риск сердечно-сосудистых осложнений и летальных случаев у этих пациентов. У пациентов с нарушением функции печени период полувыведения амлодипина и показатели АУС могут быть увеличены, рекомендации по дозированию препарата не установлены. Поэтому применение амлодипина следует начинать с нижней границы диапазона терапевтических доз, и соблюдать осторожность, как в начале лечения, так и при повышении дозы. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени может возникнуть необходимость в постепенном подборе дозы и тщательном мониторинге состояния пациента. Пациентам с почечной недостаточностью амлодипин назначают в обычных дозах, так как изменения его концентрации в плазме не коррелируют со степенью почечной недостаточности, и амлодипин не диализируется. У пациентов пожилого возраста может увеличиваться ТД и снижаться клиренс амлодипина. По бисопрололу: Внезапная отмена бисопролола может привести к временному ухудшению деятельности сердца. Бисопролол должен назначаться с особой осторожностью пациентам с артериальной гипертензией или стенокардией в сочетании с сердечной недостаточностью. У пациентов с феохромоцитомой бисопролол должен назначаться только после блокады альфа-адренорецепторов (на фоне применения α -адреноблокаторов). Пациенты с псориазом или псориазом в анамнезе бисопролол должен назначаться только после тщательной оценки ожидаемой пользы и риска. У пациентов, подвергающихся общей анестезии, блокада бета1-адренорецепторов снижает риск возникновения аритмий и ишемии миокарда во время проведения анестезии и интубации, а также в послеоперационный период. Рекомендуется сохранять блокаду бета1-адренорецепторов периперационно. Перед проведением общей анестезии анестезиолог должен быть информирован о приеме пациентом бета-адреноблокаторов из-за риска взаимодействия с другими препаратами, что может привести к брадикардии, подавлению рефлекторной тахикардии и снижению рефлекса для компенсации потери крови. Если необходимо отменить бета-адреноблокатор перед хирургическим вмешательством, это должно быть выполнено постепенно и завершено примерно за 48 часов до анестезии. При бронхиальной астме или ХОБЛ возможно одновременное применение бронходилатирующих средств. У пациентов с бронхиальной астмой возможно увеличение сопротивления дыхательных путей, что требует более высокой дозы бета2-адреномиметиков. У пациентов с ХОБЛ применение бисопролола следует начинать с наименьшей возможной дозы, а пациентов тщательно наблюдать на появление новых симптомов (например, одышка, непереносимость физических нагрузок, кашель). Условия хранения: Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить препарат в недоступном для детей месте! **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** по рецепту. **СРОК ГОДНОСТИ:** 3 года. **Претензии потребителей и информация о нежелательных явлениях следует направлять по адресу:** ООО «Мерк», 115054 Москва, ул. Валуева, д. 35, Тел.: +7 495 937 33 04; факс: +7 495 937 33 05; e-mail: safety@merck.ru. *Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Данная версия инструкции по медицинскому применению действительна с 29 декабря 2016. Соответствует CCDS Bisoroprol+Amlopdine V5.0 2015Oct12.

Таблица 3. Среднее ежедневное употребление соли по результатам анкетирования

Потребление соли в баллах по опроснику «Charlton: SaltScreener»			
Среднее значение (баллы по опроснику)	17	32	47
Пересчет потребления соли за 24 часа			
Среднее значение (потребление соли)	менее 5 г	5 г – 10 г	более 10 г

ров сердца, состояния клапанного аппарата. Диастолическая дисфункция верифицировалась при $E/\epsilon > 15$.

Также у всех пациентов был измерен уровень N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа (NT-proBNP). Пациенты, включенные в исследование, имели уровень NT-proBNP более 125 пг/мл.

Статистическая обработка

Для статистической обработки полученных данных использовали программное обеспечение Statistica 10.0. Нормальность распределения определялась с помощью критерия Шапиро–Уилка и критерия Колмогорова–Смирнова. При изложении результатов пользовались методами непараметрической и параметрической статистики. Количественные показатели представлены в форме среднее значение (M) ± стандартное отклонение (S) или медиана, 25 и 75 перцентиль. Для сравнения групп применялся дисперсионный анализ. Связи между показателями изучались с помощью корреляционного (критерия Спирмена при неправильном распределении, Пирсона при правильном) и многомерного регрессионного анализа. Различия между переменными проверялись с помощью дисперсионного анализа, критерия Стьюдента при правильном распределении и критерия Манна–Уитни при неправильном. Если данные были представлены в номинальной шкале, различия изучались с помощью χ^2 Пирсона. При проверке статистических гипотез нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости менее 0,05.

Результаты

Симптом бендопноэ был выявлен у 60,6% пациентов (n=40), в среднем время возникновения симптома составляло 22,5±9,3 сек., минимальное – 5 сек.

Пациенты с симптомом бендопноэ в 95% случаев указывали на наличие у них одышки, в 27,5% случаев – ночной пароксизмальной одышки, 80% случаев – ортопноэ, в 20,7% случаев – всех перечисленных симптомов (одышки, ночной пароксизмальной одышки и ортопноэ). Однако 2 пациента, имевшие бендопноэ, не отмечали никаких других симптомов ХСН.

Среди пациентов с бендопноэ ожирение 1, 2 и 3 степени выявлено у 15, 6 и у 1 человека соответственно, 18 пациентов не имели ожирения. Абдоминальное ожирение обнаружено у 24 (60%) пациентов.

Изучение риска возникновения бендопноэ в зависимости от наличия или отсутствия абдоминального ожирения показало отсутствие влияния абдоминального ожирения на риск возникновения бендопноэ (ОР 1,18 [95% ДИ: 0,76; 1,83]).

Анализ данных опросника «Charlton: SaltScreener»

Проанализировано 53 заполненных пациентами опросника. Средней уровень потребления соли в баллах составил 35,4±9,6, что указывает на высокосолевою диету (суточное потребление соли более 6 г) у всех включенных пациентов. Перевод полученных баллов при заполнении опросника в граммы потребляемой соли позволил сделать вывод, что большинство (n=36, 68%) пациентов потребляли от 6 до 10 г соли в сутки, 17 (32%) пациентов потребляли более 10 г соли в сутки.

Анализ данных опросника SF-36

Средний балл по всем оцениваемым параметрам опросника составил 85,8±10,0, несмотря на это детальный анализ основных показателей шкалы (табл. 4) позволил выявить снижение показателей физического здоровья (медиана 31,3 [20,7; 42,3]) и психологического здоровья (средний балл 43,2±21,7).

Физическое здоровье снижено преимущественно за счет шкал физического и ролевого функционирования, обуславливающих снижение физического и общего состояния здоровья. Психическое здоровье снижено преимущественно за счет шкал жизненной активности и ролевого функционирования, обуславливающих эмоциональное состояние.

Выявленное снижение КЖ у изучаемых пациентов отражает снижение как их повседневной физической активности, обусловленной состоянием здоровья (в основном затруднительна быстрая ходьба, ходьба на длительные расстояния, подъем по лестнице, перенос тяжестей), так и повседневной жизненной активности, обусловленной ухудшением эмоционального состояния.

Изучение КЖ пациентов с различными нарушениями дыхания показало:

- у пациентов с одышкой КЖ было снижено за счет снижения как физического, так и психического здоровья, в отличие от пациентов без одышки (PF 33,2±18,01 против 61,9±36,9 баллов; p=0,003);
- у пациентов с ночной пароксизмальной одышкой КЖ было снижено только за счет жизненной активности (психическое здоровье), в отличие от пациентов без нее (35,14±18,5 против 48,9±21,23 баллов, p=0,03);
- у пациентов с ортопноэ КЖ было снижено за счет снижения как физического, так и психического здоровья, в отличие от пациентов без ортопноэ: PF 25,8±15,9 против 40±30,8 баллов, p=0,03; GH 30,8±16,3 против 44±17,6 баллов, p=0,01; VT 30,6±16,9 против 45,8±17,6 баллов, p=0,009;

- у пациентов с бендопноэ КЖ было снижено за счет снижения как физического, так и психического здоровья, в отличие от пациентов без бендопноэ: PF 24,8±16,1 против 47±28,9 баллов, $p=0,001$; RP 0 [0;25] против 37,5 [0;100] баллов, $p=0,008$; GH 29,9±15,8 против 50±14,2 баллов, $p=0,0005$, SF 56±38 против 78,9±17,8 баллов, $p=0,004$.

Стоит отметить снижение КЖ по шкалам и физического и психического здоровья у пациентов с одышкой, ортопноэ и бендопноэ, тогда как у пациентов с ночной одышкой было выявлено снижение только психического здоровья. Только у пациентов с симптомом бендопноэ выявлено снижение уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния. При проведении многомерного регрессионного анализа было выявлено, что время возникновения симптома бендопноэ взаимосвязано с уровнем потребления соли, физической и психологической активности ($r^2=0,25$; $p<0,009$).

Изучение изменения (снижения) КЖ в исследуемой группе пациентов (пациенты с бендопноэ) показало, что наличие таких заболеваний, как ГБ, ХОБЛ, ИБС, фибрилляция предсердий, цереброваскулярные заболевания, достоверно не влияли на КЖ ($p>0,05$), тогда как наличие бронхиальной астмы или хронической болезни почек значительно снижало КЖ пациентов ($p<0,05$) по результатам дисперсионного анализа.

Анализ течения ХСН

В течение последующего года 32 пациента перенесли декомпенсацию ХСН, из них у 23 пациентов выявлен симптом бендопноэ на момент включения в исследование. Время возникновения симптома бендопноэ у этих пациентов оказалось достоверно ниже, чем у пациентов с симптомом бендопноэ без декомпенсации (18,9±8,7 против 26,2±8,5, $p=0,003$) (рис. 1).

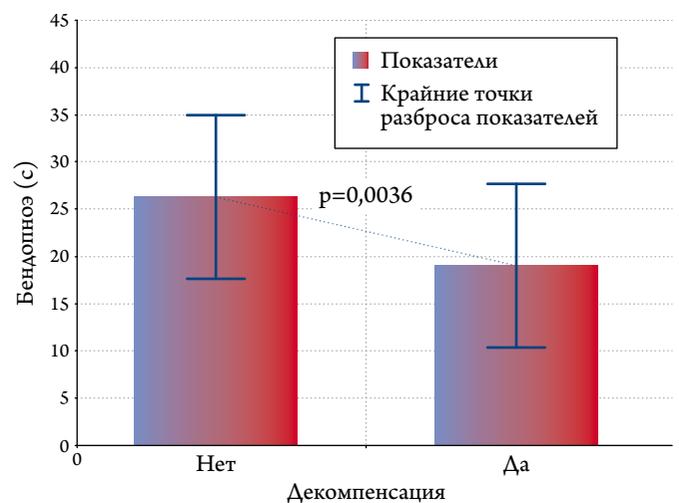
Был проведен корреляционный анализ между восемью шкалами опросника КЖ SF-36 и различным временем возникновения бендопноэ у пациентов с и без декомпенсации ХСН. Анализ показал тесную прямую взаимосвязь снижения физического и психического здоровья и снижения времени возникновения бендопноэ у пациентов с декомпенсацией ХСН (рис. 2, 3).

С целью выявления наиболее значимого показателя из шкал опросника SF-36, влияющего на КЖ, был проведен дисперсионный анализ шкал опросников пациентов с декомпенсацией ХСН. Наиболее значимыми оказались следующие шкалы: «общее состояние здоровья», описывающая уровень физического здоровья, и «жизненная активность», описывающая уровень психического здоровья. Также данный анализ позволил выявить зависимость времени возникновения симптома бендопноэ и изменений КЖ у пациентов с декомпенсацией ХСН: чем меньше время возникновения бендопноэ у пациентов, тем ниже они оценивают свое состо-

Таблица 4. Качество жизни пациентов согласно опроснику SF-36

Показатель	Средние ± SD / медиана, баллы
Физическое функционирование	29,0±20,0
Роль в функционировании, обусловленное физическим состоянием	0 [0; 50]
Интенсивность боли	50,0±27,7
Общее состояние здоровья	33,8±17,3
Жизненная активность	34,0±18,1
Социальное функционирование	60,5±23,5
Роль в функционировании (эмоциональная сфера)	0,0 [0,0; 67,0] 32,8±40,7
Психическое здоровье	43,2±21,7
Усредненная оценка качества жизни	38,8±19,7

Рисунок 1. Время возникновения симптома бендопноэ у пациентов с и без декомпенсации ХСН



яние здоровья, не видят перспектив лечения (рис. 2) и отмечают снижение жизненной активности за счет чрезмерной утомляемости (рис. 3).

Обсуждение

Проблема изучения КЖ пациентов с различными хроническими заболеваниями волнует исследователей достаточно давно. В связи с чем ведется поиск оптимальных способов объективной оценки КЖ. Одним из самых изученных опросников является опросник SF-36, применяющийся с 1992 года, [7, 8], библиография применения опросника насчитывает более 1000 публикаций в различных исследованиях, с участием самых разных когорт пациентов [10]. Существует укороченная версия опросника с 12 вопросами, предполагающая ускорение процесса заполнения опросника пациентом [11]. Но на сегодняшний день наиболее часто используется усовершенствованная, вторая версия опросника SF-36, в которой были учтены замечания, высказанные исследователями в процессе пользования предыдущим вариантом опросника.

Несомненным достоинством применения опросника является универсальность, его можно использовать применительно

Рисунок 2. Взаимосвязь времени возникновения бендопноэ (с) и физического здоровья в баллах (качество жизни SF-36) у пациентов с и без декомпенсации ХСН

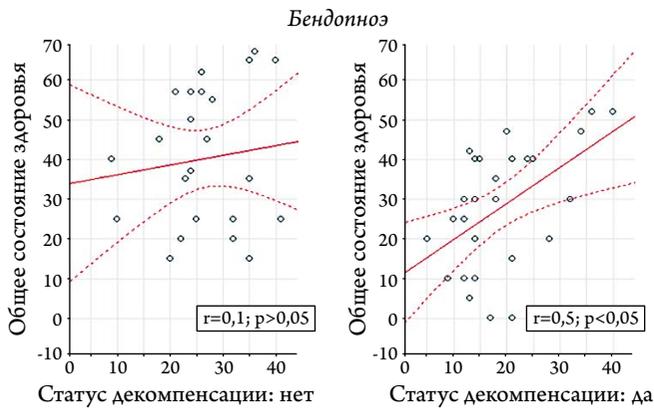
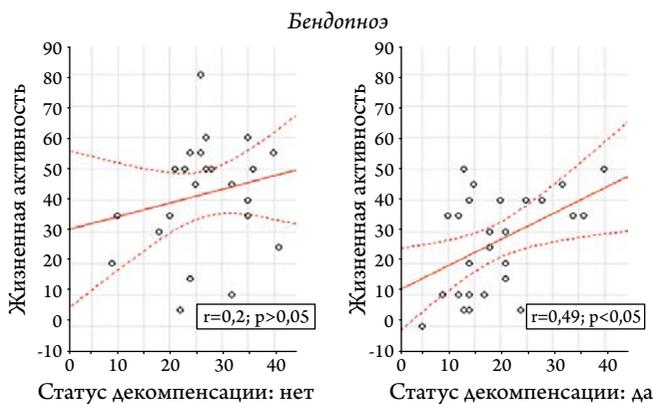


Рисунок 3. Взаимосвязь времени возникновения бендопноэ и психического здоровья в баллах (качество жизни SF-36) у пациентов с и без декомпенсации ХСН



но к разным нозологиям: например, при ревматоидном артрите [12], цереброваскулярных заболеваниях [13] и т.д. Особый интерес представляют исследования у пациентов с симптомами нарушения дыхания, так как именно эти симптомы, как правило, приводят к снижению КЖ. Например, у пациентов с бронхиальной астмой была показана их связь с тяжестью заболевания [14, 15]. Еще одним заболеванием, при котором нарушение дыхания играет ведущую роль, является обструктивное апноэ во сне, в исследовании с использованием опросника SF-36 была показана связь как с показателями физического функционирования, так и психического здоровья.

Опросник применялся и у пациентов с ГБ в исследовании M. Carvalho с соавт. в 2012 г., где была показана взаимосвязь уровня АД с показателями физического функционирования [16]. В исследовании S. Kaliyarerumal с соавт. в 2016 г. также была обнаружена связь наличия ГБ с показателями физического и эмоционального функционирования [17]. Наличие ГБ приводит к снижению физической активности пациентов, и авторы связывают снижение КЖ с наличием таких симптомов ГБ, как головная боль, нарушение качества сна, астения.

Таким образом, опросник позволяет интегрально оценить влияние различных симптомов у пациентов на качество как физической, так и эмоционально-психологической активности.

В нашем исследовании ГБ присутствовала в 99,5% случаев, однако в связи с большой коморбидностью включенных в исследование пациентов выявленные нарушения как эмоциональной сферы, так и сферы физического функционирования, по-видимому, связаны с превалированием симптомов ХСН над проявлениями ГБ и других заболеваний.

Особый интерес представляет изучение качества жизни пациентов с ХСН. В исследовании, проведенном Kurtalic S. с соавт. в 2013 г., с помощью опросника SF-36 было изучено КЖ у 120 пациентов с различными ФК ХСН по сравнению с 30 с пациентами без ХСН [18]. Было выявлено, что качество жизни пациентов снижается с нарастанием ФК ХСН. В исследовании, проведенном J.L. Castro с соавт. в 2013 году, изучалось КЖ пациентов с ХСН I–III ФК в сравнении со здоровыми людьми, сопоставимыми по полу и возрасту [19]. В исследовании было проанализировано 50 пациентов, медиана наблюдения составила 58 месяцев. I–II ФК ХСН имели 74% пациентов, ортопноэ 52%, а 36% – ночную пароксизмальную одышку. Было показано, что показатели как физического, так и эмоционального функционирования имеют взаимосвязь и нарастают с увеличением ФК ХСН. При этом показатель физического функционирования был ниже у мужчин, а эмоциональные нарушения имели большее значение у женщин. В нашем исследовании прослеживается более значимое снижение показателя как физического ($29,0 \pm 20,0$ баллов), так и эмоционального функционирования ($32,8 \pm 40,7$ баллов) по сравнению с исследованием, представленным выше ($49,4 \pm 27,8$ и $66,0 \pm 87,9$ баллов соответственно), при этом показатель социального функционирования также был ниже в нашем исследовании, но менее значимо ($60,5 \pm 23,5$ и $76,8 \pm 25,9$ баллов). Это может быть связано с тем, что по сравнению с работой J.L. Castro с соавт. [19] в нашем исследовании распространенность ортопноэ составляла 80%, тогда как распространенность ночной пароксизмальной одышки 27,5%, также стоит отметить, что в испанском исследовании не учитывались другие варианты одышки.

В исследование U. Alehagen с соавт. в 2008 г. было включено 323 пациента с ХСН с целью определения ФК ХСН, который оценивал врач-кардиолог, а также пациентам было предложено самостоятельно оценить свой ФК по критериям [20]. Был выявлен интересный факт, что врач не отнес ни одного пациента к IV ФК, тогда как 8 пациентов отнесли себя именно к этому ФК. Это может быть связано с тем, что врачи оценивают ФК ХСН, основываясь преимущественно на жалобах на одышку при физической нагрузке, пациенты же могут оценивать все симптомы нарушения дыхания. Как можно



Для тех, кто любит жизнь всем сердцем!

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



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



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

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

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

Производитель - фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша

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



Информация для медицинских
и фармацевтических работников

видеть из наших данных, комбинация разнообразных симптомов одышки встречается в 20,7% случаев.

В исследовании, проведенном в 2011 г. [21] на популяции пациентов с диастолической дисфункцией, было показано, что у пациентов с диастолической дисфункцией показатель физического функционирования был ниже, чем у пациентов без нее ($67,2 \pm 25,6$ против $81,1 \pm 23,5$ баллов, $p < 0,01$). Связи с показателями ЭхоКГ и опросника SF-36 не было продемонстрировано, однако была обнаружена взаимосвязь с показателями повышенного давления заполнения ЛЖ и с уровнем биомаркеров ХСН (NT-proBNP). Thibodeau J.T. и соавт. [3] продемонстрировали тесную взаимосвязь появления симптома бендопноэ с увеличением давления заполнения ЛЖ и с повышением содержания ХСН. Таким образом, наше исследование также демонстрирует взаимосвязь между показателями гемодинамики и КЖ

у пациентов с ХСН: показатель физического функционирования значимо снижен у пациентов с бендопноэ по сравнению с пациентами без симптома бендопноэ ($24,8 \pm 16,1$ против $47 \pm 28,9$ баллов, $p = 0,001$).

С учетом вышеизложенного можно сделать заключение, что наличие симптома бендопноэ значимо снижает КЖ коморбидных пациентов с ХСН с сохраненной ФВ.

