

ISSN 0022-9040

ISSN 2412-5660 (Moskva. Online)

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



KARDIOLOGIJA

**ЛЕГОЧНЫЙ ЗАСТОЙ У ПАЦИЕНТОВ
С ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ СН:
ОЦЕНКА ЧАСТОТЫ,
ДИНАМИКИ И ПРОГНОЗ**

**ЧАСТОТА ЛЕТАЛЬНЫХ
ИСХОДОВ ОТ ОСЛОЖНЕНИЙ
СТЕНТИРОВАНИЯ И ОСТРОЙ СН
У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕ 75 ЛЕТ**

**РЕЗУЛЬТАТЫ
ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКОГО
ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ
С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМОЙ
ФП В СОЧЕТАНИИ С АГ**

**РОЛЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА
И РАННИХ МАРКЕРОВ
ПОВРЕЖДЕНИЯ И ДИСФУНКЦИИ
МИОКАРДА ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ**

**КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ
КАРДИОГЕННОГО ШОКА
У БОЛЬНЫХ ИМ**

**УРОВЕНЬ СФИНГОЛИПИДОВ
В ПЛАЗМЕ КРОВИ
ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ
ИШЕМИИ СЕРДЦА И АГ**

8'2019

Том 59



Преимущества Ксарелто® для профилактики инсульта у пожилых пациентов с ФП



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



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



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

*Результаты представлены для подгруппы пациентов с умеренным нарушением функции почек в исследовании ROCKET AF, средний возраст в которой составил 79 лет. Согласно результатам субанализа у пациентов с ФП в возрасте 75 лет и старше в исследовании ROCKET AF частота инсульта/СЗ и больших кровотечений была сопоставимой на терапии ривароксабаном и варфарином, при более высокой общей частоте больших и небольших клинически значимых кровотечений на терапии ривароксабаном. Имеются ограничения, указанные в первоисточниках. Полные результаты исследований приведены в первоисточниках.

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

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

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

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

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

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

Владелец регистрационного удостоверения и производитель: Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

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. BMD Open. 2012; 2: e001592.

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

KARDIOLOGIJA

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

8'2019

Том 59

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

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

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

РЕДАКЦИЯ

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

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

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Общество специалистов
по сердечной недостаточности»

Директор Издательства:
Чайковский М. Э.

Адрес для корреспонденции:

121087, г. Москва, проезд Береговой, д. 5,
корпус 2, помещение 215

РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМЫ

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

ИНДЕКСЫ РОСПЕЧАТИ

Для индивидуальных подписчиков – 71440
Для предприятий и организаций – 71441

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

Отпечатано в ПК ПРИНТЭКС. Дата выхода 18.08.2019. Тираж 5 000 экз.

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

© ООО «Общество специалистов по сердечной недостаточности»

KARDIOLOGIJA

MONTHLY JOURNAL

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

8'2019

vol. 59

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

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

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

is cited and indexed: Web of Science и Scopus

Founder of the magazine

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

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

EDITORIAL OFFICE

121087, Russia, Moscow,

Beregovoy proezd, 5-2-215,

tel.: +7 495 7652428

(mob.) +7 926 2038202

E-mail: kruglova-cardio@mail.ru,

Web-сайт: lib.ossn.ru

Head of the Editorial office: Kruglova I. M.

Scientific editors:

Laykischev A. A., Savina N. M., Yavelov I. S.

PUBLISHER

Russian Heart Failure Society

Managing Editor: Chaikovskiy M. E.

Address for correspondence:

121087, Russia, Moscow,

Beregovoy proezd, 5-2-215,

Catalog PRESSA ROSSII:

71440 – Personal, 71441 – Corporate

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

Deputy Editor – Arutyunov G. P. (Moscow)

Deputy Editor – Mareev V. Yu. (Moscow)

Deputy Editor – Sidorenko B. A. (Moscow)

Responsible secretarial – Liakishev A. A. (Moscow)

Responsible secretarial – Rylova A. K. (Moscow)

EDITORIAL BOARD

Ageev F. T. (Moscow)

Alekhin M. N. (Moscow)

Anker Stefan (Germany)

Ardashev A. V. (Moscow)

Aronov D. M. (Moscow)

Batyrallyev T. A. (Kyrgyzstan)

Boytsov S. A. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Galyavich A. S. (Kazan)

Garganeeva A. A. (Tomsk)

Gendlin G. E. (Moscow)

Gilyarevsky S. R. (Moscow)

Glezer M. G. (Moscow)

Golitsyn S. P. (Moscow)

Gratsiansky N. A. (Moscow)

Gurevich M. A. (Moscow)

Deev A. D. (Moscow)

Dovgalevsky P. Ya. (Saratov)

Drapkina O. M. (Moscow)

Duplyakov D. V. (Samara)

Zadionchenko V. S. (Moscow)

Zateyschikov D. A. (Moscow)

Kapelko V. I. (Moscow)

Karpov Yu. A. (Moscow)

Kobalava Zh. D. (Moscow)

Koziova N. A. (Perm)