Работа была выполнена на базе ГБУЗ «Городская поликлиника № 6» ДЗМ филиал 2 и на кафедре протеевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Исследование выполнено по личной инициативе авторов.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Arutiunov G.P., Begrambekova Yu.L., Belenkov Yu.N. et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). Russian Heart Failure Journal. 2017;18 (1):3–40. [Russian: Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л., Беленков Ю.Н. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2017;18(1):3–40]. DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2346
- 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
- Thibodeau JT, Turer AT, Gualano SK, Ayers CR, Velez-Martinez M, Mishkin JD et al. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. JACC. Heart failure. 2014;2(1):24–31. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.07.009
- Drazner MH, Hellkamp AS, Leier CV, Shah MR, Miller LW, Russell SD et al. Value of Clinician Assessment of Hemodynamics in Advanced Heart Failure: The ESCAPE Trial. Circulation: Heart Failure. 2008;1(3):170–7. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.769778
- Berliner D, Hallbaum M, Bauersachs J. Current drug therapy for heart failure with reduced ejection fraction. Herz. 2018;43(5):383–91. DOI: 10.1007/s00059-018-4712-4
- Huang J, Fang JB, Zhao YH. The Relationship Between Quality of Life and Psychological and Behavioral Factors in Patients With Heart Failure Following Cardiac Resynchronization Therapy. Hu Li Za Zhi. 2018;65(3):58–70. DOI: 10.6224/JN.201806_65(3).09
- McHorney CA, Ware JE, Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. Medical Care. 1993;31(3):247–63. PMID: 8450681
- Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Medical Care. 1992;30(6):473–83. PMID: 1593914
- Charlton KE, Steyn K, Levitt NS, Jonathan D, Zulu JV, Nel JH. Development and validation of a short questionnaire to assess sodium intake. Public Health Nutrition. 2008;11(01):83–94. DOI: 10.1017/S1368980007000146
- Ware JE. SF-36 health survey update. Spine. 2000;25(24):3130–9. PMID: 11124729
- Ware JE, Kosinski M, Keller SD. SF-12: How to Score the SF-12 Physical and Mental Health Summary Scales. 2nd ed. – Boston, MA: The Health Institute, New England Medical Center; 100 p. [av. at: https://www.researchgate.net/publication/242636950_SF-12_How_to_Score_the_SF-12_Physical_and_Mental_Health_Summary_Scales]
- Erdes S, Erdes KS. SF-36 questionnaire and its utilization in rheumatoid arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2003;43(2):47–52. DOI: 10.14412/1995-4484-2003-769
- Hobson P, Bhowmick B, Meara J. Use of the SF-36 questionnaire in cerebrovascular disease. Stroke. 1997;28(2):464–5. PMID: 9040709
- Martínez-Hernández LE, Segura-Méndez NH, Antonio-Ocampo A, Torres-Salazar A, Murillo-Gómez E. Validation of the SF-36 questionnaire in adults with asthma and allergic rhinitis in Mexican population. Revista Medica Del Instituto Mexicano Del Seguro Social. 2010;48(5):531–4. PMID: 21205503
- Bousquet J, Knani J, Dhivert H, Richard A, Chicoye A, Ware JE et al. Quality of life in asthma. I. Internal consistency and validity of the SF-36 questionnaire. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 1994;149(2):371–5. DOI: 10.1164/ajrccm.149.2.8306032
- Carvalho MAN, Silva IBS, Ramos SBP, Coelho LF, Gonçalves ID, Figueiredo Neto JA de. Quality of life of hypertensive patients and comparison of two instruments of HRQOL measure. Arquivos Brasileiros De Cardiologia. 2012;98(5):442–51. PMID: 22481643
- Kaliyaperumal S, Hari S, Siddela P, Yadala S. Assessment of Quality of Life in Hypertensive Patients. Journal of Applied Pharmaceutical Science. 2016;6(5):143–7. DOI: 10.7324/JAPS.2016.60522
- Kurtalić S, Kurtalić N, Baraković F, Mosorović N, Bosnjic J. Quality of life in patients with heart failure. Acta Medica Croatica: Casopis Hrvatske Akademije Medicinskih Znanosti. 2013;67(1):13–8. PMID: 24279251
- López Castro J, Cid Conde L, Fernández Rodríguez V, Failde Garrido JM, Almázan Ortega R. Análisis de la calidad de vida en pacientes con insuficiencia cardíaca mediante el cuestionario genérico SF-36. Revista de Calidad Asistencial. 2013;28(6):355–60. DOI: 10.1016/j.cali.2013.05.008
- Alehagen U, Rahmqvist M, Paulsson T, Levin L-Å. Quality-adjusted life year weights among elderly patients with heart failure. European Journal of Heart Failure. 2008;10(10):1033–9. DOI: 10.1016/j.ejheart.2008.07.015
- Edelmann F, Stahrenberg R, Polzin F, Kocksämper A, Düngen H-D, Duvinage A et al. Impaired physical quality of life in patients with diastolic dysfunction associates more strongly with neurohumoral activation than with echocardiographic parameters: quality of life in diastolic dysfunction. American Heart Journal. 2011;161(4):797–804. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.01.003

Статья поступила 29.05.18 (Received 29.05.18)

Виноградова Н. Г., Поляков Д. С., Фомин И. В., Соловьева Е. В.
ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, 603950, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

СТАБИЛЬНОСТЬ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С ПОЗИЦИИ ВРАЧА И ПАЦИЕНТА: ИЩЕМ ТОЧКИ СОПРИКОСНОВЕНИЯ

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, симптомы, стабильная хроническая сердечная недостаточность, декомпенсация хронической сердечной недостаточности

Ссылка для цитирования: Виноградова Н. Г., Поляков Д. С., Фомин И. В., Соловьева Е. В. Стабильность хронической сердечной недостаточности с позиции врача и пациента: ищем точки соприкосновения. Кардиология. 2019;59(6S):33–40

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Результаты исследования ЭПОХА показали, что за 16 лет в Российской Федерации число пациентов с ХСН I–IV ФК значительно выросло. Основными задачами лечения ХСН любого ФК являются стабилизация состояния пациента и снижение рисков сердечно-сосудистой смертности, декомпенсации и повторных госпитализаций по поводу ХСН. Но единого понятия «стабильная» ХСН не существует ни в российских, ни в зарубежных рекомендациях. **Цель.** Оценить, насколько часто субъективная оценка врача относительно стабильности состояния пациента с ХСН совпадает с субъективным мнением самого пациента о стабильности своего состояния; выявить те параметры, которые оказывают наибольшее влияние на оценку стабильности состояния с точки зрения врача и пациента. **Материалы и методы.** Сбор данных осуществлялся в форме интервью среди врачей – терапевтов и кардиологов в амбулаторно-поликлинических учреждениях (АПУ) г. Нижнего Новгорода, которые были отобраны случайным образом методом слепых конвертов. Параллельно проводился опрос пациентов с ХСН, обращавшихся за амбулаторной медицинской помощью по поводу данного синдрома в указанные АПУ, о чем врачи не были информированы, так как интервью пациентов проводилось после окончания амбулаторного приема в отдельном кабинете. Ответы врачей по поводу каждого конкретного пациента с ХСН сопоставлялись с ответами соответствующего пациента, для этого обеим анкетам присваивался единый код. В исследование было включено 211 пациентов старше 18 лет с ХСН любой этиологии. В исследовании приняли участие 25 врачей. Исследование проводилось с 1 по 30 ноября 2017 г. **Результаты.** Анализ данных говорит о том, что врач чаще склонен считать пациента стабильным в тех случаях, когда отмечает у пациента снижение выраженности одышки, слабости и не выявляет отеков, при этом факт терапии петлевыми диуретиками (ПД) или увеличение их дозы не оказывал влияния на оценку стабильности с точки зрения врача. С точки зрения пациента отсутствие первых трех признаков также свидетельствует о стабильности состояния, однако в отличие от врачей пациенты чаще ($p < 0,001$) относили себя к категории нестабильных в тех случаях, когда им требовалась терапия ПД или увеличение их дозы. Анализ логит-регрессии и ROC-анализ на основании выбранных признаков и симптомов ХСН подтвердил, что для предсказания субъективной оценки стабильности пациента с точки зрения врача лучше всего подходит модель, включающая в себя комбинацию вопросов о сохраняющейся слабости и наличии отеков (позволяет правильно предсказать 61,8% результатов) и при пороге отсечения 0,5 имеет наибольшую чувствительность – 64,9%. Для предсказания субъективной оценки стабильности в отношении самого пациента, оптимальной оказалась модель, включающая в себя ответы на вопросы «одышка», «общая слабость» и «прием ПД», что позволяет правильно предсказать 66,7% результатов и при пороге отсечения 0,5 обладает лучшим балансом чувствительности и специфичности (54,9 и 78,6% соответственно). **Заключение.** Снижение выраженности одышки, общей слабости и отсутствие отеков нижних конечностей являются важными признаками стабильности состояния как по мнению врача, так и по мнению пациента. В отличие от врача пациент чаще склонен относить себя к категории нестабильных в тех случаях, когда он вынужден получать терапию ПД на амбулаторном этапе или увеличивать их дозу. Модель оценки стабильности состояния пациента с ХСН с точки зрения врача чаще позволяет подтвердить стабильное состояние пациента, тогда как модель, применяемая пациентами, чаще позволяет выявить нестабильность пациента и ухудшение течения ХСН.

Vinogradova N. G., Polyakov D. S., Fomin I. V., Solovyova E. V.
Privolzhsky Research Medical University, Minin and Pozharsky square 10/1, Nizhny Novgorod 603950

STABILITY OF CHRONIC HEART FAILURE FROM THE POSITION OF A DOCTOR AND A PATIENT: IN SEARCH OF CONTACT POINTS

Keywords: chronic heart failure, symptoms, stable chronic heart failure, decompensation of chronic heart failure

For citation: Vinogradova N. G., Polyakov D. S., Fomin I. V., Solovyova E. V.

Stability of chronic heart failure from the position of a doctor and a patient: in search of contact points. Kardiologiya. 2019;59(6S):33–40

SUMMARY

Actuality. The results of the EPOCH study showed that in 16 years in the Russian Federation the number of patients with chronic heart failure (CHF) of I–IV FC increased significantly. The main objectives of the treatment of CHF are the stabilization of the patient's

condition and the reduction of the risks of cardiovascular mortality, decompensation and repeated hospitalizations for heart failure. But a single concept of “stable” CHF does not exist either in Russian or in foreign recommendations. *Objective.* To assess how often the subjective assessment of a doctor regarding the stability of a patient with CHF coincides with the subjective opinion of the patient with CHF regarding the stability of his condition; and to identify those parameters that have a leading influence on the assessment of the stability of the state from the point of view of the physician and the patient. *Materials and methods.* Data collection was carried out in the form of interviews among general practitioners and cardiologists in outpatient clinics (OC) of Nizhny Novgorod, which were randomly selected by the method of blind envelopes. In parallel, a survey was conducted of patients with CHF who applied for outpatient medical care about this syndrome to this OC, which the doctors were not informed about, because patient interviews were conducted after the end of outpatient admission in a separate room. Answers of doctors about a patient with CHF were compared with the answers of the corresponding patient; for this, a single code was assigned to both questionnaires. The study included 211 patients with CHF of any etiology older than 18 years. The study involved 25 doctors. The study was conducted from 11/01/17 to 11/30/17. *Results:* Analysis of the data suggests that the doctor is more likely to consider the patient more stable in cases when the patient notes a decrease in the severity of shortness of breath, weakness and does not detect edema, while the fact of therapy with loop diuretics (LD) or an increase in them did not affect assessment of stability from the point of view of the doctor. From the point of view of the patient, the absence of the first three signs also testifies to the stability of the condition, however, unlike doctors, patients more often ($p < 0.001$) considered themselves unstable in those cases when they needed LD therapy or an increase in LD dose. A logit regression analysis and ROC analysis based on selected signs and symptoms of CHF confirmed that a model that combines questions about persistent weakness and edema is best suited to predict the patient’s subjective assessment of patient’s stability from a doctor’s point of view (61.8% of the results can be correctly predicted), and at the cutoff threshold of 0.5, it has the highest sensitivity of 64.9%. To predict the subjective assessment of stability in relation to the patient, the optimal model turned out to be the one that includes answers to the questions of “shortness of breath”, “weakness” and “intake of loop diuretics”, which allows to predict 66.7% of the results correctly at the cut-off threshold 0, 5 has a better balance of sensitivity and specificity (54.9 and 78.6, respectively). *Conclusion.* Reducing the severity of dyspnea, weakness and lack of edema of the lower extremities are important signs of the stability of the condition, both in the opinion of the doctor and in the opinion of the patient. Unlike the doctor, the patient is more likely to be classified as unstable in those cases when he is forced to receive therapy with loop diuretics at the outpatient stage or to increase their dose. The model for assessing the stability of a patient with CHF from the point of view of a physician more often allows one to confirm the patient’s stable condition, while the model used by patients more often allows to identify patient instability and worsening of the course of CHF.

Information about the corresponding author: Vinogradova N.G., e-mail: vinogradovang@yandex.ru

Результаты исследования ЭПОХА показали, что за 16 лет в Российской Федерации (РФ) число пациентов с ХСН I–IV ФК достоверно выросло с 4,9% (1998 г.) до 10,2% (2014 г.), $p=0,01$. Распространенность ХСН III–IV ФК увеличилась значительно: от 1,2% (1998 г.) до 4,1% (2014 г.), $p=0,002$ [1]. Пациенты с III–IV ФК ХСН характеризуются более частыми декомпенсациями и повторными госпитализациями по сравнению с пациентами I–II ФК [1, 2]. Основными задачами лечения ХСН любого ФК являются стабилизация состояния пациента и снижение рисков сердечно-сосудистой смертности, острой декомпенсации СН (ОДСН) и повторных госпитализаций по поводу ХСН [3]. Для достижения этой задачи необходимо, чтобы у практикующего врача было четкое понимание, является ли пациент с ХСН, которого он ведет, стабильным или нет.

В связи с отсутствием единых критериев стабильности течения ХСН, как в российских рекомендациях [4, 5], так и в европейских или американских рекомендациях [6, 7], стабилизация состояния пациента с ХСН становится «размытым» понятием. С другой стороны, по данным исследования ЭПОХА-Д-ХСН, в настоящее время врач не рассматривает даже АД, ЧСС, вес пациента, как стратегические величины, контроль которых позволяет добиться стабильного течения ХСН, а потому и не стремится к компенсации пациента [3, 8]. Этот факт стал причиной повторных госпитализаций в стационар по поводу ОДСН у 79,9% пациентов, когда симптомы ХСН и задержки жид-

кости нарастали постепенно в течение 2–4 недель, в амбулаторной карте есть информация об ухудшении состояния пациента, но врачи амбулаторного звена не отреагировали изменением доз диуретиков или изменением тактики ведения пациента. По данным исследования ЭПОХА-Д-ХСН, только в 20,1% случаев симптомы ОДСН развивались быстро и непредсказуемо, когда пациенты первично вызвали бригаду скорой помощи и не успевали обратиться в поликлинику [3, 8].

Для практического здравоохранения, как со стороны этической, так и со стороны экономической, наличие большего числа пациентов с нестабильным течением ХСН играет важную роль, так как прогноз и качество их жизни ухудшается, а частота повторных госпитализаций становится выше, что увеличивает нагрузку на систему здравоохранения [8, 9].

В отечественных национальных рекомендациях ООСН указано: «Больной с ХСН, у которого на фоне соответствующего лечения отсутствует ухудшение заболевания на протяжении, по меньшей мере, одного месяца, считается стабильным» [5]. В европейских рекомендациях 2016 года стабильная ХСН определена следующим образом: «Леченные пациенты с ХСН с симптомами и признаками, которые оставались неизменными в течение не менее 1 месяца, называются «стабильными» [6]. Таким образом, стабильность ХСН определяется временным критерием – 4 недели или, как минимум, один месяц. Эксперты

предлагают рассматривать стабильность течения ХСН в связи с основными симптомами и признаками синдрома. Необходимо отметить, что понятия «декомпенсация ХСН» и «нестабильная ХСН» не могут быть синонимами. Если следовать Национальным рекомендациям и рекомендациям ESC «нестабильная» ХСН может под действием терапевтического воздействия перейти в стабильную и риск декомпенсации снижается [5, 6]. А декомпенсация ХСН – свершившийся факт ухудшения течения ХСН, который зачастую требует госпитализации и внутривенного введения петлевых диуретиков (ПД) [5, 6].

Нами было проведено исследование для выявления чувствительности критериев «стабильной» ХСН на основании основных симптомов и признаков ХСН: наличие одышки, общей слабости, отеков и/или пастозности нижних конечностей и прием или увеличение доз ПД в течение последних четырех недель. Определены наиболее важные и специфические для врача и для пациента критерии стабильности течения ХСН.

Цель исследования: оценить, насколько часто субъективная оценка врача относительно стабильности состояния пациента с ХСН совпадает с субъективным мнением самого пациента относительно стабильности своего состояния; выявить те параметры, которые оказывают наибольшее влияние на оценку стабильности состояния с точки зрения врача и пациента.

Материалы и методы

Сбор данных осуществлялся в форме интервью среди врачей терапевтов и кардиологов в 5 поликлиниках нагорной части г. Нижнего Новгорода, которые были отобраны случайным образом из 10 поликлиник методом слепых конвертов. Параллельно проводился опрос пациентов с ХСН, обратившихся за амбулаторной медицинской помощью по поводу данного синдрома в указанные поликлиники, причем ответы врачей по поводу конкретных пациентов с ХСН сопоставлялись с ответами соответствующего пациента, для этого обеим анкетам присваивался единый код. Интервью проводилось после окончания амбулаторного приема в отдельном кабинете, что не было известно лечащему врачу. Полученные ответы сопоставлялись с субъективной оценкой врача относительно стабильности состояния пациента с ХСН и субъективной оценкой самого пациента относительно стабильности своего состояния.

Отбор врачей к участию в исследовании был случайным и включал в себя любых кардиологов и терапевтов из списка указанных поликлиник. Критериями для отбора пациентов к участию в исследовании являлись: диагностированная лечащим врачом ХСН до начала исследования и обращение в день исследования за амбулаторной медицинской помощью. Исследование проводилось с 1 по 30 ноября 2017 г.

В исследовании приняли участие 25 врачей и 211 пациентов с ХСН любой этиологии в возрасте старше 18 лет.

По мнению авторов, существуют четыре параметра, которые должны лежать в основе оценки клинической стабильности состояния пациента с ХСН: оценка одышки, общей слабости, отеков и/или пастозности нижних конечностей и прием или увеличение доз ПД в течение последних четырех недель. Эти параметры в форме четырех вопросов, были представлены врачу поликлиники, и он должен был заполнить лист вопросов сразу после приема пациента, имеющего в анамнезе ХСН:

1. Сохраняется ли одышка при ходьбе, особенно в вечернее время, в течение последних 4 недель?
2. Сохраняется ли общая слабость, особенно во второй половине дня, в течение последних 4 недель?
3. Имеется ли пастозность или отеки нижних конечностей в течение последних 4 недель?
4. Принимал ли пациент дома ПД вне рекомендованной дозы или увеличивал ли дозу ПД в течение последних четырех недель?

По окончании опроса врачу задавался вопрос относительно оценки стабильности состояния конкретного пациента: «Как вы считаете, стабилен ли ваш пациент в течение последних четырех недель?» Эти же вопросы задавались пациенту с ХСН после того, как он выходил из кабинета врача. Пациента просили ответить, считает ли он себя стабильным в течение последних четырех недель, а также ответить на вопросы о причине (-нах) и длительности ХСН.

Статистический анализ. Оценка статистической значимости различий между группами по категориальным признакам выполнялась методом хи-квадрат. Методами однофакторной и многофакторной бинарной логит-регрессии были созданы математические модели, в которых в качестве зависимой переменной использовались заключение врача или мнение пациента о стабильности состояния (стабилен/нестабильно), а в качестве предикторов – ответы на вопросы исследования. По результатам логит-регрессии был выполнен ROC-анализ и определены показатели предикторной способности модели (площадь под кривой – AUC), а также чувствительность и специфичность. Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием пакета SPSS 23 (IBM), Statistica 7.0. Полученные результаты считались статистически значимыми при уровне $p \leq 0,05$.

Результаты

Анализ результатов интервью, проведенного среди врачей и пациентов, представлен в таблице 1. Данные позволяют говорить о том, что имеются некоторые доли расхождения в субъективных оценках одного и того же параметра врачом и пациентом. Частота совпадения мнений врача

Таблица 1. Анализ результатов интервью врачей и пациентов с ХСН

№	Вопрос	Врач ответил утвердительно, %	Пациент ответил утвердительно, %	Частота совпадения ответов врача и пациента («да-да» «нет-нет»), %
1	Сохраняется ли одышка при ходьбе, особенно в вечернее время?	74,4	68,7	86,7 (64,9 21,8)
2	Сохраняется ли общая слабость, особенно во второй половине дня?	75,8	74,9	88,6 (69,7 19,0)
3	Есть ли пастозность или отеки нижних конечностей?	53,1	55,0	81,0 (44,5 36,5)
4	Принимал ли пациент дома ПД и увеличивал ли дозу в течение последних четырех недель?	50,7	30,3	74,9 (28,0 46,9)
Оценка	Как вы считаете, стабилен ли ваш пациент/стабильны ли вы в течение последних четырех недель?	54,0	53,6	72,0 (39,8 32,2)

и пациента в отношении заданных вопросов находилась в диапазоне от 74,9 до 88,6% случаев. Наибольшее совпадение между мнением врача и пациента достигалось при ответе на вопрос №2, а наименьшее – при ответе на вопрос №4, при этом при оценке ответов на вопрос №2 согласие мнений чаще достигалось при утвердительном ответе обоих участников интервью, а при ответе на вопрос №4 – при отрицательном. Только в 72% случаев мнение врача и пациента относительно стабильности ХСН совпали.

Мы провели оценку влияния каждого из четырех параметров на финальное заключение врача и пациента в отношении стабильности ХСН. Результаты данного анализа представлены в таблице 2. Проведенный анализ данных говорит о том, что врач чаще склонен считать пациента стабильным в тех случаях, когда отмечает у пациента снижение выраженности одышки, слабости и не выявляет отеков, при этом факт терапии ПД или увеличения дозы данных препаратов не оказывал влияния на оценку стабильности состояния пациента с ХСН с точки зрения врача.

С точки зрения пациента отсутствие первых трех признаков также свидетельствуют о стабильности состояния, однако в отличие от врачей пациенты чаще ($p < 0,001$) отно-

сили себя к категории нестабильных в тех случаях, когда им требовалась терапия ПД или увеличение дозы данного препарата.

Результаты логит-регрессии с включением в качестве зависимой переменной оценки стабильности состояния, а в качестве предикторов – ответы на вопросы с позиции врача и пациента представлены в таблице 3.

Анализ результатов, представленных в таблице 3, позволяет сделать вывод о том, что с позиций врача значимое влияние на оценку стабильности ХСН оказали отрицательные ответы на вопрос о сохраняющихся слабости и отеках, и при этом отсутствие такого признака как «сохраняющаяся слабость» оказало в два раза большее влияние на оценку стабильности по сравнению с отеками нижних конечностей, т. е. врачи считали этот критерий более значимым.

С позиции пациента значимое влияние на категорию стабильности оказали отрицательные ответы на вопросы о сохраняющейся одышке, слабости и отсутствии необходимости в терапии ПД или в увеличении доз ПД на амбулаторном этапе, тогда как наличие или отсутствие отеков не расценивалось пациентами как предиктор стабильности. Вероятно, это связано с тем, что пациент зача-

Таблица 2. Взаимосвязь между утвердительным или отрицательным характером ответа врача/пациента и субъективной оценкой стабильности ХСН

Номер вопроса	Характер ответа врача	Считает пациента стабильным, %	Характер ответа пациента	Считает себя стабильным, %
Вопрос № 1	Утвердительный ответ	49,7	Утвердительный ответ	43,4
	Отрицательный ответ	66,7	Отрицательный ответ	75,8
	p	0,03	p	<0,001
Вопрос № 2	Утвердительный ответ	46,3	Утвердительный ответ	44,9
	Отрицательный ответ	78,4	Отрицательный ответ	79,2
	p	<0,001	p	<0,001
Вопрос № 3	Утвердительный ответ	43,8	Утвердительный ответ	46,6
	Отрицательный ответ	65,7	Отрицательный ответ	62,1
	p	0,001	p	0,02
Вопрос № 4	Утвердительный ответ	50,5	Утвердительный ответ	34,4
	Отрицательный ответ	57,7	Отрицательный ответ	61,9
	p	0,29	p	<0,001

ВРЕМЯ ПРАЛУЭНТА

ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ХС-ЛНП



ПРАЛУЭНТ (алирокумаб) – единственный¹ ингибитор PCSK9 с двумя доступными дозировками, позволяющими индивидуально подходить к коррекции дислипидемии²

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВЗРОСЛЫХ С ПЕРВИЧНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ ИЛИ СМЕШАННОЙ ДИСЛИПИДЕМИЕЙ С НЕКОНТРОЛИРУЕМЫМ УРОВНЕМ ХС-ЛНП В КОМБИНАЦИИ С МАКСИМАЛЬНО ДОПУСТИМЫМИ ДОЗАМИ СТАТИНОВ ИЛИ КАК МОНОТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ СТАТИНОВ²

ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

1. McDonagh M, et al. A systematic review of PCSK9 inhibitors alirocumab and evolocumab // Journal of managed care & specialty pharmacy. –2016. –Т. 22. –№. 6. –С. 641-653q.