Lopatin Yu. M. (Volgograd)

Mamedov M. N. (Moscow)

Martsevich S. J. (Moscow)

Nedogoda S. V. (Volgograd)

Oganov R. G. (Moscow)

Orlova Ia. A. (Moscow)

Paleev N. R. (Moscow)

Panchenko E. P. (Moscow)

Perepech N. B. (S-Petersburg)

Pershukov I. V. (Voronezh)

Pogosova N. V. (Moscow)

Pokrovsky A. V. (Moscow)

Rozenshtaukh L. V. (Moscow)

Sokolov E. I. (Moscow)

Seferovich Petar (Serbia)

Sytnikova M. Yu. (S-Petersburg)

Skibitsky V. V. (Krasnodar)

Tarlovskaya E. I. (N-Novgorod)

Filippatos Gerasimos (Greece)

Fomin I. V. (N-Novgorod)

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

Shlyakhto E. V. (S-Petersburg)

Yavelov I. S. (Moscow)

Albert Waldo (USA)

Cappato Riccardo (Italy)

ČEŠKA Richard (Czech Republic)

Ma Chang-Sheng (China)

C. Michael Valentine (USA)

Samuel Lévy (French)

EDITORIAL COUNCIL

Adamyan K. G. (Armenia)

Azizov V. A. (Azerbaijan)

Atkov O. Yu. (Moscow)

Belov Y. V. (Moscow)

Gabinsky Y. L. (Yekaterinburg)

Dzhusipov A. K. (Kazakhstan)

Iosseliani D. G. (Moscow)

Karpov R. S. (Tomsk)

Kovalenko V. N. (Ukraine)

Kurbanov R. D. (Uzbekistan)

Popovich M. I. (Moldova)

Savina N. M. (Moscow)

Tereshchenko S. N. (Moscow)

Chazov E. I. (Moscow)

Shalaev S. V. (Moscow)

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

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

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

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

Printed in PC PRINTEX.

Periodicity – 12 issues per year.

Circulation – 5 000 copies.

Reprint is possible only with permission of publishing house.

© ООО «Общество специалистов по сердечной недостаточности»

Содержание

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Кобалава Ж. Д., Сафарова А. Ф.,
Соловьева А. Е., Кабельо Ф. Е., Мерай И. А.,
Шаварова Е. К., Виллеальде С. В.
Легочный застой по данным
ультразвукового исследования у пациентов
с декомпенсацией сердечной недостаточности

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

Калашникова Ю. С., Магилевец А. И.,
Пэк Д. В., Бабкина К. Г., Золотухин П. Ю.,
Гришин А. А., Гломозда Г. А., Шварев Н. Ю.,
Исаян М. В., Шнейдер Ю. А.
Ранняя инвазивная стратегия у пациентов
старше 75 лет с острым коронарным синдромом.
Результаты одноцентрового исследования

Адамян К. Г., Чилингарян А. Л.,
Тунян Л. Г., Мкртчян Н. Г., Минасян А. М.
Клиническое течение и предикторы
ишемической митральной регургитации
у пациентов с инфарктом миокарда
различной локализации

АРИТМИИ СЕРДЦА

Миронова Е. С., Миронов Н. Ю., Миронова Н. А.,
Новиков П. С., Новиков И. А., Лайович Л. Ю.,
Майков Е. Б., Голицын С. П.
Электрофизиологические параметры сердца
и результаты противоаритмического лечения
у больных с пароксизмальной формой
фибрилляции предсердий, идиопатической
и в сочетании с гипертонической болезнью

РАЗНОЕ

Беленков Ю. Н., Ершов В. И., Антюфеева О. Н.,
Буданова Д. А., Кочкарева Ю. Б., Гадаев И. Ю.,
Бочкарникова О. В., Соколова И. Я., Кириченко Ю. Ю.
Оценка роли показателей окислительного
стресса и ранних маркеров повреждения
и дисфункции миокарда у больных
лимфопролиферативными заболеваниями

Погосова Н. В., Соколова О. Ю., Юферева Ю. М.,
Курсаков А. А., Аушева А. К., Арутюнов А. А.,
Калинина А. С., Карпова А. В., Выгодин В. А.,
Бойцов С. А., Оганов Р. Г. от имени
исследователей 30 российских центров
Психосоциальные факторы риска
у пациентов с наиболее распространенными
сердечно-сосудистыми заболеваниями –
артериальной гипертензией и ишемической
болезнью сердца (по данным российского
многоцентрового исследования КОМЕТА)

Contents

HEART FAILURE

- 5 Kobalava Z. D., Safarova A. F.,
Soloveva A. E., Cabello F. E., Meray I. A.,
Shavarova E. K., Villevalde S. V.
Pulmonary Congestion Assessed
by Lung Ultrasound
in Decompensated Heart Failure