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Пралуэнт. Регистрационное удостоверение ЛП-004078 от 16.01.2017.

Краткая инструкция по применению препарата Пралуэнт. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: алирокумаб. СОСТАВ: алирокумаб 75 мг/мл или 150 мг/мл. ФОРМА ВЫПУСКА: раствор для подкожного введения. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Длительное лечение взрослых пациентов с первичной гиперхолестеринемией (несемейной и гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии) или смешанной дислипидемией, включая пациентов с сахарным диабетом 2 типа, в дополнение к диете, для снижения концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), общего холестерина (общего-ХС), холестерина липопротеинов, не являющихся липопротеинами высокой плотности (ХС-ЛПнеВП), аполипопротеина В (Апо В), триглицеридов (ТГ) и липопротеина А (ЛП) и повышения концентраций холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и аполипопротеина А-1 (Апо А-1). Препарат Пралуэнт показан: в комбинации со статинами (ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы) в сочетании или без сочетания с другой липид-модифицирующей терапией при невозможности достижения у пациентов целевой концентрации ХС-ЛПНП при приеме максимальной допустимой дозы статинов; в монотерапии или как дополнение к другой, не содержащей статинов липид-модифицирующей терапии, у пациентов с непереносимостью статинов или при наличии противопоказаний к их применению. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Препарат вводят подкожно. Начальная доза препарата составляет 75 мг 1 раз каждые 2 недели или 300 мг 1 раз каждые 4 недели (ежемесячно). У пациентов, которым требуется большее снижение концентрации ХС-ЛПНП (>60%), начальная доза препарата Пралуэнт может составлять 150 мг, которую также вводят 1 раз в 2 недели. Дозу препарата Пралуэнт следует подбирать индивидуально на основании таких параметров как исходные значения ХС-ЛПНП, цели терапии и ответ пациента на лечение. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к алирокумабу или какому-либо вспомогательному веществу препарата; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ. Почечная недостаточность тяжелой степени; печеночная недостаточность тяжелой степени. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. В клинических исследованиях сообщалось о развитии генерализованных аллергических реакций. При появлении симптомов и признаков серьезных аллергических реакций лечение препаратом Пралуэнт должно быть прекращено и следует начать проведение соответствующей симптоматической терапии. Данные о применении алирокумаба у пациентов старше 75 лет ограничены. Пралуэнт следует применять с осторожностью у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью тяжелой степени. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ. Не ожидается каких-либо фармакокинетических эффектов алирокумаба на другие лекарственные препараты. В клинических исследованиях не наблюдалось каких-либо значимых изменений концентраций статинов в крови при повторных введениях алирокумаба. Повышение концентрации PCSK9 может привести к уменьшению системной экспозиции алирокумаба. Однако это не влияет на продолжительность действия препарата при применении алирокумаба 1 раз в 2 нед. ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Субъективные симптомы и объективные признаки со стороны верхних дыхательных путей, включая боль в ротоглотке, ринорею, чихание; кожный зуд; реакции в месте введения препарата. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. ПЕРЕДОЗИРОВКА. В контролируемых клинических исследованиях не было выявлено никаких изменений безопасности при более частом введении доз, чем рекомендованный режим дозирования 1 раз в 2 недели. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Полностью человеческое моноклональное антитело (IgG1). Ингибитор пропротеиновой конвертазы субтилизин-кесин типа 9 (PCSK9). Код АТХ: С10АХ14. Ингибирует связывание PCSK9 с рецепторами ЛПНП, алирокумаб увеличивает количество рецепторов ЛПНП для выведения ЛПНП, снижая концентрацию ХС-ЛПНП в крови. Лечение алирокумабом может снижать концентрацию липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеинов промежуточной плотности (ЛППП), липопротеинов, не являющихся липопротеинами высокой плотности (ХС-ЛПнеВП) и ТГ. Алирокумаб также снижает концентрацию липопротеинов (а). РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ В РФ: ЛП-004078. Дата регистрации: 16.01.2017. SARU.ALI.17.12.2247b.

Материал для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция). 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru

Таблица 3. Оценка влияния предикторов на субъективное мнение о стабильности ХСН

Предиктор	Оценка с позиции врача		Оценка с позиции пациента	
	Коэффициент	Значимость	Коэффициент	Значимость
Вопрос № 1	-0,179	0,629	-1,001	0,005
Вопрос № 2	-1,208	0,003	-1,382	0,001
Вопрос № 3	-0,639	0,041	-0,124	0,697
Вопрос № 4	-0,037	0,904	-1,061	0,003
Свободный член	1,611	0,000	2,325	0,000

стую не способен правильно определить наличие отеков нижних конечностей и определяет их только в случае выраженных отеков. С точки зрения пациента отсутствие такого признака как «сохраняющаяся слабость» оказывает наиболее выраженное влияние на оценку стабильности состояния, а сохраняющаяся одышка при физической нагрузке и необходимость терапии ПД оказались равносильными предикторами.

Полученные при помощи логит-регрессии математические модели и статистически значимые предикторы были использованы нами для составления кривых «Чувствительность»/«1 – Специфичность» в ROC-анализе. Результаты этого анализа представлены в таблице 4.

Анализ результатов, представленных в таблице 4, подтвердил, что для предсказания субъективной оценки стабильности пациента с точки зрения врача лучше всего подходит модель, включающая в себя комбинацию вопросов о сохраняющейся слабости и наличии отеков (позволяет правильно предсказать 61,8% результатов) и при пороге отсечения 0,5 имеет наибольшую чувствительность – 64,9%. Для предсказания субъективной оценки стабильности в отношении самого пациента оптимальной оказалась модель, включающая в себя ответы на вопросы № 1, № 2 и № 4 («одышка», «общая слабость» и «прием ПД»), что позволяет правильно предсказать 66,7% результатов и при пороге отсечения 0,5 обладает лучшим балансом чувствительности и специфичности (54,9 и 78,6% соответственно). Таким образом,

вероятнее всего, модель оценки стабильности состояния пациента с ХСН, которая характерна для врача, обладает большей чувствительностью (способностью правильно определять состояние стабильности), тогда как модель оценки стабильности со стороны пациента обладает большей специфичностью (способностью правильно определять «отсутствие стабильности», т.е. нестабильность или ухудшение течения ХСН).

В конце интервью пациентам задавали вопрос о длительности и причине ХСН по их мнению. О длительности заболевания смогли дать ответ 91% пациентов с ХСН. В среднем длительность ХСН по мнению пациентов – 10,3+8,0 лет.

Не смогли назвать причину своего заболевания 11,4% пациентов с ХСН, назвали одну причину 68,3%, две – 15,6%, три – 4,7% пациентов с ХСН.

Пациенты называли следующие причины ХСН: АГ указали 27,5% пациентов, ИБС – 23,3%, СД – 2,9%, заболевания сосудов – 4,6%, аритмии – 4,2%, пороки сердца – 2,1%, миокардит – 0,4%, хроническую обструктивную болезнь легких – 0,4%, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе – 1,3%, операции на сердце и установку электрокардиостимулятора – 0,8%, СН – 0,8%, заболевания щитовидной железы – 0,8%; стресс – 10,8%, физические нагрузки – 3,3%, возраст – 3,3%, гиподинамию и ожирение – 2,1%, наследственность – 2,1%, отказ от лечения – 0,4%, вредные привычки – 1,7%, профессиональные вредности – 1,3%, прочие причины – 5,8%. Среди прочих причин

Таблица 4. Сравнение математических моделей оценки стабильности состояния с позиций врача и пациента

Модель	Чувствительность при пороге отсечения 0,5	Специфичность при пороге отсечения 0,5	AUC	p (ROC-анализ)
Оценка стабильности с позиции врача				
Все 4 вопроса	64,9	58,8	0,618	0,003
Вопрос № 2 + Вопрос № 3	64,9	58,8	0,618	0,003
Вопрос № 2	35,1	88,7	0,62	0,03
Вопрос № 3	57,0	64,9	0,61	0,006
Оценка стабильности с позиции пациента				
Все 4 вопроса	55,0	78,6	0,667	<0,001
Вопрос № 1 + Вопрос № 2 + Вопрос № 4	54,9	78,6	0,667	<0,001
Вопрос № 1	44,2	83,7	0,64	<0,001
Вопрос № 2	37,2	88,8	0,63	0,001
Вопрос № 4	80,5	42,9	0,62	0,003

пациентами были указаны: «много причин», «клинический синдром», «ожирение печени», «токсическая энцефалопатия», «пониженное давление», «травма», «боль в руке», «осложнение после острого респираторного заболевания», «переутомление», «напряжение».

Сходные с официально признанными причины развития ХСН указали только 68,3% пациентов, что говорит о низкой информированности пациентов о ФР и причинах развития ХСН и ССЗ в целом.

Обсуждение

Известно, что при достижении стабильного течения ХСН прогноз жизни значительно улучшается [10–13]. В европейских и отечественных рекомендациях критерии стабильности ХСН определяет лечащий врач, что безусловно правильно и гарантирует точность прогнозирования состояния пациента. Нами предпринята попытка рассмотреть вопрос о стабильности ХСН с точки зрения пациента, так как ответы самих пациентов по поводу субъективных симптомов ХСН (одышка, общая слабость) могут быть даже точнее, чем ответы врача в силу особенностей поведения или доверия пациента врачу. В нашем исследовании оказалось, что к вопросу о применении и увеличении доз ПД сами пациенты относятся более настороженно и считают увеличение доз этих препаратов предиктором ухудшения течения ХСН. Известно, что постоянная титрация доз основных лекарственных средств для лечения ХСН с достижением оптимальных суточных доз является главной стратегией лечения ХСН [4–6, 9]. При титрации основных лекарственных средств создается основа для стабилизации состояния пациента, что в последующем достоверно улучшает не только прогноз жизни больных ХСН, но и значительно повышает качество жизни [14–17]. В отличие от увеличения доз базисной терапии, увеличение доз ПД стоит рассматривать, как критерий ухудшения течения ХСН [8, 18–20].

В целом предложенные вопросы можно использовать для определения стабильности пациента с ХСН, так как снижение выраженности одышки, общей слабости и отсутствие отеков нижних конечностей являются важными признаками стабильности состояния как по мнению врача, так и по мнению пациента.

Вопросы стабильности состояния пациента с ХСН должны чаще обсуждаться в литературе, поскольку это позволит выработать алгоритм действий для практикующего врача и четко обозначить параметры, к которым врач должен стремиться в лечении пациента с ХСН.

Выводы

1. Между субъективными мнениями врача и пациента в отношении стабильности ХСН отмечаются расхождения.

2. Снижение выраженности одышки, общей слабости и отсутствие отеков нижних конечностей являются важными признаками стабильности состояния как по мнению врача, так и по мнению пациента. В отличие от врача пациент чаще склонен относить себя к категории нестабильных в тех случаях, когда он вынужден получать терапию ПД на амбулаторном этапе или увеличивать их дозу.
3. Как с точки зрения врача, так и с позиции пациента, отсутствие слабости во второй половине дня является наиболее значимым предиктором стабильности ХСН. С позиции врача, дополнительным критерием стабильности состояния может являться отсутствие отеков нижних конечностей, тогда как с точки зрения пациента этот признак не ассоциирован со стабильностью ХСН. Дополнительными равноценными критериями стабильности состояния с точки зрения пациента оказались отсутствие одышки при физической нагрузке и отсутствие потребности в ПД на амбулаторном этапе.
4. Модель оценки стабильности состояния пациента с ХСН с точки зрения врача чаще позволяет подтвердить стабильное состояние пациента, тогда как модель, применяемая пациентами, чаще позволяет выявить нестабильность пациента и ухудшение течения ХСН.
5. Отмечается низкая информированность пациентов о причинах, которые привели к развитию у них ХСН, и о ФР ССЗ в целом.

Ограничения в интерпретации результатов исследования

1. Параметры, выбранные в качестве критериев стабильности ХСН, являются значимыми с точки зрения авторов. Мнение авторов может не совпадать с мнением других специалистов в данной области.
2. Результаты логит-регрессии и ROC-анализа должны с осторожностью использоваться в практической деятельности из-за высокого удельного веса и статистической значимости константы в уравнении регрессии, что может свидетельствовать о наличии не учтенных в данной работе предикторов субъективной оценки стабильности ХСН.

Авторы выражают благодарность студентам и ординаторам Приволжского исследовательского медицинского университета за помощь в проведении исследования: Аллахвердиевой С. М., Беловой М. В., Братцеву И. С., Градыкиной Ю. С., Золотовой В. В., Ивановой Н. Ю., Крыловой А. Н., Мальшиевой И. С., Мурадову М. Н., Мурадовой Ф. Н., Субботину А. К., Тюрину А. А.

Конфликт интересов не заявлен.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Fomin I.V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. Russian journal of cardiology. 2016;8:7–13. [Russian: Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016;8:7–13.]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
- Nikolaeva O.A., Zhirov I.V., Nasonova S.N., Uskach T.M., Goryunova T.V., Tereshchenko S.N. Decompensation of Heart Failure as a Cause Of Hospitalization of Patients in Specialized Cardiology Hospital: Results of a Monocentric Retrospective Study. Difficult patient. 2016;14(6–7):21–4. [Russian: Николаева О.А., Жиров И.В., Насонова С.Н., Ускач Т.М., Горюнова Т.В., Терещенко С.Н. Декомпенсация сердечной недостаточности как причина госпитализации пациентов в специализированный кардиологический стационар: результаты одноцентрового ретроспективного исследования. Трудный пациент. 2016;14(6-7):21-4]
- Fomin I.V., Kraiem N., Polyakov D.S., Vinogradova N.G., Valikulova F.Yu., Vaysberg A.R. et al. The notion of CHF course stability: Is it acceptable for Russian practice? Kardiologia. 2018;58(S3):55–63. [Russian: Фомин И.В., Краием Н., Поляков Д.С., Виноградова Н.Г., Валикулова Ф.Ю., Вайсберг А.Р., Щербинина Е.В. Понятие стабильности течения ХСН – приемлемо ли оно для российской практики? Кардиология. 2018;58(S3):55-63]. DOI: 10.18087/cardio.2356
- Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Koroteev A.V., Mareev Yu.V., Ovchinnikov A.G. et al. SEHF, RSC and RSM SIM national guidelines on CHF diagnostics and treatment (fourth revision) Approved at the SEHF Congress on December 7, 2012, at the SEHF Board of Directors meeting on March 31, 2013, and at the RSC Congress on September 25, 2013. Russian Heart Failure Journal. 2013;14(7):379–472. [Russian: Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 года, на Правлении ОССН 31 марта 2013 и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 года. Журнал Сердечная Недостаточность. 2013;14(7):379-472.]. DOI: 10.18087/rhfj.2013.7.1860
- Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L., Belenkov Yu.N. et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). Russian Heart Failure Journal. 2017;18(1):3–40. [Russian: Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л., Беленков Ю.Н. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2017;18(1):3–40]. DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2346
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal. 2016;37(27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2013;128(16):e240–327. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31829e8776
- Polyakov D.S., Fomin I.V., Valikulova F.Yu., Vaisberg A.R., Kraiem N., Badin Yu.V. et al. The EPOCH-CHF epidemiological program: decompensated chronic heart failure in real-life clinical practice (EPOCH-D-CHF). Russian Heart Failure Journal. 2016;17(5):299–305. [Russian: Поляков Д.С., Фомин И.В., Валикулова Ф.Ю., Вайсберг А.Р., Краием Н., Бадин Ю.В. и др. Эпидемиологическая программа ЭПОХА-ХСН: Декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА-Д-ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2016;17(5):299–305]. DOI: 10.18087/rhfj.2016.5.2239
- Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, Filippatos G, Ponikowski P, Zannad F et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. European Journal of Heart Failure. 2013;15(10):1173–84. DOI: 10.1093/eurjhf/hft134
- Luttik MLA, Jaarsma T, van Geel PP, Brons M, Hillege HL, Hoes AW et al. Long-term follow-up in optimally treated and stable heart failure patients: primary care vs. heart failure clinic. Results of the COACH-2 study: Long-term follow-up in optimally treated and stable HF patients. European Journal of Heart Failure. 2014;16(11):1241–8. DOI: 10.1002/ejhf.173
- Lynga P, Persson H, Hägg-Martinell A, Hägglund E, Hagerman I, Langius-Eklöf A et al. Weight monitoring in patients with severe heart failure (WISH). A randomized controlled trial. European Journal of Heart Failure. 2012;14(4):438–44. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs023
- Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012;2:CD003838. DOI: 10.1002/14651858.CD003838.pub3
- Tavazzi L, Senni M, Metra M, Gorini M, Cacciatore G, Chinaglia A et al. Multicenter Prospective Observational Study on Acute and Chronic Heart Failure: One-Year Follow-up Results of IN-HF (Italian Network on Heart Failure) Outcome Registry. Circulation: Heart Failure. 2013;6(3):473–81. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000161
- Arutyunov A.G., Dragunov D.O., Arutyunov G.P., Rylova A.K., Pashkevich D.D., Viter K.V. et al. First open study of syndrome of acute decompensation of heart failure and concomitant diseases in Russian Federation: independent registry ORAKUL. Kardiologia. 2015;55(5):12–21. [Russian: Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., Рылова А.К., Пашкевич Д.Д., Витер К.В. и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. Кардиология. 2015;55(5):12-21]. DOI: 10.18565/cardio.2015.5.12–21
- McAlister FA. Meta-analysis: β -blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. Annals of Internal Medicine. 2009;150(11):784–94. DOI: 10.7326/0003-4819-150-11-200906020-00006
- Lonn E. Dose response of ACE inhibitors: implications of the SECURE trial. Current Controlled Trials in Cardiovascular Medicine. 2001;2(4):155–9
- Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). European Journal of Heart Failure. 2013;15(7):808–17. DOI: 10.1093/eurjhf/hft050
- Polyakov D.S., Fomin I.V., Vaisberg A.R., Valikulova F.Yu., Kraiem N. Assessment of Impact of Acute Kidney Injury on Prognosis of a Hospitalized Patients With Acute Decompensated Heart Failure. Kardiologia. 2016;56(12):40–7. [Russian: Поляков Д.С., Фомин И.В., Вайсберг А.Р., Валикулова Ф.Ю., Краием Н. Оценка влияния острого повреждения почек на прогноз у пациента с острой декомпенсацией сердечной недостаточности в условиях клинической практики. Кардиология. 2016;56(12):40-7]. DOI: 10.18565/cardio.2016.12.40-47
- Arutyunov A.G., Rylova A.K., Arutyunov G.P. Registry of hospitalized patients with circulatory decompensation (Pavlov Registry). Report 1. Current clinical characteristics of a patient with circulatory decompensation. Clinical phenotypes of patients. Russian Heart Failure Journal. 2014;15(1):23–32. [Russian: Арутюнов А.Г., Рылова А.К., Арутюнов Г.П. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (Павловской Регистр). Сообщение 1. Современная клиническая характеристика пациента с декомпенсацией кровообращения. Клинические фенотипы пациентов. Журнал Сердечная Недостаточность. 2014;15(1):23-32]
- Mareev V.Yu., Arutyunov G.P., Astashkin E.I., Vertkin A.L., Glezer M.G., Lopatin Yu.M. et al. Acute decompensated heart failure. Consensus of Russian experts, 2014. Russian Heart Failure Journal. 2014;15(5):321–36. [Russian: Мареев В.Ю., Арутюнов Г.П., Асташкин Е.И., Верткин А.Л., Глезер М.Г., Лопатин Ю.М. и др. Острая декомпенсированная сердечная недостаточность. Согласованная позиция российских экспертов – 2014. Журнал Сердечная Недостаточность. 2014;15(5):321-36.]. DOI: 10.18087/rhfj.2014.5.2024

Статья поступила 07.11.18 (Received 07.11.18)

Мясоедова Е. И.¹, Воронина Л. П.¹, Полунина О. С.¹, Шварц Ю. Г.²

¹ – ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» МЗ РФ, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121,

² – ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» МЗ РФ, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

ПОКАЗАТЕЛИ ЛЕВОЖЕЛУДОЧКОВО-АРТЕРИАЛЬНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ФОРМАХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: СВЯЗЬ С УРОВНЯМИ ПРОАДРЕНОМЕДУЛЛИНА И N-КОНЦЕВОГО ПРЕДШЕСТВЕННИКА МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА ТИПА В

Ключевые слова: хронические формы ишемической болезни сердца, параметры левожелудочково-артериального взаимодействия, проадренормедуллин, N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида типа В

Ссылка для цитирования: Мясоедова Е. И., Воронина Л. П., Полунина О. С., Шварц Ю. Г. Показатели левожелудочково-артериального взаимодействия при хронических формах ишемической болезни сердца: связь с уровнями проадренормедуллина и N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида типа В. Кардиология. 2019;59(6S):41–50

РЕЗЮМЕ

Цель. Проанализировать параметры взаимодействия между ЛЖ и артериальной системой у пациентов с хроническими формами ИБС и выявить взаимосвязи с уровнями проадренормедуллина (MR-proADM) и N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида типа В (NT-proBNP). *Материалы и методы.* Обследовано 240 больных хроническими формами ИБС (медиана – 55,9 [43; 63] года) и перенесенным в прошлом Q-образующим ИМ. Из них 110 пациентов с перенесенным ИМ и сохраненной ФВ ЛЖ и 130 больных ишемической кардиомиопатией. Всем пациентам производился расчет параметров левожелудочково-артериального взаимодействия (ЛЖАВ) и определение в сыворотке крови уровней MR-proADM и NT-proBNP. *Результаты.* У пациентов с ишемической кардиомиопатией выявлено увеличение индекса левожелудочково-артериального взаимодействия (2,51 [1,18; 5,00]), что отражает снижение функциональных способностей и эффективности работы сердца. У больных с перенесенным ИМ и сохраненной ФВ ЛЖ данный показатель находился в диапазоне нормальных значений (0,78 [0,55; 1,07]), что говорит об эффективной сердечной работе. Исследование уровней MR-proADM и NT-proBNP продемонстрировало их повышение в обеих группах: (1,72 [1,56; 1,98] нмоль/л и 779,3 [473; 2193] пг/мл в группе пациентов с ишемической кардиомиопатией; 0,89 [0,51; 1,35] нмоль/л и 246 [118; 430] пг/мл в группе пациентов с перенесенным ИМ и сохраненной ФВ ЛЖ), а корреляционный анализ с параметрами ЛЖАВ позволил выявить статистически значимые связи (в группе пациентов с ишемической кардиомиопатией: с уровнем MR-proADM – $r=0,67$, $p=0,006$, с уровнем NT-proBNP – $r=0,78$, $p<0,001$; в группе пациентов с перенесенным ИМ и сохраненной ФВ ЛЖ: с уровнем MR-proADM – $r=-0,52$, $p=0,024$, с уровнем NT-proBNP – $r=-0,38$, $p=0,037$). *Заключение.* Полученные данные свидетельствуют о патогенетической ассоциации между изучаемыми биомаркерами и параметрами ЛЖАВ.

Myasoedova E. I.¹, Voronina L. P.¹, Polunina O. S.¹, Shvarts Yu. G.²

¹ – Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya Str., Astrakhan 414000, Russia,

² – V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Bolshaya Kazachya 112, Saratov 410012

INDICATORS OF THE LEFT VENTRICULAR-ARTERIAL COUPLING INTERACTION IN CHRONIC FORMS OF ISCHEMIC HEART DISEASE: RELATIONSHIPS OF THE PROTRADENOMEDULLIN AND N-TERMINAL PROBRAIN NATRIURETIC PEPTIDE

Keywords: chronic forms of coronary heart disease, parameters of left ventricular-arterial interaction, proaenderummedullin, N-terminal probrain natriuretic peptide

For citation: Myasoedova E. I., Voronina L. P., Polunina O. S., Shvarts Yu. G.

Indicators of the left ventricular-arterial coupling interaction in chronic forms of ischemic heart disease: relationships of the protradenedullin and N-terminal probrain natriuretic peptide. Kardiologia. 2019;59(6S):41–50

SUMMARY

Purpose of the study. Analyze the parameters of the interaction between the left ventricle and the arterial system in patients with chronic forms of coronary heart disease and to identify relationships with levels of proaдренормедуллин (MR-proADM) and N-terminal precursor of the brain natriuretic peptide B (NT-proBNP). *Materials and methods.* 240 patients with chronic forms of coronary heart

disease (median – 55,9 [43; 63] years) and Q-forming myocardial infarction in the past were examined. Of these, 110 patients with myocardial infarction and preserved left ventricular ejection fraction and 130 patients with ischemic cardiomyopathy. All patients were calculated parameters of left ventricular-arterial interaction and the determination in blood serum levels of MR-proADM and NT-proBNP. *Results.* In patients with ischemic cardiomyopathy, an increase in the left ventricular-arterial interaction index was detected (2,51 [1,18; 5,00]), which reflects a decrease in the functional abilities and efficiency of the heart. In patients with myocardial infarction and a preserved left ventricular ejection fraction, this indicator was in the range of normal values (0,78 [0,55; 1,07]), which indicates an effective cardiac work. A study of MR-proADM and NT-proBNP levels demonstrated an increase in both groups (1,72 [1,56; 1,98] nmol/l and 779,3 [473; 2193] pg/ml in the group of patients with ischemic cardiomyopathy; 0,89 [0,51; 1,35] nmol/l and 246 [118; 430] pg/ml in the group of patients with myocardial infarction and preserved left ventricular ejection fraction), and the correlation analysis with left ventricular-arterial coupling interaction parameters allowed identify statistically significant connections (in the group of patients with ischemic cardiomyopathy: with the level of MR-proADM - $r=0,67$, $p=0,006$, with the level of NT-proBNP - $r=0,78$, $p<0,001$; in the group of patients with myocardial infarction and preserved left ventricular ejection fraction: with MR-proADM level - $r=-0,52$, $p=0,024$, with NT-proBNP level - $r=-0,38$, $p=0,037$). *Conclusion.* The findings suggest a pathogenetic association between the biomarkers under study and the parameters of left ventricular-arterial coupling interaction.

Information about the corresponding author: Myasoedova E.I., e-mail: k.kopnina@yandex.ru

В настоящее время ССЗ являются основной причиной инвалидизации и смертности в мире, не исключением является и Россия. В нашей стране в 2017 г. коэффициент смертности в трудоспособном возрасте от болезни системы кровообращения составил 148 на 100 тысяч населения, в том числе 67,3 на 100 тысяч населения от ИБС и 30,1 на 100 тысяч населения от цереброваскулярной патологии [1]. Среди больных ИБС особую группу составляют пациенты, которые перенесли ИМ, так как для них характерна высокая вероятность развития повторных сосудистых катастроф, СН, нарушений ритма сердца, ухудшения качества жизни, повторных госпитализаций, неблагоприятных исходов [2, 3]. Связанные с этим высокие социально-экономические и личностные потери стали причиной все возрастающего интереса к изучению и уточнению патогенетических процессов, участвующих в развитии этих изменений.

Длительное время в фокусе изучения механизмов развития и прогрессирования постинфарктных изменений находилось исключительно сердце, параметры его ремоделирования, нейрогуморальные и генетические факторы [4–6]. В последние десятилетия с развитием и внедрением в клиническую практику современных высокоинформативных инструментальных и лабораторных исследований произошло также накопление данных о патогенетической роли изменений сосудистой системы [7, 8]. Однако следует помнить, что сердце и сосуды являются единой анатомо-функциональной системой и должны рассматриваться комплексно. В этом аспекте актуальной является оценка эффективности работы ЛЖ и модулирующего влияния артериальной системы на его производительность. В настоящее время общепринятой методики оценки этих параметров не существует. Тем не менее большинство ученых, занимающихся изучением этих параметров при ССЗ (АГ), СД, различных формах ИБС и др.) [9–17], используют метод, предложенный К. Sunagawa с соавт., согласно которому вычисляются

конечно-систолический левожелудочковый (ELV) и артериальный (EA) эластансы и их соотношение, позволяющие объективно оценить левожелудочково-артериальное взаимодействие (ЛЖАВ). EA отражает постнагрузку на ЛЖ и формируется импедансом аорты, артериальным комплайнсом, артериальной жесткостью, общим периферическим сосудистым сопротивлением, продолжительностью систолы и диастолы. ELV является интегральной характеристикой, независимой от постнагрузки, преднагрузки, ЧСС, и характеризует жесткость ЛЖ в конце систолы [18].

Известно, что в сложные механизмы перестройки взаимодействия между сердцем и артериальной системой вовлекаются различные группы биохимических веществ, идентификация и определение которых стали возможными в связи с революционным развитием лабораторной диагностики [19]. Именно поэтому значительные усилия кардиологической общественности направлены на поиск и изучение новых перспективных биомаркеров, позволяющих еще до проведения трудоемких и дорогостоящих инструментальных методов оценить степень нарушения ЛЖАВ, определяющих клиническую картину заболевания, тактику лечения и прогноз. Так, например, несмотря на то, что определение уровней мозгового натрийуретического пептида типа В (BNP) и его N-концевого предшественника (NT-proBNP) зарекомендовало себя в качестве клинически полезных объективных диагностических критериев дисфункции миокарда с высокой чувствительностью [20], исследования связей их уровней с параметрами ЛЖАВ пока единичны и требуют уточнения.

Поиски новых высокоинформативных биомаркеров, отражающих различные патогенетические аспекты сердечно-сосудистой патологии, продолжают и число их постоянно увеличивается. В настоящее время в зарубежной литературе широко обсуждается диагностическая и прогностическая роль определения в крови адреномедулина (ADM) в качестве маркера нарушения

функции миокарда. ADM – вазоактивный пептид, относящийся к семейству, связанному с геном кальцитонина, который образуется эндотелиальными клетками сосудов, в надпочечниках, легких, почках, жировой ткани и сердце. Выделяют две формы – зрелую активную (ADM) и промежуточную форму (proADM), их соотношение составляет 1:1. При этом в сыворотке крови предпочтительнее определять proADM, так как в отличие от ADM он не подвергается значительному разрушению протеазами и связыванию в тканях и циркулирующей крови. Основными биологическими свойствами данного маркера являются: вазодилатация, диуретический и натрийуретический эффекты, положительный инотропный эффект, ингибирование апоптоза эндотелиальных клеток, индукция ангиогенеза, ингибирование апоптоза кардиомиоцитов, подавление образования альдостерона, противовоспалительное действие и антиоксидантная активность [21, 22]. Исследований, посвященных взаимосвязи показателей ЛЖАВ с уровнем proADM, в доступной литературе мы не нашли, тем не менее имеются указания на его участие в ремоделировании сердечно-сосудистой системы [22, 23].

Цель – проанализировать параметры взаимодействия между ЛЖ и артериальной системой у пациентов с хроническими формами ИБС и выявить взаимосвязи с уровнями MR-proADM и NT-proBNP.

Материалы и методы

В одномоментное исследование включено 240 больных хроническими формами ИБС (медиана – 55,9 [43; 63] года) и перенесенным в прошлом Q-образующим ИМ (подтвержденным документально), которые, в зависимости от наличия или отсутствия систолической дисфункции и дилатации ЛЖ, а также тяжести клинического состояния, были разделены на две группы:

- 110 пациентов с ИБС: перенесенный ИМ с сохраненной ФВ ЛЖ (ПИМ-СФВЛЖ). Критерии включения: 1 – наличие сохраненной сократительной функции миокарда ЛЖ (ФВ ЛЖ (Simpson) $\geq 50\%$); 2 – отсутствие признаков дилатации ЛЖ по данным ЭхоКГ.
- 130 больных с ИБС: ишемическая кардиомиопатия (ИКМП). Критерии включения: 1 – наличие систолической дисфункции ЛЖ (ФВ ЛЖ (Simpson) $< 40\%$); 2 – признаки дилатации ЛЖ (конечный диастолический объем ≥ 180 мл).

Критерии исключения из исследования: возраст старше 65 лет, нестабильная стенокардия, ИМ и острые цереброваскулярные события давностью менее 6 месяцев до начала исследования, врожденные пороки сердца, острые инфекционные и воспалительные процессы и/или хронические воспалительные процессы в стадии обострения, хронические заболевания в стадии обостре-

ния, эндокринная патология (декомпенсация САД 2 типа, САД 1 типа, гипотиреоз, тиреотоксикоз), заболевания почек с нарушением их функций; заболевания печени с нарушением ее функций, аутоиммунные заболевания и коллагенозы, злокачественные новообразования, давность хирургического вмешательства менее 6 месяцев, психические расстройства.

Контрольная группа состояла из 30 соматически здоровых лиц (медиана – 49,6 [41; 57] года). Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Все пациенты прошли комплексное обследование, необходимое для постановки диагноза, включавшее сбор жалоб, изучение анамнеза, современные функциональные и лабораторные исследования. Диагноз ИБС устанавливали в соответствии с клиническими рекомендациями «Диагностика и лечение хронической ИБС» Минздрава России (2013) и формулировали по Международной классификации болезней (X пересмотра) [24]. Диагноз ХСН устанавливали в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению ХСН (V пересмотр, 2017 г.) [25]. Для оценки тяжести клинических проявлений использовали шкалу оценки клинического состояния при ХСН в модификации Мареева В. Ю. (2000) (ШОКС). Функциональный класс ХСН выставляли по результатам теста 6-мин ходьбы [26]. Всем больным проводилось медикаментозное лечение ИБС и ХСН в соответствии с рекомендациями: иАПФ, β -АБ, нитраты, мочегонные препараты, сердечные гликозиды, антиагреганты, гиполипидемические и кардиопротективные препараты [24, 25]. Сформированные группы были однородны по проводимой терапии.

В работе использованы специальные методы: определение в образцах сыворотки крови уровня MR-proADM с использованием коммерческой тест системы «BRANMS MR-proADM KRYPTOR» (Германия) и уровня NT-proBNP с применением коммерческой тест системы «Biomedica NT-proBNP» (Австрия). Кроме того, с использованием результатов ЭхоКГ, проведенной на аппарате MyLab 70 (Италия) по общепринятой методике, производился расчет показателей, описывающих ЛЖАВ. Индекс ЛЖАВ (индекс EA/ELV) рассчитывали, как отношение артериального (EA) и левожелудочкового эластансов (ELV), оцененных в покое. При этом EA определяли как отношение конечного САД к ударному объему ЛЖ, а конечное САД рассчитывали как $0,9 \times \text{САД}$ в плечевой артерии во время выполнения ЭхоКГ. ELV рассчитывали как отношение конечного систолического давления к конечному систолическому объему. Энергетику ЛЖ описывали следующими параметрами:

- внешняя работа ЛЖ (работа ЛЖ по выбросу, кинетическая энергия) (stroke work – SW): $\text{SW} = \text{конечное систолическое давление} \times \text{ударный объем ЛЖ}$;

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов (Me, P₅, P₉₅)

Показатель	ПИМ-СФВЛЖ, n=110	ИКМП, n=130
Возраст, годы	56,5 [43; 64]	55,5 [43; 63], p ₁ =0,621
ИМТ, кг/м ²	34,0 [29,4; 53,2]	31,6 [22,9; 45,9], p ₁ =0,138
Длительность симптомов ИБС, годы	5,1 [2; 14]	4,9 [2,13], p ₁ =0,587
ФК стенокардин		
Без стенокардии, n (%)	12 (11)	54 (41), $\chi^2=16,5$; df=1; p ₁ <0,001
2, n (%)	25 (23)	51 (39), $\chi^2=3,9$; df=1; p ₁ =0,046
3, n (%)	73 (66)	25 (20), $\chi^2=23,0$; df=1; p ₁ <0,001
Длительность симптомов ХСН, годы	1,3 [0,5; 4]	2,8 [1; 6], p ₁ =0,006
Стадия ХСН		
I–II А, n (%) *	81 (74)	27 (21), $\chi^2=23,0$; df=1; p ₁ <0,001
II Б–III, n (%)	29 (26)	103 (79%), $\chi^2=23,0$; df=1; p ₁ <0,001
ФК ХСН		
2, n (%)	53 (48)	21 (16)
3, n (%)	50 (46)	88 (68)
4, n (%)	7 (6)	21 (16)
Тест 6-мин ходьбы, м	273 [61; 434]	169 [38; 368], p ₁ <0,001
Шкала оценки клинического состояния, баллы	4,84 [1; 13]	9,19 [4; 15], p ₁ <0,001
Длительность АГ в анамнезе, годы	14,2 [2; 30]	14,1 [3; 25], p ₁ =0,809
Стадия АГ	III	III
САД, мм рт. ст.	146 [125; 170]	98,5 [80; 130], p ₁ <0,001
ДАД, мм рт. ст.	88 [80; 100]	65 [60; 80], p ₁ <0,001
Постоянная форма фибрилляции предсердий, n (%)	28 (29)	56 (43), $\chi^2=3,98$; df=1; p ₁ =0,046
Отягощенный семейный анамнез по ССЗ, n (%)	75 (68)	101 (72), $\chi^2=0,08$; df=1; p ₁ =0,771

p₁ – уровень статистической значимости различий с группой больных с ПИМ-СФВЛЖ,

* – для группы ИКМП только II А стадия ХСН.

- потенциальная энергия (potential energy – PE):
 $PE = (\text{конечное систолическое давление} \times \text{конечный систолический объем ЛЖ}) / 2 - (\text{конечное диастолическое давление} \times \text{конечный систолический объем ЛЖ КСО}) / 4$;
- область давление-объем (pressure-volume area – PVA)
 $PVA = SW + PE$;
- механическая эффективность работы ЛЖ
 $(SW/PVA) [27]$.

Статистическая обработка данных, полученных в ходе исследования, была проведена с помощью программы «Statistica 12.0» (StatSoft, Inc., США). Нормальность распределения данных оценивали с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Все изучаемые показатели имели неправильное распределение и представлены в виде медианы, 5 и 95 перцентилей.

При сравнении количественных параметров в двух независимых группах для проверки статистических гипотез использовали U-критерий Манна–Уитни. Интенсивность связи между показателями исследовалась с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. Статистически значимыми различия между изучаемыми показателями и коэффициентами корреляции считались при p<0,05.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Проведение исследования одобрено региональным независимым этическим комитетом ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 11 от 6.11.2014 г.). Все пациенты получили полную информацию об исследова-

Таблица 2. Показатели левожелудочково-артериального взаимодействия в исследуемых группах

Показатель	Контроль, n=30	ПИМ-СФВЛЖ, n=110	ИКМП, n=130
EA, мм рт. ст./мл	2,03 [1,85; 2,18]	2,44 [1,55; 3,88], p ₁ =0,017	2,14 [1,76; 2,48], p ₁ =0,045, p ₂ <0,001
ELV, мм рт. ст./мл	2,07 [1,77; 2,06]	3,19 [1,86; 5,58], p ₁ <0,001	0,84 [0,35; 1,38], p ₁ <0,001, p ₂ <0,001
Индекс EA/ELV	0,64 [0,56; 1,02]	0,78 [0,55; 1,07], p ₁ =0,634	2,51 [1,18; 5,00], p ₁ <0,001, p ₂ <0,001

p₁ – уровень статистической значимости различий с группой контроля,

p₂ – уровень статистической значимости различий с группой ПИМ-СФВЛЖ,

EA – артериальный эластанс, ELV – левожелудочковый эластанс, индекс EA/ELV – индекс левожелудочково-артериального взаимодействия.



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 системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения; – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоза билиateralной легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, 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 норадринефина (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.

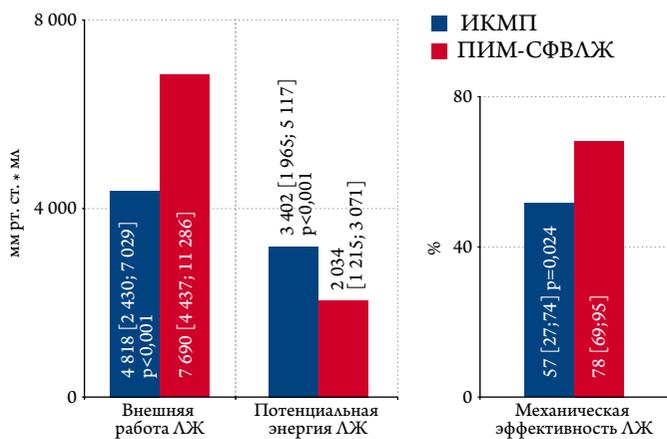
Литература: 1. Fox K.A., et al. Eur Heart J. 2011; 32(19): 2387–94. 2. McHorney C.A., et al. Curr Med Res Opin. 2015 Dec; 31(12): 2167–73. 3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто® 15/20 мг ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.08.2018. 4. Kirchhof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

Таблица 3. Показатели уровней NT-proBNP и MR-proADM в исследуемых группах

Показатель/Группа	Контроль, n=50	ПИМ-СФВЛЖ, n=110	ИКМП, n=130
NT-proBNP, пг/мл	67 [49; 91]	246 [118; 430], $p_1 < 0,001$	779 [473; 2193], $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$
MR-proADM, нмоль/л	0,49 [0,18; 0,58]	0,89 [0,51; 1,35], $p_1 = 0,017$	1,72 [1,56; 1,98], $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$

p_1 – уровень статистической значимости различий с группой контроля,
 p_2 – уровень статистической значимости различий с группой больных с ПИМ-СФВЛЖ.

Рисунок 1. Показатели эффективности работы левого желудочка в группах больных ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ



p – уровень статистической значимости различий с группой больных с перенесенным инфарктом миокарда (ПИМ) и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СФВЛЖ).

нии и дали осознанное письменное согласие на добровольное участие в нем.

Результаты

Проведенное исследование показало, что в группе контроля медиана и интерпроцентильные размахи индекса EA/ELV составили 0,64 [0,56; 1,02], что согласуется с референсными значениями, представленными в литературе [28]. Показано, что при индексе EA/ELV от 0,5 до 1,2 характеристики сердца и артерий строго соответствуют друг другу, что обеспечивает максимальную мощность и эффективность сокращения сердечной мышцы.

Как показывают приведенные в таблице 2 данные, индекс EA/ELV в группе больных ИКМП был выше, чем в группе контроля и в группе больных ПИМ-СФВЛЖ, что говорит о нарушении эффективного взаимодействия между ЛЖ и артериальной системой при ИКМП. При этом повышение индекса EA/ELV у больных с ИКМП было, в основном, обусловлено снижением ELV, который был ниже, чем в группе контроля, а не увеличением EA, который незначительно, но достоверно отличался от показателей в контрольной группе. Это означает, что при ИКМП происходят более выраженные изменения свойств ЛЖ по сравнению с характеристиками артериальной системы.

В группе больных ПИМ-СФВЛЖ индекс EA/ELV составил 0,78 [0,55; 1,07], что говорит об оптимальном сопряжении между работой ЛЖ и артериальной системой в этой группе. При этом показатели EA и ELV были выше, чем в группе контроля и в группе больных ИКМП. То есть у данной группы пациентов согласованно повышалась ригидность и ЛЖ, и артериальной системы, иными словами, более жесткая камера сердца взаимодействовала с более жесткой артериальной системой. Следовательно, параллельное повышение показателей EA и ELV в группе больных ПИМ-СФВЛЖ обеспечивает сохранение индекса EA/ELV в пределах оптимальных значений.

Параметры, характеризующие энергетику ЛЖ, в исследуемых группах представлены на рисунке 1. В группе больных ИКМП показатель внешней работы ЛЖ был ниже, чем у пациентов с ПИМ-СФВЛЖ. Показатель потенциальной энергии, накопленной в стенке ЛЖ к концу систолы, в группе больных ИКМП был выше, чем у больных ПИМ-СФВЛЖ. При этом показатели полезной работы ЛЖ, то есть его механической эффективности, в группе больных ИКМП был ниже, чем в группе больных ПИМ-СФВЛЖ (все описанные различия достоверны).

Таким образом, резко сниженные показатели энергетики ЛЖ в группе больных ИКМП ассоциированы со снижением насосной функции ЛЖ, в то время как при ПИМ-СФВЛЖ высокие показатели энергетики ЛЖ ассоциируются с хорошей ударной работой ЛЖ. Кроме того, в обеих группах выявлена обратная связь индекса ЛЖАВ с ФВ ЛЖ в обеих группах ($r = -0,79$, $p = 0,013$ при ПИМ-СФВЛЖ и $r = -0,86$, $p = 0,004$ при ИКМП).

Далее мы произвели оценку уровней MR-proADM и NT-proBNP в исследуемых группах.

Как показывают приведенные в таблице 3 данные, значение медианы уровня NT-proBNP в группе контроля составило 69,9 пг/мл при интерпроцентильных размахах [48,9; 91] пг/мл, что совпадает с референсными значениями, представленными в литературе [25]. В группах пациентов с ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ уровни NT-proBNP в плазме крови были выше, чем в группе контроля. У пациентов с ИКМП уровень NT-proBNP был выше, чем у пациентов с ПИМ-СФВЛЖ.

Таблица 4. Результаты корреляционного анализа показателей левожелудочково-артериального взаимодействия с уровнями MR-proADM и NT – proBNP в исследуемых группах

Показатель	ПИМ-СФВЛЖ		ИКМП	
	NT-proBNP	MR-proADM	NT-proBNP	MR-proADM
EA	r=0,11, p=0,319	r=0,51, p=0,036	r=0,09, p=0,524	r=0,57, p=0,029
ELV	r=0,39, p=0,043	r=0,34, p=0,207	r=-0,74, p<0,001	r=-0,36, p=0,138
Индекс EA/ELV	r=-0,38, p=0,037	r=-0,52, p=0,024	r=0,78, p<0,001	r=0,67, p=0,006

r – коэффициент корреляции, p – уровень статистической значимости коэффициента корреляции.

Сравнение уровней MR-proADM в исследуемых группах показало, что как в группе ПИМ-СФВЛЖ, так и в группе ИКМП изучаемый показатель превышал значения в контрольной группе. При этом в группе пациентов ИКМП уровень MR-proADM был выше, чем в группе ПИМ-СФВЛЖ.

Для выявления возможных взаимосвязей изучаемых биомаркеров с параметрами ЛЖАВ мы провели корреляционный анализ Спирмена.

Как показывают приведенные в таблице 4 данные, индекс EA/ELV, отражающий эффективность взаимодействия между ЛЖ и артериальной системой, был достоверно связан как с уровнем NT-proBNP, так и с уровнем MR-proADM в обеих группах, что говорит об ассоциации изменения NT-proBNP и MR-proADM с нарушением ЛЖАВ и их высокой диагностической значимости.

Вместе с тем, как в группе ИКМП, так и в группе ПИМ-СФВЛЖ были выявлены статистически значимые, но разные по силе и направленности связи между показателем ELV и уровнем NT-proBNP, еще раз демонстрирующие ассоциацию повышения секреции NT-proBNP с дисфункцией миокарда. Доказано, что повышение напряжения миокарда при объемной перегрузке и/или увеличении давления в желудочках сердца является стимулом для выброса данного гормона. Значимых связей между показателем EA и уровнем NT-proBNP как в группе больных ИКМП, так и в группе больных ПИМ-СФВЛЖ выявить не удалось.

В то же время выявлены статистически значимые взаимосвязи между показателем EA и уровнем MR-proADM как в группе ИКМП, так и в группе ПИМ-СФВЛЖ. Данные взаимосвязи указывают на роль MR-proADM как вазоактивного агента, выделение которого ассоциировано с изменением структурно-функциональных характеристик артериального русла. Статистически значимых взаимосвязей между уровнем MR-proADM и показателем ELV в обеих исследуемых группах выявлено не было.

Обсуждение

Исследование показало, что у больных ПИМ-СФВЛЖ в условиях сочетанного повышения жесткости ЛЖ

и артериальной системы, о чем свидетельствует повышение артериального и желудочкового эластансов, сердечно-сосудистая система в целом справляется с возложенными на нее природой функциями. При этом оценка энергетических параметров ЛЖ продемонстрировала, что максимизация внешней работы у данной категории больных происходит за счет роста механической эффективности ЛЖ. Тем не менее следует отметить, что достигнутая «оптимальность» у ригидной сердечно-сосудистой системы сохраняется лишь в покое, так как доказано, что при физической нагрузке происходит снижение общего (систолического и диастолического) резерва, включая коронарный кровоток, а также ухудшается переносимость аэробных нагрузок [12, 18]. Сходные тенденции изменения ЛЖАВ выявлены другими исследователями у пациентов с сохраненной систолической функцией ЛЖ при АГ, СД и ожирении, для которых характерно ремоделирование ЛЖ за счет миокардиальной гипертрофии и увеличения количества коллагена во внеклеточном матриксе, что и определяет рост ригидности [10, 13, 17].

Особенностью пациентов с ИКМП является асинхронное изменение параметров, определяющих эффективность ЛЖАВ. ELV составляет около половины EA, что сопряжено с повышением потенциальной энергии ЛЖ и снижением эффективности его работы. При этом снижение ригидности ЛЖ обусловлено изменением свойств кардиомиоцитов и реструктуризацией внеклеточного матрикса с преобладанием в нем коллагенолитических процессов на фоне его фиброобразования [29].

Таким образом, разнонаправленное изменение индекса EA/ELV в исследуемых группах сопровождается разнонаправленным изменением показателя ELV, отражающего рост ригидности ЛЖ при ПИМ-СФВЛЖ и ее снижение при ИКМП, что обусловлено особенностями гистохимической перестройки ткани миокарда. При этом тенденция роста показателей EA была выявлена в обеих группах, и, с одной стороны, определяется возрастом пациентов, так как многочисленные исследования показали градиентное повышение ригидности артерий по мере старения, а с другой – факторами сердечно-сосудистого риска (АГ, СД, гиперхолестеринемия, курение и др.) [10, 12, 30].

Гемодинамическое значение выявленных изменений параметров ЛЖАВ заключается в том, что, во-первых, при увеличении сосудистой жесткости происходит снижение диастолического давления, напрямую приводящее к снижению миокардиальной перфузии. Во-вторых, известно, что в норме около 75% коронарного кровотока происходит в диастолу при практически полном отсутствии контрпульсации, а при повышении ригидности ЛЖ происходит перераспределение коронарного кровотока до 50% во время систолы. В-третьих, при дилатации и дисфункции ЛЖ в условиях снижения систолического давления указанные механизмы еще более значимо будут усугублять перфузионные нарушения миокарда. Все это стимулирует и поддерживает процессы структурно-функциональной перестройки сердечно-сосудистой системы, тем самым замыкая «порочный круг» и определяя клиническое течение заболевания [12].

Для повышения диагностической и прогностической точности клинических показателей в качестве дополнительных, помимо инструментальных, все чаще используются биохимические маркеры. Это обусловлено широким внедрением в клиническую практику новых диагностических тест-систем. Современные биомаркеры используются при ССЗ, как индикаторы наличия/отсутствия патологии, с дифференциально-диагностической целью, а также для мониторинга эффективности терапии, прогноза развития осложнений и исхода заболевания [19]. Особое значение в настоящее время уделяется поиску и уточнению клинической значимости маркеров дисфункции миокарда. Так, в последние годы в литературе представлены убедительные доказательства надежности использования натрийуретического пептида типа В и его предшественника с этой целью [31]. Тем не менее вопросы его взаимосвязи с показателями ЛЖАВ недостаточно изучены.

В нашей работе в обеих группах было выявлено статистически значимое повышение уровня NT-proBNP, наличие взаимосвязи с индексом EA/ELV и показателем ELV, причем сила связи при ИКМП была выше. Это можно объяснить тем, что NT-proBNP синтезируется кардиомиоцитами желудочков и основным стимулом его секреции служит повышение миокардиального напряжения, вентрикулярного объема и давления, которые более выражены при ИКМП. Установленные связи еще раз доказывают сопряженность процессов дисфункции миокарда с нарушением ЛЖАВ и говорят о высокой самостоятельной диагностической ценности каждого из них. Подобные статистически значимые связи уровня NT-proBNP со значениями миокардиально-артериальной жесткости установлены в исследованиях Antonini – Canterini F. с соавт. (2009), Ахметова Р.Е. с соавт. (2013) и Теплякова А. Т. с соавт. (2016) [32–34].

В нашем исследовании зарегистрированы повышенные уровни MR-proADM в обеих группах, другими учеными также установлено, что плазменный уровень ADM увеличен у пациентов с острым ИМ, атеросклеротическим поражением периферических артерий и ХСН. Кроме этого продемонстрировано, что ADM вовлекается в развитие гипертрофии миокарда и регуляцию функции сердца. Тканевая концентрация ADM и экспрессия его матричной рибонуклеиновой кислоты увеличивается у крыс с гипертрофией миокарда и ХСН. Показано, что внутривенная инфузия ADM увеличивала контрактильность миокарда ЛЖ и улучшала релаксацию ЛЖ без увеличения потребности миокарда в кислороде у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ после перенесенного ИМ [20]. Гипоксия и образование цитокинов при ИБС так же, как напряжение сдвига (shear stress) при АГ и ХСН, вызывают секрецию ADM клетками сосудов [21, 22]. Нами в обеих группах выявлены статистически значимые связи уровня MR-proADM с индексом EA/ELV и показателем EA, что демонстрирует его причастие к нарушению ЛЖАВ.

Таким образом, в нашем исследовании в обеих группах индекс EA/ELV, отражающий эффективность взаимодействия между ЛЖ и артериальной системой, значимо коррелировал как с уровнем NT-proBNP, так и с уровнем MR-proADM. При этом в группе больных ПИМ-СФВЛЖ сила взаимосвязи индекса EA/ELV с MR-proADM была больше, чем с NT-proBNP. То есть можно предположить, что в данной группе эффективность ЛЖАВ обеспечивается в большей степени сосудистым компонентом. В группе с ИКМП, напротив, сила взаимосвязи индекса EA/ELV с уровнем NT-proBNP была больше, чем с уровнем MR-proADM, что позволяет говорить о том, что в формировании нарушения ЛЖАВ при ИКМП большее значение имеет снижение сократимости ЛЖ (снижение его ригидности). В то же время выявленная взаимосвязь средней силы между индексом EA/ELV и уровнем MR-proADM в группе ИКМП указывает на роль сосудистого (гемодинамического) компонента в формировании ЛЖАВ, как фактора, балансирующего низкий сердечный выброс снижением сосудистого тонуса, поскольку MR-proADM, как описано выше, обладает вазодилатирующим действием [21].

Заключение

У пациентов с различными хроническими формами ИБС выявлены изменения параметров ЛЖАВ, которые можно описать следующим образом. Пациенты с ИКМП характеризуются снижением ELV на фоне незначительно измененного EA, что приводит к увеличению индекса EA/ELV и отражает снижение функциональных способностей и эффективности работы сердца. А пациенты

с ПИМ-СФВЛЖ характеризуются сопряженным ростом эластансов, что удерживает ЛЖАВ в оптимальном диапазоне и обеспечивает эффективную сердечную работу. Выявленные в исследовании отчетливые различия в показателях индекса EA/ELV и входящих в него эластансов в исследуемых группах позволяют использовать данный показатель в качестве функционального маркера ремоделирования сердечно-сосудистой системы.

Исследование уровней NT-proBNP и MR-proADM продемонстрировало их повышение в обеих группах,

а корреляционный анализ с параметрами ЛЖАВ позволил выявить статистически значимые связи, что говорит о наличии между ними патогенетической ассоциации. Это позволяет использовать определение их уровней в качестве перспективных биомаркеров нарушения сопряженности между работой сердца и сосудистой системой. Для подтверждения и уточнения полученных нами данных необходимы проспективные исследования.

Конфликт интересов не заявляется.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ministry of Health of Russian Federation. Statistical compilations of the incidence in RF. 2014-2017. [Russian: Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Статистические сборники заболеваемости по РФ. 2014-2017. Доступно на: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskie-materialy>]
2. Oganov R.G., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M. Economic burden of cardiovascular disease in the Russian Federation. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2011;10(4):4-9. [Russian: Оганов Р.Г., Концевая А.В., Калинина А.М. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(4):4-9]
3. Kontsevaya A.V., Drapkina O.M., Balanova Yu.A., Imaeva A.E., Suvorova E.I., Khudyakov M.V. Economic Burden of Cardiovascular Diseases in the Russian Federation in 2016. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14 (2):156-66. [Russian: Концевая А.В., Драпкина О.М., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Суворова Е.И., Худяков М.В. Экономический ущерб сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(2):156-66]. DOI: 10.20996/1819-6446-201814-2-156-166
4. Bhatt AS, Ambrosy AP, Velazquez EJ. Adverse Remodeling and Reverse Remodeling After Myocardial Infarction. Current Cardiology Reports. 2017;19(8):71. DOI: 10.1007/s11886-017-0876-4
5. Ahmad MI. Biomarkers in Acute Myocardial Infarction. Journal of Clinical & Experimental Cardiology. 2012;3(11):222. DOI: 10.4172/2155-9880.1000222
6. Kariz S, Petrovic D. Genetic Markers of Myocardial Infarction. Journal of Clinical & Experimental Cardiology. 2012;1(S2):007. DOI: 10.4172/2155-9880.S2-007
7. Romashova A.A. Change of Major Vessels Elastic Properties in Acute Myocardial Infarction. Journal of New Medical Technologies. 2013;20(1):72-3. [Russian: Ромашова А. А. Изменение упруго-эластических свойств магистральных сосудов при остром инфаркте миокарда. Вестник новых медицинских технологий. 2013;20(1):72-3]
8. Volkova I.I. Remodeling of the heart and blood vessels in ischemic heart disease. Circulation Pathology and Cardiac Surgery. 2010;4:96-8. [Russian: Волкова И.И. Ремоделирование сердца и сосудов при ишемической болезни сердца. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2010;4:96-8]
9. Mikhaylov G.V., Orlova Ya.A., Ageev F.T. Cardiovascular coupling: clinical value, assessment methods and features of drug treatment. Russian Heart Failure Journal. 2012;13(2):111-7. [Russian: Михайлов Г. В., Орлова Я. А., Агеев Ф. Т. Сердечно-сосудистое сопряжение: клиническое значение, методы оценки и возможности медикаментозной коррекции. Журнал Сердечная Недостаточность. 2012;13(2):111-7]
10. Dikur O.N., Poltavskaja M.G., Giverts I.Yu., Doletskiy A.A., Pesheva O.V., Syrkin A.L. Ventricular-arterial coupling in case of chronic heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction. Cardiology and cardiovascular surgery. 2014;7(4):59-68. [Russian: Дикур О.Н., Полтавская М.Г., Гивертц И.Ю., Долецкий А.А., Пешева О.В., Сыркин А.А. Желудочково-артериальное сопряжение при хронической сердечной недостаточности с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2014;7(4):59-68]
11. Ovchinnikov A. G., Vitsenya M. V., Kulev B. D., Ageev F. T. Cardiovascular coupling in heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction. Russian Heart Failure Journal. 2014;15 (3):189-201. [Russian: Овчинников А. Г., Виценя М. В., Кулев Б. Д., Агеев Ф. Т. Сердечно-сосудистое сопряжение у больных с сердечной недостаточностью и сохранной фракцией выброса левого желудочка. Журнал Сердечная Недостаточность. 2014;15(3):189-201]
12. Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu. V., Bogomaz A. V. New methods of assessment of subclinical changes in the cardiovascular system in arterial hypertension. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;12 (3):317-24. [Russian: Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Богомаз А. В. Новые методы оценки субклинических изменений сердечно-сосудистой системы при артериальной гипертензии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(3):317-24]. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-3-317-324
13. Ky B, French B, May Khan A, Plappert T, Wang A, Chirinos JA et al. Ventricular-Arterial Coupling, Remodeling, and Prognosis in Chronic Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology. 2013;62(13):1165-72. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.03.085
14. Chirinos JA. Ventricular-arterial coupling: Invasive and non-invasive assessment. Artery Research. 2013;7(1):2-14. DOI: 10.1016/j.artres.2012.12.002
15. Kobalava Zh. D., Kotovskaya Yu. V., Villevalde S. V., Akhmetov R. E., Goncharov I. S., Amirbegishvili I. N. Ventricular-vascular interaction: the role of hypertension and the impact in systolic heart failure and in heart failure with preserved ejection fraction. Arterial Hypertension. 2013;19 (5):405-18. [Russian: Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Виллевальде С. В., Ахметов Р. Е., Гончаров И. С., Амирбегшвили И. М. Желудочково-артериальное взаимодействие: влияние артериальной гипертензии и роль в патогенезе сердечной недостаточности со сниженной и сохранной фракцией выброса. Артериальная гипертензия. 2013;19(5):405-18]. DOI: 10.18705/1607-419X-2013-19-5-405-418
16. Guarracino F, Baldassarri R, Pinsky MR. Ventriculo-arterial decoupling in acutely altered hemodynamic states. Critical Care. 2013;17(2):213-20. DOI: 10.1186/cc12522
17. Makhamat Y.K., Medvedev D.A., Efimova V.P., Safarova A.F., Kobalava Zh.D. Morphofunctional Features of the Left Ventricle and Arterial-Ventricular Coupling in Young People with Type 1 DM. Difficult patient. 2017;15 (4-5):12-7. [Russian: Махамат Й.К., Медведев Д.А., Ефимова В.П., Сафарова А.Ф., Кобалава Ж. Д. Морфофункциональные особенности левого желудочка и левожелудочково-артериальное взаимодействие

- у молодых людей с сахарным диабетом 1 типа. Трудный пациент. 2017;15(4-5):12-7]
18. Sunagawa K, Maughan WL, Burkhoff D, Sagawa K. Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1983;245(5):H773–80. DOI: 10.1152/ajpheart.1983.245.5.H773
 19. Ostrovsky O.V., Tkacheva V.V., Ostrovskaya V.O. Laboratory markers of myocardial damage in cardiological practice. *Polyclinic. Special Issue Laboratory*. 2013;2:31–6. [Russian: Островский О.В., Ткачева В.В., Островская В.О. Лабораторные маркеры повреждения миокарда в кардиологической практике. Поликлиника. Спецвыпуск Лаборатория. 2013;2:31-6. Доступно на: http://www.poliklin.ru/imagearticle/201302_LAB/31-36.pdf]
 20. Kozlov I. A., Kharlamova I. E. Natriuretic Peptides: Biochemistry, Physiology, Clinical Implication. *General Reanimatology*. 2009;5(1):89–97. [Russian: Козлов И.А., Харламова И.Е. Натрийуретические пептиды: биохимия, физиология и клиническое значение. Общая реаниматология. 2009;5(1):89-97]
 21. Yanagawa B, Nagaya N. Adrenomedullin: molecular mechanisms and its role in cardiac disease. *Amino Acids*. 2007;32(1):157–64. DOI: 10.1007/s00726-005-0279-5
 22. Nishikimi T, Kuwahara K, Nakagawa Y, Kangawa K, Nakao K. Adrenomedullin in cardiovascular disease: a useful biomarker, its pathological roles and therapeutic application. *Current Protein & Peptide Science*. 2013;14(4):256–67. PMID: 23745694
 23. Liskova Yu.V., Stolbova M.V., Stadnikov A.A. Neuroendocrine markers of chronic heart failure: implications for diagnosis and prognosis. *Modern problems of science and education*. 2015;5:319. [Russian: Лискова Ю.В., Столбова М.В., Стадников А.А. Нейроэндокринные маркеры хронической сердечной недостаточности: значение для диагностики и прогнозирования. Современные проблемы науки и образования. 2015;5:319]
 24. Карпов Ю.А., Kukharchuk V.V., Lyakishev A.A., Lupanov V.P., Panchenko E.P., Komarov A.L. et al. Diagnosis and treatment of chronic ischemic heart disease. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2015;10(3):3–33. [Russian: Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Лякишев А.А., Лупанов В.П., Панченко Е.П., Комаров А.Л. и др. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Кардиологический вестник. 2015;10(3):3–33]
 25. Mareev V. Yu., Fomin I. V., Ageev F. T., Arutiunov G. P., Begrambekova Yu. L., Belenkov Yu. N. et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). *Russian Heart Failure Journal*. 2017;18(1):3–40. [Russian: Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л., Беленков Ю.Н. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2017;18(1):3–40]. DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2346
 26. Kosarev M.M., Obrezan A.G., Strel'nikov A.A. Clinical, laboratory and instrumental diagnostic markers of CHF. *Russian Heart Failure Journal*. 2010;11(3):177–84. [Russian: Косарев М.М., Обрезан А.Г., Стрельников А.А. Клинические и лабораторно-инструментальные маркеры диагностики ХСН. Журнал Сердечная Недостаточность. 2010;11(3):177-84]
 27. Suga H. Cardiac mechanics and energetics--from Emax to PVA. *Frontiers of Medical and Biological Engineering: The International Journal of the Japan Society of Medical Electronics and Biological Engineering*. 1990;2(1):3–22. PMID: 2271404
 28. Chantler PD, Lakatta EG, Najjar SS. Arterial-ventricular coupling: mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise. *Journal of Applied Physiology*. 2008;105(4):1342–51. DOI: 10.1152/jappphysiol.90600.2008
 29. Myasoedova E.I., Polunina O.S., Sevostyanova I.V., Voronina L.P. Indicators of serum markers of myocardial fibrosis in ischemic cardiomyopathy. *Trans-Baikal medical Bulletin*. 2016;2:1–4. [Russian: Мясоедова Е.И., Полунина О.С., Севостьянова И.В., Воронина Л.П. Показатели сывороточных маркеров фиброза миокарда при ишемической кардиомиопатией. Забайкальский медицинский вестник. 2016;2:1-4]
 30. Kazyzayeva A.S., Koblov A.G., Sharlaeva E.A., Sokolova G.G., Vorobyeva E.N. Role of Risk Factors of Cardiovascular Diseases in Pathology Development. *Izvestiya of Altai State University Journal*. 2012;3–2(75):28–30. [Russian: Казызаева А.С., Коблов А.Г., Шарлаева Е.А., Соколова Г.Г., Воробьева Е.Н. Роль факторов сердечно-сосудистого риска в развитии патологии. Известия Алтайского государственного университета. 2012;3-2(75):28-30]
 31. Benevolenskiy D.S. Natriuretic peptide type B – “Viceroy” among cardiac markers. *Guide head CDL*. 2014;9:25–8. [Russian: Беневоленский Д.С. Натрийуретический пептид типа В – «вице-король» среди кардиомаркеров. Справочник заведующего КДЛ. 2014;9:25-8]
 32. Antonini-Canterin F, Carerj S, Di Bello V, Di Salvo G, La Carrubba S, Vriz O et al. Arterial stiffness and ventricular stiffness: a couple of diseases or a coupling disease? A review from the cardiologist's point of view. *European Journal of Echocardiography*. 2009;10(1):36–43. DOI: 10.1093/ejehocard/jen236
 33. Akhmetov RE, Villevalde SV, Safarova AF, Moiseev VS. Ventricular-arterial coupling is associated with NT-proBNP in stable patients with heart failure and reduced ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2013;1(15):323
 34. Teplyakov A. T., Pyshnikova E. Yu., Andriyanova A. V., Kalyuzhin V. V., Suslova T. E., Nikonova E. N. et al. Myocardial and Arterial Stiffness – Important Determinant of NT-ProBNP at Development of Heart Failure in Survivors of Myocardial Infarction. *Kardiologija*. 2016;56(4):42–8. [Russian: Тепляков А.Т., Пушникова Е.Ю., Андриянова А.В., Калюжин В.В., Суслова Т.Е., Никонова Е.Н. и др. Миокардиальная и артериальная жесткость – важная детерминанта экспрессии N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида при развитии сердечной недостаточности пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Кардиология. 2016;56(4):42-8]. DOI: 10.18565/cardio.2016.4.42-48

Статья поступила 03.09.18 (Received 03.09.18)

Газизьянова В. М., Булашова О. В., Хазова Е. В., Хасанов Н. Р., Ослопов В. Н.
ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ФЕНОТИПА И ПРОГНОЗА ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, прогноз

Ссылка для цитирования: Газизьянова В. М., Булашова О. В., Хазова Е. В., Хасанов Н. Р., Ослопов В. Н.

Особенности клинического фенотипа и прогноза хронической сердечной недостаточности в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Кардиология. 2019;59(6S):51–60

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Мультиморбидность является особенностью современного пациента с ХСН и значительно изменяет клиническое течение, прогноз синдрома, приводит к социально-экономическим потерям и вносит существенные коррективы в лечебную тактику. **Цель.** Изучение клинических особенностей и прогноза у пациентов с ХСН в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). **Материалы и методы.** В исследование включены 183 пациента со стабильной ХСН, в том числе 105 – с ХСН в сочетании с ХОБЛ. Клинический фенотип оценивался по принадлежности к функциональному классу и по степени тяжести ХОБЛ. Проводились тест 6-мин ходьбы (ТШХ), спирометрия, эхокардиоскопия, тестирование по шкале оценки клинического состояния, изучалось качество жизни. Конечными точками прогноза в течение года являлись: смертность от всех причин и сердечно-сосудистая смертность, инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, тромбоэмболия легочной артерии, а также частота госпитализаций в связи с острой декомпенсацией ХСН. **Результаты.** Клинический фенотип ХСН в сочетании с ХОБЛ характеризовался высокой частотой курения, низкими качеством жизни и толерантностью к физической нагрузке. Респираторная дисфункция при ХСН в сочетании с ХОБЛ характеризовалась смешанными нарушениями (68,4%), при ХСН без заболевания легких – рестриктивными (25,6%). Сердечно-сосудистая смертность при коморбидной патологии составила 4,0%, при ХСН без ХОБЛ – 4,6%; ИМ отмечался в 1,7 раза чаще при заболевании легких, чем у пациентов только с ХСН (16,8 и 10,8%); инсульт прослеживался исключительно при коморбидной патологии (8,9%). Комбинированная конечная точка (все сердечно-сосудистые события) при ХСН в сочетании с ХОБЛ достигалась в 2,3 раза чаще в сравнении с пациентами только с ХСН (29,7 и 15,4%). Госпитализация по причине острой декомпенсации ХСН встречалась в 2 раза чаще при ХСН в сочетании с ХОБЛ, чем без таковой (32,7 и 15,4%) с тенденцией к увеличению по мере снижения фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). **Заключение.** Результаты исследования демонстрируют, что ХОБЛ вносит вклад в формирование клинического фенотипа ХСН с позиции взаимовлияния характеристик сердечно-сосудистой и респираторной систем, а также отягощает прогноз, что требует интегрального подхода к дифференциальной диагностике и индивидуализации фармакотерапии.

Gazizyanova V. M., Bulashova O. V., Hazova E. V., Hasanov N. R., Oslopov V. N.
Kazan State Medical University, Butlerova 49, Kazan 420012

CLINICAL FEATURES AND PROGNOSIS IN HEART FAILURE PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES

Keywords: chronic heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, prognosis

For citation: Gazizyanova V. M., Bulashova O. V., Hazova E. V., Hasanov N. R., Oslopov V. N.

Clinical features and prognosis in heart failure patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Kardiologiya*. 2019;59(6S):51–60

SUMMARY

Background. Multimorbidity is a specific characteristic of the modern patient with chronic heart failure (CHF) which significantly changes clinical course, prognosis of the syndrome, leads to socio-economic losses and makes significant adjustments to treatment tactics. The goal is to study the clinical features and prognosis of patients with CHF in combination with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Materials and methods.** We studied 183 HF patients, including with stable CHF, including 105 with CHF combined with COPD. The clinical phenotype was assessed by its belonging to the functional class and the severity of COPD. A 6-minute walk test (6-MWT), spirometry, echocardiography, testing on a scale assessing the clinical condition, quality of life were studied. The end points during the year were: all-cause mortality and cardiovascular mortality, myocardial infarction, stroke, pulmonary embolism, and hospitalization rates due to acute decompensation of CHF. **Results.** The clinical phenotype of CHF combined with COPD was characterized by a high frequency of smoking, low quality of life and exercise tolerance. Respiratory dysfunction in CHF in combination with COPD was characterized by mixed disorders (68.4%), in CHF without lung disease, restrictive (25.6%). Cardiovascular mortality in comorbid pathology was 4.0%, in CHF without COPD – 4.6%; myocardial infarction was observed 1.7 times more

often with lung disease than in patients with CHF only (16.8% and 10.8%); stroke was observed exclusively in comorbid pathology (8.9%). The combined endpoint (all cardiovascular events) with CHF in combination with COPD was achieved 2.3 times more often in comparison with patients with COPD only (29.7% and 15.4%). Hospitalization due to acute decompensation of CHF occurred 2 times more often with CHF in combination with COPD than without it (32.7% and 15.4%) with a tendency to increase as the left ventricular ejection fraction decreased. *Conclusion.* The results of the study demonstrate that COPD contributes to the formation of the clinical phenotype of CHF from the standpoint of the mutual influence of the characteristics of the cardiovascular and respiratory systems, and also aggravates the prognosis that requires an integrated approach to the differential diagnosis and individualization of pharmacotherapy.

Information about the corresponding author: Gazizyanova V. M. e-mail: sunny.gazizyanova@list.ru

В условиях увеличения продолжительности жизни экспоненциально возрастает количество заболеваний у одного пациента, что предопределяет высокие экономические затраты, а также обуславливает сложность выбора стратегии ведения данной категории больных и лечебного алгоритма [1]. Проблема диагностики, лечения пациентов с несколькими заболеваниями встала настолько остро, что в 2017 году были выпущены первые отечественные клинические рекомендации по коморбидной патологии, в которых указываются трудности диагностической тактики и фармакотерапии данной когорты [2].

Одним из часто встречающихся в повседневной клинической практике сочетаний признается ХСН в ассоциации с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), что нашло отражение в рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) по диагностике и лечению острой и ХСН как 2012, так и 2016 гг. и еще раз подчеркивает необходимость дальнейшего изучения. В мета-анализе 68 исследований амбулаторных пациентов с ХСН С.А. Rushton с соавт. (2015) показана высокая частота ХОБЛ, что, по-видимому, могло повлиять на частоту госпитализаций и смертельных исходов [3]. В исследовании GISSI-HF (2017) встречаемость ХОБЛ при ХСН составила 22% и ассоциировалась с высокой частотой госпитализации [4]. Мета-анализ 29 публикаций Кокрановской базы выявил, что в когорте пациентов с ХОБЛ в сравнении с пациентами без бронхиальной обструкции риск сердечно-сосудистой патологии в 2,46 раза выше [5].

Заболевания респираторной системы патогенетически тесно связаны с сердечно-сосудистой патологией и могут предрасполагать к возникновению неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. По данным российских и зарубежных авторов, лидирующими причинами смертности пациентов с ХОБЛ легкой и средней тяжести являются такие ССЗ, как ИБС и АГ [6]. Определены следующие предикторы плохой выживаемости пациентов с ХОБЛ: степень бронхиальной обструкции, повышенный ИМТ, низкая переносимость физической нагрузки по данным теста 6-мин ходьбы (ТШХ) и легочная гипертензия [7]. Многими авторами продемонстрирована связь ХОБЛ с наступлением неблагоприятных событий, включая ИМ, тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), фибрилляцию предсердий [8]. В исследовании VALIANT выявлено уве-

личение общей смертности до 30% при ХСН в сочетании с ХОБЛ по сравнению с пациентами без коморбидной патологии [9]. N. O'Kelly с соавт. (2012) показали, что при ХСН в сочетании с ХОБЛ риск сердечно-сосудистых событий выше на 23% в сравнении с пациентами без ХОБЛ [10].

Влияние коморбидной бронхолегочной патологии на клиническую картину ХСН многообразно и индивидуально. ХСН сопровождается респираторной дисфункцией, обусловленной в том числе легочной гипертензией и дилатацией левого предсердия – факторами, предрасполагающими к снижению легочного объема по обструктивному и/или рестриктивному типам. L.L. Plesner с соавт. (2017) показали, что при СН независимо от вида респираторных изменений наблюдается увеличение смертности от всех причин [11]. Однако несмотря на существующие базовые критерии диагностики ХОБЛ, обозначенные в современных рекомендациях (GOLD, 2017), только у 17% госпитализированных и 31% амбулаторных пациентов с ХСН в сочетании с ХОБЛ проводится спирометрия [12]. В то же время подтверждено, что уменьшение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) является у таких больных предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [13]. Наблюдается обратная связь частоты наступления фатальных кардиальных событий и величины ОФВ₁ – значимого количественного критерия бронхиальной обструкции. Подчеркивается, что в случае уменьшения ОФВ₁ на 10% общая смертность возрастает на 14%, сердечно-сосудистая – на 28% [14].

Очевидно, что пациенты с сочетанием ХСН и ХОБЛ нуждаются в персонализированном подходе, который бы учитывал клинические характеристики обоих заболеваний, а также предполагал стратегию диагностики и лечения.

Цель исследования – изучить клинические особенности и годовой прогноз у пациентов с ХСН в коморбидности с ХОБЛ.

Материалы и методы

В соответствии с критериями включения/невключения была создана выборочная когорта из 183 пациентов с ХСН, в том числе 105 из них с ХСН в сочетании с ХОБЛ. Критерии включения: стабильная ХСН (отсутствие симптомов/признаков в течение 1 месяца), диагностированная в соответствии с Национальными рекомендациями общества специа-

листов по СН по диагностике и лечению ХСН (2013), ХОБЛ стабильного течения по GOLD (2014), возраст старше 18 лет, добровольное согласие пациента на участие в исследовании. К критериям невключения относились: бронхиальная астма и другие заболевания, ассоциированные с плохо обратимой бронхиальной обструкцией; фибрилляция предсердий или нарушения проводимости, ИМ или инсульт (в течение последних 3 месяцев), заболевания с ожидаемой продолжительностью жизни менее 1 года, анемия, гемодинамически значимые пороки сердца, выраженные когнитивные нарушения, психические расстройства.

Изучение распределения пациентов по полу, возрасту и основным признакам не показало различий. Среди пациентов только с СН в структуре причин ХСН преобладала ИБС, в том числе в сочетании с АГ, которая отмечалась у 72 (92,3%) пациентов. При ХСН в сочетании с ХОБЛ в 101 (96,1%) случаев также наблюдалась ИБС, в том числе в сочетании с АГ у 88 (83,8%) пациентов. У 6 (7,7%) больных при СН и у 4 (3,9%) при ХСН в сочетании с ХОБЛ прослеживалась только АГ. На момент включения в исследование пациенты с ХСН и ХОБЛ в 61,9% случаев получали иАПФ, в 27,6% – диуретики, в 15,2% – блокаторы рецепторов АП и в 18,1% – β -АБ. Пациенты без коморбидной патологии чаще получали β -АБ и иАПФ – 61,5%, реже блокаторы рецепторов АП – 20,5% и диуретики – 30,8%.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом при ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и проводилось в соответствии с Хельсинской декларацией.

Оценка ФК ХСН осуществлялась по данным Шкалы оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации Ю.Н. Беленкова и В.Ю. Мареева (2000) и ГПШХ [15]. Для верификации ХСН анализировали данные рентгенографии сердца и легких, ЭКГ, параметры крови и мочи для определения степени нарушения жизненно важных функций. Для изучения морфофункциональных параметров сердца проводилась эхокардиоскопия по стандартной методике. Качество жизни пациента изучалось при помощи Миннесотского опросника «Жизнь пациента с СН» (T. Rector, J. Cohn, 1987). У больных с ХОБЛ одышку оценивали по шкале modified British Medical Research Council questionnaire (mMRC), влияние ХОБЛ на здоровье – по Chronic obstructive pulmonary disease Assessment Test (CAT) и по тесту оценки клинических симптомов ХОБЛ – Chronic obstructive pulmonary disease Control Questionnaire (CCQ). На основании полученных данных определяли степень тяжести ХОБЛ и риск обострений.

У всех пациентов исследовалась респираторная функция посредством спирометрии, при обструктивном типе вентиляционных нарушений проводился тест на обратимость бронхиальной обструкции с бронхолитиком (ингаляция

400 мкг салбутамола). За дольные значения принимались параметры, приведенные в федеральных клинических рекомендациях по использованию спирометрии. Рестриктивные нарушения диагностировали при снижении форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) <80% и ОФВ₁ <80%; обструктивные – при ОФВ₁ <80%, ОФВ₁/ФЖЕЛ <70%; смешанные – при снижении ФЖЕЛ <80%, ОФВ₁ <80% и соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ <70% [16].

Оценивали прогноз по следующим кардиоваскулярным событиям через 12 месяцев: смертность от всех причин, сердечно-сосудистая смертность, нефатальные ИМ и инсульт, ТЭЛА, госпитализация по поводу декомпенсации ХСН. В ходе исследования была изучена комбинированная конечная точка, включавшая сердечно-сосудистую смертность, нефатальные ИМ и инсульт, ТЭЛА.

Статистический анализ результатов проводили с применением Statistica 10.0. С целью проверки выборочной совокупности на нормальность распределения использовался критерий Шапиро–Уилка. В обработке результатов применяли описательную статистику: среднее значение \pm среднее квадратическое отклонение ($M \pm \sigma$) при нормальном распределении; медиана (Me), 25% и 75% квартиль при распределении, отличном от нормального. Для оценки значимости различий при изучении количественных признаков в случае нормального распределения применяли двухсторонний критерий Стьюдента. Качественные показатели представлены в абсолютных числах с указанием процентов, а сравнение проводилось с применением критерия χ^2 Пирсона, в том числе с поправкой Йейтса (при количестве наблюдений менее 10), точного критерия Фишера (при числе наблюдений менее 5). Анализ взаимосвязи показателей проводился с помощью критерия Спирмена. Сравнение частоты достижения кардиоваскулярных событий в изучаемых группах проводилось с использованием параметра отношения шансов (ОШ), рассчитываемого с помощью онлайн-калькулятора на сайте www.medstatistic.ru. Были рассчитаны границы 95%-го доверительного интервала (95% ДИ).

Результаты

В ходе настоящего исследования были получены интегральные клинические характеристики различных вариантов ХСН при наличии сопутствующей ХОБЛ и в ее отсутствие (табл. 1).

Различий по распределению пациентов по ФК ХСН не выявлено. Группа пациентов с ХСН в сочетании с ХОБЛ характеризовалась преобладанием мужчин, высокой распространенностью и интенсивностью курения, худшим качеством жизни, низкой толерантностью к физической нагрузке. Длительность хронического заболевания легких не превышала 10 лет и была представлена средней (47,6%) и тяжелой степенью тяжести (52,4%). По мере снижения ФВ ЛЖ нарастали не только градация ФК ХСН ($r = -0,415$, $p < 0,05$) и ШОКС

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп

Показатель	Исследуемые группы		P
	ХСН (n=78)	ХСН+ХОБЛ (n=105)	
Мужской пол, абс. (%)	47 (60,3)	74 (70,5)	0,342
Женский пол, абс. (%)	31 (39,7)	31 (29,5)	0,148
Возраст, лет, M±σ	65,10±10,67	67,72±8,84	0,147
Возраст >70 лет, абс. (%)	24 (30,8)	43 (41,0)	0,157
I-II ФК ХСН, абс. (%)	33 (42,3)	40 (38,1)	0,465
III-IV ФК ХСН, абс. (%)	45 (57,7)	65 (61,9)	0,565
ШОКС, баллы, Me [25%;75%]	5,0 [4,0; 8,0]	6,0 [4,0; 7,0]	0,961
ТШХ, метры, Me [25%;75%]	277,0 [170,0; 355,0]	250,0 [156,5; 303,0]	0,047
ФВ ЛЖ, %, Me [25%;75%]	54,5 [41,0; 59,0]	56,0 [50,0; 59,0]	0,230
Длительность ХСН, лет, Me [25%;75%]	7,0 [5,0; 10,0]	7,0 [5,0; 10,0]	0,534
Длительность ХОБЛ, лет, Me [25%;75%]	–	5,0 [5,0; 10,0]	–
Курение, абс. (%)	4 (5,1)	44 (41,9)	<0,0001
Индекс курящего человека, пачка/лет, M±σ	8,00±2,58	20,21±2,95	<0,0001
Качество жизни, баллы, Me [25%;75%]	39,0 [25,0; 46,0]	44,0 [32,0; 62,0]	0,007
Наследственность по ССЗ, абс. (%)	20 (25,6)	41 (39,0)	0,057
ИМТ, кг/м ² , M±σ	28,73±4,96	28,46±6,04	0,757
ЧСС, уд./мин., M±σ	69,84±11,03	75,54±11,20	0,001
mMRC, баллы, M±σ	–	2,49±0,82	–
CAT, баллы, M±σ	–	2,91±1,14	–
CCQ, баллы, M±σ	–	22,31±7,04	–

p – достоверность различий параметров с ХСН с и без ХОБЛ, ШОКС – шкала оценки клинического состояния; ТШХ – тест 6-минутной ходьбы; mMRC – modified British Medical Research Council questionnaire (шкала оценки одышки); CAT – Chronic obstructive pulmonary disease Assessment Test (оценка влияния ХОБЛ на здоровье); CCQ – Chronic obstructive pulmonary disease Control Questionnaire (оценка симптомов ХОБЛ).

($r = -0,423$, $p < 0,05$), но и выраженность одышки по mMRC ($r = -0,25$, $p < 0,05$).

Были изучены данные эхокардиоскопического исследования у пациентов с ХСН и при ХСН в сочетании с ХОБЛ (табл. 2).

В обеих группах отмечалось увеличение размера левого предсердия выше референсного, изменения были выражены в большей степени у пациентов с ХСН без заболевания легких при сопоставлении с таковыми в сочетании с ХОБЛ. В ходе анализа выявлены межгрупповые различия конечного систолического размера (КСР) ЛЖ – при ХСН в отсутствие заболевания легких величина была выше. Конечный диастолический размер (КДР) оставался в пределах нормы в обеих группах при отсутствии межгрупповых различий. У пациентов обеих групп систолическое давление в легочной артерии превышало должные значения и соответствовало умеренной легочной гипертензии, однако различий между группами не обнаружено. Установлена отрицательная корреляция ФВ ЛЖ и систолического давления в легочной артерии ($r = -0,481$, $p < 0,05$). У пациентов обеих групп значения массы миокарда ЛЖ (ММАЛЖ) и индекса массы миокарда ЛЖ (ИММАЛЖ) выше референсных значений. Однако значимые межгрупповые различия выявлены только у мужчин: при ХСН без ХОБЛ выше, чем при коморбидности с ХОБЛ. При сравнении спирометрических параметров у пациентов с ФВ ЛЖ >45% и ФВ

ЛЖ <45% достоверных различий в группе ХСН в сочетании с ХОБЛ не получено ($p > 0,05$).

На следующем этапе проведен сравнительный анализ респираторной функции у пациентов с ХСН (табл. 3).

При анализе параметров спирограммы у пациентов с ХСН в сочетании с ХОБЛ были выявлены изменения вентиляционной функции легких, в то время как показатели группы сравнения (только ХСН) не выходили за пределы должных величин. Отмечено, что ОФВ₁ в 1,8 раза выше с ХСН без ХОБЛ. Пациенты с ХСН в сочетании с ХОБЛ отличались снижением ЖЕЛ и ФЖЕЛ, а также ОФВ₁, соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ и максимальной объемной скорости на выдохе (МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅). По нашим данным, показатель ОФВ₁ был снижен у больных с III-IV ФК ХСН и составил 46,72±14,48%, что косвенно характеризует усугубление бронхиальной проходимости по средним и мелким бронхам при нарастании ФК. Это подтверждается наличием обратной взаимосвязи ФК ХСН с ОФВ₁ ($r = -0,279$, $p = 0,004$), ЖЕЛ ($r = -0,394$, $p < 0,0001$) и прямой связи с уровнем одышки по шкале mMRC ($r = 0,346$, $p < 0,0001$).

По результатам спирометрии определялся следующий спектр изменений вентиляционной функции легких (рис. 1).

Нормальная функция внешнего дыхания была выявлена у 59,1% пациентов с ХСН без заболевания легких. У 40,9% пациентов только с ХСН вентиляционные нару-

форсига
(дапаглифлозин) таблетки 125 мг

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

ДЕЙСТВУЙ! НЕ ЖДИ!

**ГЛЮКОЗА УХОДИТ,
РЕЗУЛЬТАТ ПРИХОДИТ**



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

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

AstraZeneca 

Таблица 2. Эхокардиоскопические параметры пациентов с ХСН

Показатель	Референсные значения	ХСН (n=78)	ХСН+ХОБЛ (n=105)	p
ЛП, см, М±σ	2,30–3,70	3,90±0,54	3,77±0,53	0,116
КСР, см, М±σ	2,30–3,60	3,92±1,08	3,56±0,67	0,006
КДР, см, М±σ	3,70–5,60	5,11±0,90	4,89±0,64	0,055
ФВ ЛЖ, %, Ме [25%;75%]	50–70	54,5 [41,0;59,0]	56,0 [50,0;59,0]	0,230
ПЖ, см, М±σ	2,50–3,00	2,65±0,34	2,77±0,63	0,112
СДАА, мм рт. ст., Ме [25%;75%]	23–26	26,0 [25,0;35,0]	30,0 [25,0;40,0]	0,227
ТМЖП, см, М±σ	0,60–1,10	1,18±0,23	1,12±0,20	0,082
ТЗСЛЖ, см, М±σ	0,60–1,10	1,11±0,18	1,06±0,17	0,535
ММАЛЖ, муж., (г), М±σ	88–224	334,39±126,74	252,04±81,51	<0,0001
ММАЛЖ, жен., (г), М±σ	67–162	242,21±63,42	220,54±69,88	0,209
ИММАЛЖ, муж. (г/м ²)	<115	160,55±56,25	131,01±38,69	0,0008
ИММАЛЖ, жен. (г/м ²)	<95	130,33±39,36	128,91±39,72	0,889

p – достоверность различий при сравнении параметров пациентов с ХСН с и без ХОБЛ;
 ЛП – левое предсердие; КСР – конечный систолический размер; КДР – конечный диастолический размер;
 СД в ЛА – систолическое давление в легочной артерии; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки;
 ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ; ИММАЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; ММАЛЖ – масса миокарда ЛЖ.

шения распределились следующим образом: рестриктивные – 62,5%, обструктивные – 12,5%, смешанные – 25,0%. Преобладающим типом дыхательных нарушений при коморбидной патологии являлся смешанный (68,6%).

Оказывала влияние на формирование клинического фенотипа и степень тяжести ХОБЛ: пациенты с ХСН в сочетании с ХОБЛ средней тяжести отличались от таковых с тяжелой ХОБЛ преобладанием мужчин (p=0,009), меньшей выраженностью одышки по mMRC (p=0,005) и влиянием ХОБЛ на здоровье по тесту САТ (p=0,035). Корреляционный анализ показал взаимосвязь качества жизни по Миннесотскому опроснику и САТ (r=0,25, p<0,05); ТПХ и одышки по mMRC (r= -0,39, p<0,05), САТ и ССQ (r= -0,25, p<0,05), степени тяжести ХОБЛ и ФК ХСН (r=0,25, p<0,05) и одышки по mMRC (r=0,33, p<0,05).

Прогноз пациентов с ХСН в сочетании с ХОБЛ

С целью изучения прогноза через год наблюдения произведен анализ исходов по данным телефонного опроса с поло-

жительным откликом у 96,2% пациентов с ХСН в сочетании с ХОБЛ, 83,3% – с ХСН (табл. 4).

Группы пациентов с ХСН и ХСН в сочетании с ХОБЛ не отличались по частоте смертности от всех причин, в том числе кардиоваскулярной. Инсульт прослеживался исключительно при ХСН в сочетании с ХОБЛ (8,9%). В ходе исследования оценивалась комбинированная конечная точка, включавшая сердечно-сосудистую смертность, нефатальные ИМ и инсульт, ТЭЛА. Риск комбинированной конечной точки у пациентов с ХСН и ХОБЛ был в 2,3 раза выше. При тяжелом течении ХОБЛ она достигалась у 40,8%, при средней тяжести – у 17% пациентов. Госпитализация по причине острой декомпенсации ХСН встречалась в 2 раза чаще при ХСН в сочетании с ХОБЛ, чем при ХСН (32,7 и 15,4%) с тенденцией к увеличению по мере снижения ФВ ЛЖ. Исследование показало, что у пациентов с III–IV ФК ХСН в коморбидности с ХОБЛ повышен риск наступления сердечно-сосудистых событий при сопоставлении с I–II ФК (ОШ 3,282; 95% ДИ: 1,196–9,006; p<0,05), тогда

Таблица 3. Респираторная функция пациентов с ХСН

Показатель	Должные величины	ХСН (n=78)	ХСН+ХОБЛ (n=105)	p
ОФВ ₁ , % д.в., М±σ	>80%	91,2±15,2	50,0±15,9	0,0001
ФЖЕЛ, % д.в., М±σ	>80%	88,8±17,3	72,4±21,1	0,0001
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %, М±σ	>70%	103,3±11,6	68,9±11,7	<0,001
ЖЕЛ, % д.в., М±σ	>80%	83,8±16,2	64,7±17,1	<0,001
МОС ₂₅ , % д.в., Ме [25%;75%]	>60%	91,0 [57,0;115,0]	32,5 [21,0;51,0]	<0,001
МОС ₅₀ , % д.в., Ме [25%;75%]	>60%	88,0 [73,0;92,0]	27,0 [16,0;43,0]	<0,001
МОС ₇₅ , % д.в., Ме [25%;75%]	>60%	79,0 [74,0;89,0]	26,5 [19,0;41,0]	<0,001

p – достоверность различий при сравнении параметров при ХСН с и без ХОБЛ;
 ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких;
 ЖЕЛ – жизненная емкость легких; МОС₂₅ – максимальная объемная скорость 25% выдоха;
 МОС₅₀ – максимальная объемная скорость 50% выдоха; МОС₇₅ – максимальная объемная скорость 75% выдоха.

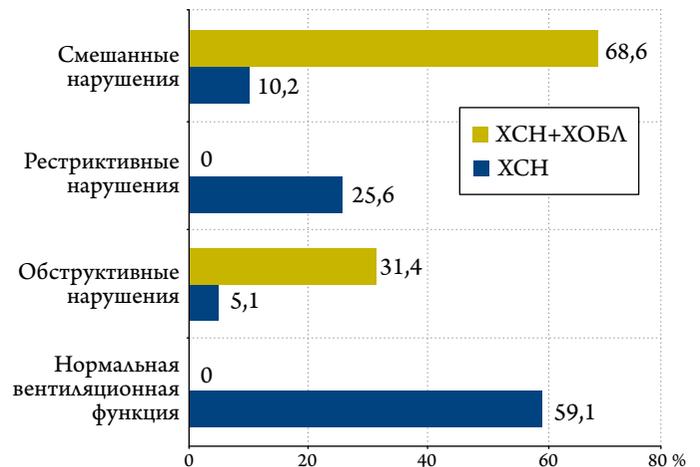
как у пациентов с ХСН без коморбидной патологии данной тенденции не наблюдалось. Комбинированной конечной точки пациенты с I–II ФК ХСН и ХОБЛ достигали в 4,5 раза чаще, чем с I–II ФК без сопутствующей патологии ($p > 0,05$). При III–IV ФК различия по частоте наступления событий отсутствовали. При анализе кардиоваскулярной смертности обнаружено, что при ХСН и ХОБЛ тяжелого течения смертность в 2 раза превышала таковую при ХОБЛ средней тяжести (5,6 и 2,1% соответственно, $p > 0,05$). Инсульт отмечался чаще при тяжелой ХОБЛ в сравнении с ХОБЛ средней тяжести (14,8 и 2,1% соответственно, $p < 0,05$). Все сердечно-сосудистые события (комбинированная точка) отмечены у 40,8% при тяжелой ХОБЛ, что выше в 2 раза, чем при ХОБЛ средней тяжести ($p < 0,05$). Острая декомпенсация ХСН превалировала при тяжелой ХОБЛ (42,6% больных) в отличие от ХОБЛ средней тяжести – 21,3% (ОШ 2,745; 95%ДИ: 1,136–6,635; $p < 0,05$).

Обсуждение

Особенности клинического течения, обусловленные многообразием вариантов сочетания симптомов/признаков ХСН в коморбидности с ХОБЛ, в настоящее время продолжают активно изучаться. На какие проявления следует обращать пристальное внимание в случаях коморбидности? Какова последовательность проведения диагностических мероприятий с учетом их чувствительности и специфичности для конкретного пациента? Ответы на вышеперечисленные вопросы могут быть получены с позиции интеграции информации о состоянии сердечно-сосудистой и респираторной систем.

На актуальность изучения сочетания ХСН и ХОБЛ указывают эпидемиологические исследования распространенности данного тандема, характеризующегося неблагоприятным течением и прогнозом. Так, в рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ХСН (2016) указывается на ХОБЛ, как на этиологическую причину ХСН, в 13% случаев. В исследовании EFFEST (2018) показано, что ХОБЛ существенно увели-

Рисунок 1. Структура вентиляционных нарушений у пациентов с ХСН в зависимости от наличия ХОБЛ



чивает риск повторной госпитализации в связи с острой декомпенсацией ХСН [17].

Современные работы направлены на верификацию неблагоприятного клинического фенотипа с целью стратификации риска кардиоваскулярных событий. В настоящем исследовании продемонстрированы отличия клинического фенотипа ХСН в сочетании с ХОБЛ в сопоставлении с таковым без ХОБЛ, к которым относились: высокая частота и интенсивность курения ($p < 0,0001$), худшее качество жизни по Миннесотскому опроснику ($p = 0,007$), низкая толерантность к физической нагрузке по ТШХ ($p = 0,047$). Данные различия подтверждали худшее клинико-функциональное состояние при коморбидной патологии (ХСН и ХОБЛ) в сравнении с пациентами без патологии легких. Н. А. Кароли с соавт. (2016) наблюдали снижение переносимости физической нагрузки у пациентов с ХСН в сочетании с ХОБЛ ($294,22 \pm 154,79$ м) в сравнении с пациентами с ХОБЛ ($439,76 \pm 127,16$ м, $p < 0,001$) [18].

Вопросы ремоделирования ЛЖ и изменений ЭхоКГ параметров при сочетании ХСН и ХОБЛ остаются недостаточно изученными. У большинства больных ХСН

Таблица 4. Структура неблагоприятных событий

Конечные точки	ХСН (n=65)		ХСН+ХОБЛ (n=101)		ОШ	95% ДИ
	абс.	(%)	абс.	(%)		
Смертность от всех причин, в т. ч.:	5	7,7	6	5,9	0,758	0,222–2,593
– сердечно-сосудистая смертность	3	4,6	4	4,0	0,852	0,184–3,938
– внезапная сердечная смерть	1	1,5	2	2,0	1,293	0,115–14,555
Инфаркт миокарда	7	10,8	17	16,8	1,677	0,654–4,300
В т. ч. с фатальным исходом	2	3,1	2	2,0	0,636	0,087–4,633
Инсульт нефатальный	–	–	9	8,9	–	–
Тромбоэмболия легочной артерии	2	3,1	2	2,0	0,636	0,087–4,633
Все сердечно-сосудистые события (комбинированная конечная точка)	10	15,4	30	29,7	2,324	1,047–5,160

** – различия группы ХСН и ХСН в сочетании с ХОБЛ ($p < 0,05$); ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

в сочетании с ХОБЛ, по полученным данным, определялась сохраненная ФВ ЛЖ в пределах 50,0–59,0%, что не противоречит результатам работы К. К. Iversen с соавт. (2008), которые при проведении статистического анализа с поправкой на возраст выявили большую распространенность ХОБЛ у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ по сравнению с таковыми со сниженной ФВ ЛЖ – 41 и 31%, $p=0,03$ [19]. R. J. Mentz с соавт. в систематическом обзоре показали, что ХОБЛ наиболее часто сопутствует ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ [20]. В то же время M. J. Valk с соавт. (2015) отметили равное соотношение ХСН со сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ у пациентов в коморбидности с ХОБЛ: 27,9% (95% ДИ: 19,4–36,4%) и 28,6% (95% ДИ: 20,0–37,2%) соответственно [21].

Результаты настоящего исследования показали, что гипертрофия ЛЖ, определяемая по ММЛЖ и ИММЛЖ, у мужчин при ХСН в сочетании с ХОБЛ менее выражена. Выявлена взаимосвязь ИММЛЖ с ФВ ЛЖ и ФК ХСН как у мужчин с ХСН в сочетании с ХОБЛ ($r=-0,349$, $r=0,250$, $p<0,01$), так и с ХСН без заболевания легких ($r=-0,537$, $r=0,270$, $p<0,01$). В исследовании отмечено уменьшение КСР при ХСН в сочетании с ХОБЛ ($p=0,006$). Конечный диастолический размер и размер ПЖ в исследуемых группах не различались. Было выявлено, что у мужчин ФВ ЛЖ при ХСН без ХОБЛ была в пределах умеренного снижения – 46%, в то время как при ХСН и ХОБЛ сохраненная – 54% ($p<0,05$). Следует отметить, что 35,2% мужчин с ХСН без ХОБЛ относились I–II ФК ХСН, а в группе ХСН в сочетании с ХОБЛ – 40,0% ($p>0,05$). Небольшое межгрупповое различие в градации ФК и величине ФВ ЛЖ (преобладание лиц с III–IV ФК ХСН и умеренно сниженная величина ФВ ЛЖ при ХСН в отсутствие ХОБЛ) могло привести к более выраженной гипертрофии ЛЖ.

H. Watz с соавт. (2010) исследовали взаимосвязь между параметрами респираторной дисфункции и размерами камер сердца у пациентов с ХОБЛ. Авторами указывается, что по мере прогрессирования ХОБЛ размер всех камер сердца уменьшался [22]. Сходные данные получены Н. А. Козиоловой с соавт. (2016) – при ХСН в сочетании с ХОБЛ более выражены нарушения релаксации ЛЖ и уменьшены размеры камер сердца, в частности, КСР составил $3,15\pm 0,84$ см в сравнении с пациентами без ХОБЛ ($3,52\pm 0,54$ см) [23].

Характер изменений респираторной функции при ХСН является дискуссионным вопросом и требует более детального изучения. В настоящей работе рассмотрена структура вентиляционных нарушений при ХСН, в том числе и в сочетании с ХОБЛ, и получены новые данные об их распространенности. Следует отметить, что если при ХСН без заболевания легких нормальная функция легких встречалась в 59,1% случаев, то при ХСН в сочетании с ХОБЛ нормальная респираторная функция не отме-

чена ни у одного пациента. Обструктивные нарушения респираторной функции прослеживались значительно чаще у пациентов с ХСН в сочетании с ХОБЛ – 31,4%, чем в случаях ее отсутствия – 5,1%, что частично объясняется преобладанием лиц III–IV ФК ХСН в данной группе (75,0%). В то же время M. Dalsgaard с соавт. (2017) показали, что распространенность обструктивных нарушений у стабильных пациентов с II–IV ФК ХСН ($n=593$) и ФВ ЛЖ $<45\%$ составляет 39%, что превышает показатели, полученные в настоящем исследовании [24]. Следует обратить внимание на то, что при ХСН в ассоциации с ХОБЛ не было пациентов с рестриктивным типом респираторной дисфункции, в то время как при ХСН их было 25,6%. Нарастание градации ФК ХСН согласно исследованию оказывало негативное влияние на течение ХОБЛ и респираторную функцию – III–IV ФК ХСН характеризовался преобладанием лиц с ХОБЛ тяжелого течения с частыми обострениями (группа D по GOLD 2014), большей длительностью ХОБЛ ($p<0,05$), выраженным снижением ОФВ₁ ($46,72\pm 14,48\%$), что косвенно характеризует усугубление бронхиальной проходимости по средним и мелким бронхам при нарастании ФК ХСН. Полученные результаты согласуются с данными А. И. Халецкой с соавт. (2017), которые при исследовании пациентов с ХСН в сочетании с ХОБЛ также отмечали снижение ФЖЕЛ преимущественно при ХСН без респираторного заболевания ($p=0,017$), а ОФВ₁ и индекса Тиффно – при ХСН в коморбидности с ХОБЛ ($p=0,0006$). Авторами была выявлена обратная корреляция ФК и ОФВ₁ у пациентов с ХСН без ХОБЛ [25]. А. В. Караськовым с соавт. (2014) подтверждалась ассоциация ФК ХСН и ОФВ₁, которые также нашли у пациентов с ХСН достоверное снижение ОФВ₁ при тяжелой ХСН [26]. В настоящем исследовании ФК ХСН оказывал влияние на параметры функции внешнего дыхания в группе ХСН в сочетании с ХОБЛ, что свидетельствует о влиянии ХОБЛ на клинический фенотип ХСН. Степень тяжести ХОБЛ определяла клиническое течение ХСН, что проявлялось снижением показателей ТШХ, качества жизни при ХОБЛ тяжелой степени тяжести по сравнению с пациентами с ХОБЛ средней тяжести ($p<0,05$).

Таким образом, оценку функции внешнего дыхания необходимо проводить всем пациентам с ХСН, независимо от наличия ХОБЛ, для идентификации типа вентиляционных нарушений. Своевременная верификация нарушений вентиляционной функции, в особенности у пациентов с ХСН в сочетании с ХОБЛ, позволит выделить группу высокого риска неблагоприятного течения ХСН и улучшить клиническое течение и прогноз.

Поиск факторов, способствующих учащению количества госпитализаций и кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ХСН, позволит корректировать тактику ведения и индивидуализировать терапию. Прогноз паци-

ентов с ХСН зависит как от наличия ФР, выраженности заболевания, так и от сопутствующей патологии. Известно, что увеличение количества случаев декомпенсации ХСН предрасполагает к неблагоприятному прогнозу по кардиоваскулярным событиям. В исследовании ЭПОХА-Д-ХСН (2016) изучены пациенты с декомпенсацией ХСН (n=750) и показано, что общая смертность в течение года составила 25,1%, тогда как госпитальная летальность находилась в пределах 6,8%. Авторами указывается на взаимосвязь риска смертельных исходов с числом повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН (ОШ 1,35; p=0,04) [27].

Изучение выживаемости пациентов путем анализа структуры сердечно-сосудистых событий, госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН выявило некоторые особенности. Все сердечно-сосудистые события, включая сердечно-сосудистую смертность, ИМ, инсульт, госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН, встречались чаще при коморбидной патологии. Госпитализация по поводу декомпенсации ХСН в группе ХСН в сочетании с ХОБЛ отмечалась в 32,7% случаев, что превышало вероятность госпитализации у пациентов только с ХСН (15,4%, p<0,05). Полученные результаты подтверждаются данными European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (2018), где показано, что у пациентов амбулаторного звена при ХСН в коморбидности с ХОБЛ при сопоставлении с таковыми с ХСН без ХОБЛ частота госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН выше в 1,37 раза (95% ДИ: 1,17–1,60) [28]. Однако российскими исследо-

вателями отмечено, что на фоне адекватно подобранной терапии ХСН в соответствии со стандартами при регулярном амбулаторном наблюдении заболевание легких не оказывает влияния на выживаемость пациентов с ХСН в течение 5 лет [29]. А. В. Прокопова с соавт. (2015) указывают на утрату влияния ХОБЛ как традиционного ФР на годовой прогноз пациентов со II–IV ФК ХСН и ФВ ЛЖ <35% в случаях стабильного течения ХСН [30]. В. Eriksson с соавт. (2018) провели анализ Шведского регистра пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ >40% (n=9654) и путем многофакторного анализа установили, что ХОБЛ является независимым ФР смертности от всех причин на протяжении 4 лет наблюдения у амбулаторных пациентов [31].

Выводы

1. Пациенты с ХСН в сочетании с ХОБЛ характеризуются высокой распространенностью курения и высоким индексом курильщика (p<0,0001), худшим качеством жизни (p=0,007), низкой толерантностью к физической нагрузке (p=0,047).
2. У пациентов со стабильной ХСН в сочетании с ХОБЛ отмечаются чаще смешанный и обструктивный тип респираторной дисфункции (68,6 и 31,4%).
3. При ХСН в сочетании с ХОБЛ наблюдается худший, чем без патологии легких, прогноз по кардиоваскулярным событиям (29,7 и 15,4%), по госпитализации в связи с острой декомпенсацией ХСН (32,7 и 15,4%).

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Correia L.L., Lebedev T.Yu., Efreмова O.A., Proshaev K.I., Litovchenko E.S. The problem of polymorbidity with a combination of chronic obstructive pulmonary disease and certain cardiovascular diseases. Scientific statements of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy. 2013;4 (147):12–7. [Russian: Коррейя Л.Л., Лебедев Т.Ю., Ефремова О.А., Прошаев К.И., Литовченко Е.С. Проблема полиморбидности при сочетании хронической обструктивной болезни легких и некоторых сердечно-сосудистых заболеваний. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2013;4(147):12–7]
2. Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkov V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Boldueva S.A. et al. Comorbidities in practice. Clinical guidelines. Cardiovascular therapy and prevention. 2017;16 (6):5–56. [Russian: Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Болдуева С.А. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(6):5–56]. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-6-5-56
3. Rushton CA, Satchithananda DK, Jones PW, Kadam UT. Non-cardiovascular comorbidity, severity and prognosis in non-selected heart failure populations: A systematic review and meta-analysis. International Journal of Cardiology. 2015;196:98–106. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.05.180
4. Canepa M, Temporelli PL, Rossi A, Rossi A, Gonzini L, Nicolosi GL et al. Prevalence and Prognostic Impact of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients with Chronic Heart Failure: Data from the GISSI-HF Trial. Cardiology. 2017;136(2):128–37. DOI: 10.1159/000448166
5. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Respiratory Medicine. 2015;3(8):631–9. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00241-6
6. Rutten FH, Cramer M-JM, Grobbee DE, Sachs APE, Kirkels JH, Lammers J-WJ et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. European Heart Journal. 2005;26(18):1887–94. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi291
7. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. The Lancet. 2007;370(9589):765–73. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61380-4
8. Rutten FH. β -Blockers May Reduce Mortality and Risk of Exacerbations in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Archives of Internal Medicine. 2010;170(10):880–7. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.112
9. Hawkins NM, Huang Z, Pieper KS, Solomon SD, Kober L, Velazquez EJ et al. Chronic obstructive pulmonary disease is an independent predictor of death but not atherosclerotic events in patients with myocardial infarction: analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). European Journal of Heart Failure. 2009;11(3):292–8. DOI: 10.1093/eurjhf/hfp001
10. O’Kelly N. Short-term outcomes in heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease in the community. World Journal of Cardiology. 2012;4(3):66–71. DOI: 10.4330/wjcv.v4.i3.66
11. Plesner LL, Dalsgaard M, Schou M, Køber L, Vestbo J, Kjoller E et al. The prognostic significance of lung function in stable heart failure outpatients. Clinical Cardiology. 2017;40(11):1145–51. DOI: 10.1002/clc.22802

12. Hawkins NM. Chronic obstructive pulmonary disease and heart failure in Europe-further evidence of the need for integrated care: Editorial comment. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(1):111-3. DOI: 10.1002/ehfj.986
13. Honda Y, Watanabe T, Otaki Y, Tamura H, Nishiyama S, Takahashi H et al. Impact of reduced forced expiratory volume on cardiac prognosis in patients with chronic heart failure. *Heart and Vessels*. 2018;33(9):1037-45. DOI: 10.1007/s00380-018-1153-1
14. Ardashev A.V., Shlyakhto E.V., Arutiunov G.P., Belenkov Yu. N. National guidelines for risk identification and prevention of sudden cardiac death. *Clinical Practice*. 2012;4(12):1-77. [Russian: Ардашев А.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. *Клиническая практика*. 2012;4(12):1-77]
15. Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutiunov G.P., Koroteev A.V., Revishvili A. Sh., Belenkov Yu.N. et al. National recommendations of VNOK and SSHF on the diagnostics and treatment of chronic heart failure (third review) Approved by OSSN Conference, December 15, 2009. *Russian Heart Failure Journal*. 2010;11(1):3-62. [Russian: Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Ревишвили А.Ш., Беленков Ю.Н. и др. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). (Утверждены конференцией ОССН 15 декабря 2009 года). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2010;11(1):3-62]
16. Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Chikina S.Yu., Chernyak A.V., Kalmaynova E.N. Federal clinical recommendations of the Russian respiratory society on the use of spirometry. *Pulmonology*. 2014;6:11-24. [Russian: Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю., Черняк А.В., Калманова Е.Н. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология*. 2014;6:11-24]
17. Braga JR, Tu JV, Austin PC, Sutradhar R, Ross HJ, Lee DS. Recurrent events analysis for examination of hospitalizations in heart failure: insights from the Enhanced Feedback for Effective Cardiac Treatment (EFFECT) trial. *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes*. 2018;4(1):18-26. DOI: 10.1093/ehjacc/qcx015
18. Karoli N.A., Borodkin A.V., Rebrov A.P. Different origins of chronic heart failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonology*. 2016;26(1):38-45. [Russian: Кароли Н.А., Бородкин А.В., Ребров А.П. Хроническая сердечная недостаточность различного генеза у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2016;26(1):38-45]. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-38-45
19. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, Kober L, Torp-Pedersen C, Hassager C et al. Chronic obstructive pulmonary disease in patients admitted with heart failure. *Journal of Internal Medicine*. 2008;264(4):361-9. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2008.01975.x
20. Mentz RJ, Kelly JP, von Lueder TG, Voors AA, Lam CSP, Cowie MR et al. Noncardiac Comorbidities in Heart Failure with Reduced Versus Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(21):2281-93. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.08.036
21. Valk M, Broekhuizen B, Mosterd A, Zuithoff NPA, Hoes A, Rutten F. COPD in patients with stable heart failure in the primary care setting. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2015;10:1219-24. DOI: 10.2147/COPD.S77085
22. Watz H, Waschki B, Meyer T, Kretschmar G, Kirsten A, Claussen M et al. Decreasing Cardiac Chamber Sizes and Associated Heart Dysfunction in COPD. *Chest*. 2010;138(1):32-8. DOI: 10.1378/chest.09-2810
23. Koziołova N.A., Masalkina O.V., Kozlova E.V. Regularities in development of chronic heart failure in patients with ischemic heart disease and chronic obstructive pulmonary disease associated with multiple comorbidity. *Russian Heart Failure Journal*. 2016;17(3):151-63. [Russian: Козиолова Н.А., Масапкина О.В., Козлова Е.В. Закономерности формирования хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца и хронической обструктивной болезнью легких на фоне множественной коморбидной патологии. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2016;17(3):151-63]. DOI: 10.18087/rhfj.2016.3.2222
24. Dalsgaard M, Plesner LL, Schou M, Kjoller E, Vestbo J, Iversen K. Prevalence of airflow obstruction in patients with stable systolic heart failure. *BMC Pulmonary Medicine*. 2017;17(1):6. DOI: 10.1186/s12890-016-0351-9
25. Khaletskaya A.I., Kuznetsov A.N., Shcherbinina E.V., Fomin I.V. Peculiarities of comorbid course of chronic obstructive pulmonary disease and chronic cardiac insufficiency and their influence on patients life quality. *Medical Almanac*. 2017;3(48):206-10. [Russian: Халецкая А.И., Кузнецов А.Н., Щербинина Е.В., Фомин И.В. Особенности коморбидного течения хронической обструктивной болезни легких и хронической сердечной недостаточности и их влияние на качество жизни пациентов. *Медицинский альманах*. 2017;3(48):206-10]
26. Karas'kov A. M., Kamenskaya O.V., Klinkova A.S., Cherniavsky A.M. Chronic heart failure and external respiratory function in patients with ischemic heart disease. *Russian Heart Failure Journal*. 2014;15(2):90-4. [Russian: Караськов А.М., Каменская О.В., Климова А.С., Чернявский А.М. Хроническая сердечная недостаточность и состояние функции внешнего дыхания у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2014;15(2):90-4]
27. Polyakov D.S., Fomin I.V., Valikulova F.Yu., Vaisberg A.R., Kraiem N., Badin Yu.V. et al. The EPOCH-CHF epidemiological program: decompensated chronic heart failure in real-life clinical practice (EPOCH-D-CHF). *Russian Heart Failure Journal*. 2016;17(5):299-305. [Russian: Поляков Д.С., Фомин И.В., Валикулова Ф.Ю., Вайсберг А.Р., Краием Н., Бадин Ю.В. и др. Эпидемиологическая программа ЭПОХА-ХСН: Декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА-Д-ХСН). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2016;17(5):299-305]. DOI: 10.18087/rhfj.2016.5.2239
28. Canepa M, Straburzynska-Migaj E, Drozd J, Fernandez-Vivancos C, Pinilla JMG, Nyolczas N et al. Characteristics, treatments and 1-year prognosis of hospitalized and ambulatory heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry: Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(1):100-10. DOI: 10.1002/ehfj.964
29. Sitnikova M.Yu., Lelyavina T.A., Fedotov P.A., Trukshina M.A., Dorofeykov V.V., Shlyakhto E.V. Risk stratification in ambulatory patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: evaluation of predictive value of standard prognostic markers for 5-years survival. *Arterial Hypertension*. 2009;15(2):132-7. [Russian: Ситникова М.Ю., Леявина Т.А., Федотов П.А., Трукшина М.А., Дорофейков В.В., Шляхто Е.В. Влияние прогностических маркеров, оцениваемых в рутинной клинической практике, на 5-летнюю выживаемость больных хронической сердечной недостаточностью и сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких. *Артериальная гипертензия*. 2009;15(2):132-7]
30. Prokорова L.V., Kashuba S.M., Galenko V.L., Fedotov P.A., Smirnov B.I., Sitnikova M.Yu. Role of simple clinico-laboratory parameters in one-year prediction of IEF HF course in the epoch of high-tech methods of health care: the available prognosis study. *Russian Heart Failure Journal*. 2015;16(3):137-44. [Russian: Проколова Л.В., Кашуба С.М., Галенко В.Л., Федотов П.А., Смирнов Б.И., Ситникова М.Ю. Роль простых клинико-лабораторных показателей в одногодичном прогнозировании течения СН-нФВ в эпоху высокотехнологичных методов помощи: исследование «Доступный прогноз». *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2015;16(3):137-44]
31. Eriksson B, Wändell P, Dahlström U, Näsman P, Lund LH, Edner M. Comorbidities, risk factors and outcomes in patients with heart failure and an ejection fraction of more than or equal to 40% in primary care- and hospital care-based outpatient clinics. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*. 2018;36(2):207-15. DOI: 10.1080/02813432.2018.1459654

Статья поступила 15.11.18 (Received 15.11.18)

Схиртладзе М. Р., Тимофеева А. А., Шутьпекова Ю. О., Нечаев В. М., Баранов С. А., Супряга И. В. ФГБОУ ВО «Первый МГМУ имени И. М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет), 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

ХРОНИЧЕСКАЯ ПРАВОЖЕЛУДОЧКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У БОЛЬНОГО ДИФфуЗНЫМ ТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ И АЛКОГОЛЬНЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ: ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Ключевые слова: изолированная правожелудочковая недостаточность, легочная гипертензия, гипертиреоз
 Ссылка для цитирования: Схиртладзе М. Р., Тимофеева А. А., Шутьпекова Ю. О., Нечаев В. М., Баранов С. А., Супряга И. В. Хроническая правожелудочковая недостаточность у больного диффузным токсическим зобом и алкогольным циррозом печени: описание случая. *Кардиология*. 2019;59(6S):61–64

РЕЗЮМЕ

Описан клинический случай больного с выраженным отечно-асцитическим синдромом. Изначально его причинами считались алкогольная кардиомиопатия (правожелудочковая недостаточность) с нарушениями ритма сердца и цирроз печени. Целенаправленное лечение имело низкий клинический эффект, что послужило основанием для пересмотра диагностической концепции. Последующее дообследование выявило диффузный токсический зоб с преимущественным поражением правого желудочка. Достижение эутиреоза привело к значительному улучшению состояния больного.

Shirtladze M. R., Timofeeva A. A., Shul'pekova Y. O., Nechaev V. M., Baranov S. A., Supryaga I. V. I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Trubetskaya 8, Bldg. 2, Moscow 119991

CHRONIC RIGHT VENTRICULAR FAILURE IN A PATIENT WITH DIFFUSE TOXIC GOITER AND ALCOHOLIC CIRRHOSIS OF THE LIVER: CASE DESCRIPTION

Keywords: isolated right ventricular failure, pulmonary hypertension, hyperthyroidism

For citation: Shirladze M. R., Timofeeva A. A., Shul'pekova Y. O., Nechaev V. M., Baranov S. A., Supryaga I. V. *Chronic right ventricular failure in a patient with diffuse toxic goiter and alcoholic cirrhosis of the liver: case description. Kardiologiia*. 2019;59(6S):61–64

SUMMARY

We present a case of a patient with pronounced edematous-ascitic syndrome. Initially, its causes were considered to be alcoholic cardiomyopathy (right ventricular failure) with heart rhythm disturbances and liver cirrhosis. Targeted treatment had a low clinical effect, which served as a basis for revising the diagnostic concept. Subsequent follow-up revealed a diffuse toxic goiter with the predominant right ventricular lesion. Achieving euthyroidism has led to a significant improvement in the patient's condition.

Information about the corresponding author: Nechaev V. M., e-mail: brunhild1958@mail.ru

Отечно-асцитический синдром – распространенное и достаточно хорошо изученное явление в клинической практике. Его дифференциальное распознавание обычно не вызывает особых затруднений. Современные врачебные руководства содержат подробный набор диагностических алгоритмов на данную тему, существенно облегчающих постановку нозологического диагноза. Однако дифференциально-диагностический метод, как и любой метод, имеет границы применимости. По определению дифференциальная диагностика основана в первую очередь на различении по принципу «или – или». В большинстве случаев это оправдано за исключением ситуаций, когда больной страдает несколькими заболеваниями, проявляющи-

мися сходными клиническими синдромами. На наш взгляд, здесь более уместен принцип «и то, и другое, но в различной степени». В противном случае будет установлен диагноз болезни, но не диагноз больного, то есть некоторые заболевания останутся нераспознанными.

Вышеизложенное можно проиллюстрировать следующим клиническим примером: больной Ш., 59 лет 28.02.2018 г. поступил в кардиологическое отделение Пропедевтической терапевтической клиники Первого МГМУ имени И. М. Сеченова с жалобами на отеки ног, увеличение живота в объеме, инспираторную одышку при подъеме на один этаж, кожный зуд и выраженную общую слабость.

Из анамнеза заболевания: считает себя больным с 2009 г., когда без видимых причин стало повышаться АД с максимальными значениями до 200 и 100 мм рт. ст. Больной к врачам не обращался, самостоятельно и нерегулярно принимал эналаприл с сомнительным эффектом (дозировок препарата не помнит). С 2015 г. присоединилась инспираторная одышка при умеренных физических нагрузках. Тогда же на ЭКГ зафиксирована фибрилляция предсердий. При ЭхоКГ выявлена незначительная дилатация обеих предсердий и гипертрофия ЛЖ, повышение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) до 40 мм рт. ст. ФВ ЛЖ равнялась 60%. Створки аортального и митрального клапанов уплотнены. Трехстворчатый клапан не изменен. Был установлен диагноз гипертонической болезни 2-й стадии, ИБС, постоянной формы фибрилляции предсердий, ХСН 2А стадии. Начата терапия варфарином под контролем международного нормализованного отношения (МНО) и соталолом в суточных дозах 2,5 мг и 160 мг соответственно, а также фуросемидом по 40 мг дважды в неделю и спиронолактоном по 100 мг/сутки. На этом фоне значения АД снизились, одышка уменьшилась. Однако с середины 2017 г. вследствие самовольного прекращения приема перечисленных препаратов и злоупотребления алкоголем вновь усилилась одышка, появились отеки голеней после физических нагрузок, желтушность склер и кожи, а с октября 2017 г. увеличился в объеме живот. В анализах крови в этот период отмечены умеренно выраженные прямая гипербилирубинемия и нормохромная анемия. Уровень гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) составил 4 нормы при нормальных значениях щелочной фосфатазы и трансаминаз. Величины D-димера и МНО не изменены. При чрескожном УЗИ выявлены гепатоспленомегалия и свободная жидкость в брюшной полости. Диаметр воротной вены увеличен. ФВ ЛЖ равна 59%. Обнаружены трикуспидальная и митральная регургитации 3–4-й и 2-й степеней соответственно. СДЛА равно 52 мм рт. ст. Диагностирован цирроз печени смешанной этиологии (токсический, кардиальный), синдром портальной гипертензии. Лечение периндоприлом 4 мг/сут, фуросемидом 40 мг утром через день, биспрололом 2,5 мг утром, спиронолактоном 100 мг/сут и урсодезоксихолевой кислотой 1 г/сут отчетливого клинического эффекта не имело.

Из анамнеза жизни: в течение 25 лет больной постоянно употреблял алкоголь в количестве примерно 1 л водки в неделю.

При поступлении: состояние средней тяжести. Акроцианоз, следы расчесов на коже туловища и рук. Набухание шейных вен. Атрофия мышц плечевого пояса. Анасарка. Над легкими дыхание жесткое, ниже углов лопаток ослаблено, а в базальных отделах не выслушива-

Рисунок 1, 2. Состояние пациента при поступлении



ется. Число дыханий в минуту 22. I тон у верхушки ослаблен, акцент II тона над легочной артерией. У основания мечевидного отростка грудины определяется систолический шум, проводящийся вверх вдоль правого края грудины и усиливающийся при задержке дыхания на глубоком вдохе (положительный симптом Риверо-Корвалло). ЧСС 93 уд/мин, фибрилляция предсердий. Дефицита пульса нет. АД равно 120 и 60 мм рт. ст. Живот увеличен в объеме за счет асцита. При пальпации плотный безболезненный край печени определяется на 7 см ниже реберной дуги. Селезенка не прощупывается (рис. 1 и 2).

Анализ крови: нормохромная анемия, умеренное повышение уровня креатинина (расчетная СКФ 54,42 мл/мин/1,72 м²), ГГТ 4 нормы, щелочная фосфатаза 1,5 нормы (активность трансаминаз не изменена), сидеропения (уровень сывороточного железа и процент насыщения трансферрина железом снижены вдвое). N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида 3888 пг/мл (норма менее 210 пг/мл). D-димер в пределах нормы. Титры антител к кардиомиоцитам, гладкой мускулатуре, проводящей системе сердца и к эндотелиальным клеткам не имели диагностического значения. При компьютерной томографии органов грудной клетки диаметр легочной артерии 28 мм (верхняя граница нормы), жидкости в плевральных полостях не выявлено. Ультразвуковое исследование и компьютерная томография органов брюшной полости: гепато- и спленомегалия, асцит, увеличение диаметров воротной, селезеночной и нижней полой вен. ЭхоКГ и магнитно-резонансная томография сердца: дилатация правых отделов сердца и левого предсердия, снижение ФВ ПЖ

до 32% (должное значение более 35%), относительная трикуспидальная недостаточность 3–4-й степени (створки клапана не изменены), митральная недостаточность 2-й степени, легочная гипертензия (СДЛА = 55 мм рт. ст.). Систолическая функция гипертрофированного ЛЖ не нарушена. Холтеровский мониторинг ЭКГ: фибрилляция предсердий со средним ЧСС 96 уд./мин. (мин. ЧСС = 65 уд./мин, макс. ЧСС = 127 уд./мин), желудочковая экстрасистолия. При эзофагогастроуденоскопии, выполненной на предмет оценки риска возникновения геморагических осложнений антикоагулянтной терапии, в антральном отделе желудка выявлен язвенный дефект размером 3 мм (Н. pylori+).

По результатам проведенного обследования установлен следующий диагноз:

1. Алкогольная кардиомиопатия. Фоновое заболевание: Гипертоническая болезнь II стадии, очень высокого риска. Атеросклероз аорты, коронарных и мозговых артерий.
2. Алкогольный цирроз печени (класс А по Child-Pugh). Портальная гипертензия (гепатоспленомегалия, расширение воротной и селезеночной вен, асцит). Язвенная болезнь желудка, Н. pylori+.

Осложнение заболевания: нарушение ритма сердца – постоянная форма фибрилляции предсердий. Хроническая СН II Б стадии, III ФК по NYHA. Хроническая болезнь почек 3а стадии (расчетная СКФ 54,91 мл/мин). Анемия смешанного генеза (анемия хронических состояний, хроническая железодефицитная анемия).

Пациенту было назначено лечение: полная абстиненция, бессолевая диета, 4%-й раствор хлорида калия 30 мл + фуросемид 40 мг + физиологический раствор 200 мл внутривенно капельно через день, всего 4 раза, с переходом на пероральный прием торасемида по 10 мг утром натощак через день, чередуя его с фиксированной комбинацией гидрохлортиазид/триамтерен 12,5/25 мг по 1 таблетке утром натощак, спиронолактон 100 мг утром ежедневно, бисопролол 2,5 мг утром, железа (III) гидроксид полимальтозат по 100 мг 2 раза в сутки, лансопризол 30 мг/сут, алгелдрат + магния гидроксид 400 мг 4 раза в сутки через 40 минут после еды. Антикоагулянтные препараты не назначались.

Спустя 10 дней на фоне назначенной терапии достигнут определенный клинический эффект, проявившийся лишь в незначительном уменьшении периферических отеков. Одышка сохранялась практически на прежнем уровне. Результаты контрольных ЭКГ и ЭхоКГ без достоверной положительной динамики. Встал вопрос о смене диагностической концепции.

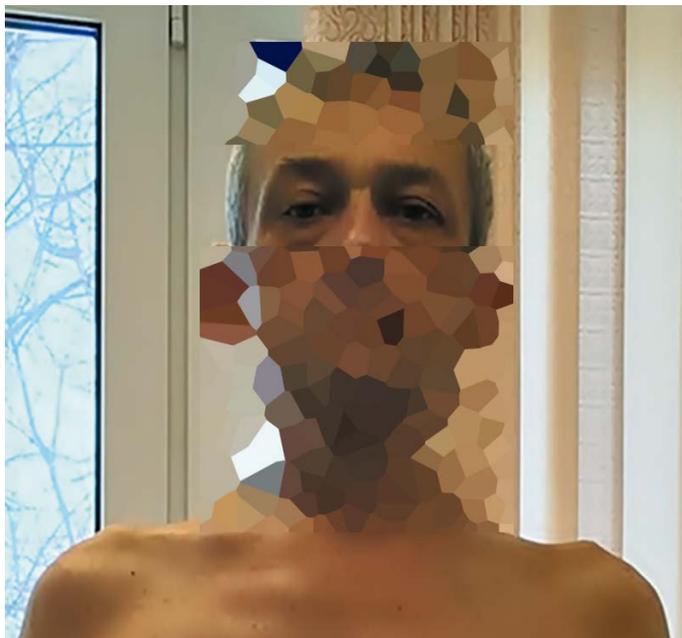
В медицинском заключении пациента фигурируют два сочетанных заболевания – кардиомиопатия и цирроз печени. Без сомнения, цирроз печени класса А по Child-Pugh не может приводить к анасарке. Следовательно, отечно-асцитический синдром в данном случае есть главным образом следствием хронической правожелудочковой недостаточности. Важным аргументом в пользу этого служит значительное повышение уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида, являющегося высокоспецифическим маркером.

К заболеваниям, сопровождающимся застоем по большому кругу кровообращения, относятся врожденные и приобретенные пороки сердца (трикуспидальная недостаточность, стеноз и недостаточность клапана легочного ствола), кардиомиопатия, миокардит, хроническое легочное сердце, инфаркт ПЖ, тромбоэмболия легочной артерии, а также констриктивный или экссудативный перикардит. Применительно к нашему больному речь может идти о хронических диффузных заболеваниях миокарда с преимущественным поражением ПЖ, расширением его полости и формированием гемодинамически значимой относительной недостаточности трехстворчатого клапана, а именно – о миокардите и кардиомиопатии. Лабораторные маркеры воспаления сердечной мышцы нами не обнаружены. Имея 25-летний алкогольный анамнез, пациент по сути, страдает алкогольной болезнью, при которой миокард поражается атрибутивно. В связи с этим, вряд ли вызывает сомнение наличие у него кардиомиопатии алкогольной этиологии. Поскольку одной из частых причин вторичных кардиомиопатий являются также заболевания щитовидной железы, у пациента были исследованы уровни тиреоидных гормонов: тиреотропный гормон (ТТГ) менее 0,01 мкМЕ/мл (норма 0,4–4,0), трийодтиронин ($T_{3cb.}$) = 10,0 пмоль/л (норма 3,5–6,5), тироксин ($T_{4cb.}$) = 20,1 пмоль/л (норма 11,5–23,2)¹. При ультразвуковом исследовании щитовидной железы обнаружено диффузное ее увеличение до 23,2 см³ при норме до 14,1 см³, значительное усиление сосудистого рисунка. При сцинтиграфии также выявлены изменения, характерные для диффузного токсического зоба (ДТЗ). В дополнение к предыдущему лечению больному был назначен тиамазол по 10 мг 3 раза/сут. При контрольном обследовании спустя месяц отмечена несомненная положительная динамика: уменьшились асцит и периферические отеки, исчезла одышка, достигнуты нормотония и нормосистолия. ФВ ПЖ составила 37%, СДЛА 35 мм рт. ст. Сохранились трикуспидальная недостаточность и дилатация ПЖ. ТТГ = 0,6 мкМЕ/мл, $T_{3cb.}$ = 6,3 пмоль/мл.

В соответствии с полученными данными диагноз основного заболевания переформулирован следующим

¹ – Исследование выполнено на фоне приема бисопролола в суточной дозе 2,5 мг.

Рисунок 3. У пациента отсутствуют глазные симптомы



образом: кардиомиопатия смешанного генеза (алкогольная, тиреотоксическая).

Обсуждение

Положительный терапевтический эффект, достигнутый у больного Ш. после подключения тиреостатиков, указывает на то, что его кардиомиопатия носит смешанный генез (алкогольный и тиреотоксический). Проблема приоритетов в данном случае имеет чисто академическое

значение. ДТЗ не был диагностирован во время предшествующих госпитализаций, поскольку протекает субклинически. У пациента отсутствуют глазные симптомы (рис. 3). Размер шеи в области щитовидной железы практически не изменен (рис. 1), хотя при ультразвуковом исследовании выявлено почти двукратное увеличение ее объема. Амiodарон пациент не принимал. Нарушения ритма сердца, столь характерные для гипертиреоза, трактовались исключительно как следствие алкогольной болезни. Вопрос о давности возникновения ДТЗ у нашего больного остается открытым.

Заключение

Данный клинический случай примечателен также тем, что у пациента Ш. поражены преимущественно правые отделы сердца. Алкоголь и избыток тиреоидных гормонов, как правило, отрицательно воздействуют в большей степени на ЛЖ. Однако примерно в 6% случаев развивается изолированное поражение ПЖ [1]. Факторами, способствующими развитию правожелудочковой недостаточности у таких больных, являются легочная гипертензия, перегрузка объемом вследствие вторичной трикуспидальной недостаточности, а также прямое воздействие на миокард избытка тиреоидных гормонов [2–4]. Соответственно, достижение эутиреоза приводит к разрыву патогенетической цепочки и улучшению гемодинамики.

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов в статье.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

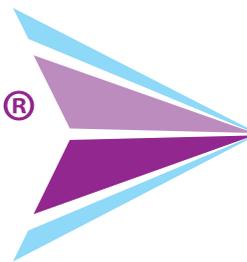
1. Hwang SH, Hong KH, Noh HM, Park CY, Kim JB, Hong MJ et al. Improvement of Severe Tricuspid Regurgitation with Right Heart Failure Associated with Thyrotoxicosis due to Graves' Disease. *Journal of Cardiovascular Ultrasound*. 2009;17(1):22–4. DOI: 10.4250/jcu.2009.17.1.22
2. Князькова И.И., Беловол А.Н. Thyroid dysfunction and heart failure. *Heart failure*. 2016;1:47–60. [Russian: Князькова И.И., Беловол А.Н. Дисфункция щитовидной железы и сердечная недостаточность. *Сердцева недостатність*. 2016;1:47-60. Доступно на: <http://health-ua.com/article/4874-disfunktsiya-shitovidnoj-zhelezy-i-serdechnaya-nedostatochnost>]
3. McDonough RJ, Moul MS, Beckman D, Slim AM. Isolated Right Ventricular Failure in Hyperthyroidism: A Clinical Dilemma. *Heart International*. 2011;6(2):e11. DOI: 10.4081/hi.2011.e11
4. Ismail HM. Reversible Pulmonary Hypertension and Isolated Right-sided Heart Failure Associated with Hyperthyroidism. *Journal of General Internal Medicine*. 2007;22(1):148–50. DOI: 10.1007/s11606-006-0032-0

Статья поступила 03.10.18 (Received 03.10.18)

Роксера®

розувастатин

5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг



Верный курс на снижение СС риска

**ПРОДЛЕВАЯ
МОЛОДОСТЬ**
сосудов



90
таблеток



90
таблеток



90
таблеток



90
таблеток

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

* Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Роксера®

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»

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

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