ACUTE CORONARY SYNDROME

- 15 Kalashnikova Yu. S., Magilevets A. I.,
Pek D. V., Babkina K. G., Zolotukhin P. Yu.,
Grishin A. A., Glomozda G. A., Shvarev N. Yu.,
Isayan M. V., Schneider Yu. A.
Early Invasive Strategy in Patients
over 75 Years with Acute Coronary
Syndrome. A Single Center Study

- 25 Adamyan K. G., Chilingaryan A. L.,
Tunyan L. G., Mkrtchyan N. G., Minasyan A. M.
Clinical Course and Predictors
of Ischemic Mitral Regurgitation
in Patients with Myocardial Infarctions
of Different Localizations

CARDIAC ARRHYTHMIA

- 39 Mironova E. S., Mironov N. Yu., Mironova N. A.,
Novikov P. S., Novikov I. A., Laiovich L. Yu.,
Maikov E. B., Golitsyn S. P.
Electrophysiological Cardiac
Parameters and Results
of Antiarrhythmic Treatment in Patients
with Paroxysmal Atrial Fibrillation
(Lone and Associated with Arterial Hypertension)

MISCELLANEOUS

- 47 Belenkov Yu. N., Ershov V. I., Antyufeeva O. N.,
Budanova D. A., Kochkareva, Yu. B., Gadaev I. Yu.,
Bochkarnikova O. V., Sokolova I. Ya., Kirichenko Yu. Yu.
Assessment of the Role of Indicators
of Oxidative Stress and Early Markers
of Damage and Myocardial Dysfunction
in Patients With Lymphoproliferative Diseases

- 54 Pogosova N. V., Sokolova O. Yu., Yufereva Yu. M.,
Kursakov A. A., Ausheva A. K., Arutyunov A. A.,
Kalinina A. S., Karpova A. V., Vygodin V. A.,
Boitsov S. A., Oganov R. G. on Behalf
of Investigators from 30 Centers in Russia
Psychosocial Risk Factors
in Patients with Most Common
Cardiovascular Diseases
Such as Hypertension and Coronary Artery
Disease (Based On Results From the
Russian Multicenter COMET Study)

Содержание

ПРАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ ПРИЛОЖЕНИЕ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКИХ ВРАЧЕЙ

КЛИНИЧЕСКИЕ СЕМИНАРЫ

Вышков Е. В., Рябов В. В.
Кардиогенный шок
при инфаркте миокарда

Лопина Е. А., Душина А. Г., Либис Р. А.
Целевые уровни артериального
давления у пациентов с артериальной
гипертензией, перенесших острое
нарушение мозгового кровообращения

*Алессенко А. В., Затеищников Д. А.,
Лебедев А. Т., Курочкин И. Н.*
Участие сфинголипидов
в патогенезе атеросклероза

Обрезан А. Г., Баранов Д. З.
Деформация миокарда у больных
хронической сердечной недостаточностью

Contents

PRACTICAL CARDIOLOGY SUPPLEMENT FOR PRACTISING PHYSICIANS

CLINICAL SEMINARS

64 *Vyshlov E. V., Ryabov V. V.*
Cardiogenic Shock in Patients
with Myocardial Infarction

72 *Lopina E. A., Dushina A. G., Libis R. A.*
Target Levels
of Arterial Pressure
in Patients with Arterial
Hypertension and Stroke

77 *Alessenko A. V., Zateyshchikov D. A.,
Lebedev A. T., Kurochkin I. N.*
Participation of Sphingolipids
in the Pathogenesis of Atherosclerosis

88 *Obrezan A. G., Baranov D. Z.*
Myocardial Strain Properties
in Patients with Chronic Heart Failure

Кобалава Ж. Д.¹, Сафарова А. Ф.^{1,2}, Соловьева А. Е.¹,
Кабельо Ф. Е.¹, Мерай И. А.^{1,2}, Шаварова Е. К.¹, Виллеальде С. В.¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва, Россия

² ГБУЗ «ГКБ им. В. В. Виноградова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

ЛЕГОЧНЫЙ ЗАСТОЙ ПО ДАННЫМ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Ключевые слова: легочный застой, ультразвуковое исследование легких, В-линии, сердечная недостаточность.

Ссылка для цитирования: Кобалава Ж. Д., Сафарова А. Ф., Соловьева А. Е., Кабельо Ф. Е., Мерай И. А., Шаварова Е. К., Виллеальде С. В. Легочный застой по данным ультразвукового исследования у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности. Кардиология. 2019;59(8):5–14.

РЕЗЮМЕ

Объективная оценка застоя в легких в клинической практике весьма затруднительна ввиду низкой чувствительности и специфичности клинических и рентгенологических признаков. Цель исследования. Оценка частоты, динамики за время пребывания в стационаре и прогностической ценности признаков легочного застоя у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности (ДСН) по данным ультразвукового исследования (УЗИ) легких. Материалы и методы. Общепринятое клиническое обследование и УЗИ легких по методике сканирования 8 зон при поступлении и при выписке выполнены у 162 пациентов с ДСН (мужчины 66%, средний возраст 68 ± 12 лет, артериальная гипертония – у 97%, перенесенный инфаркт миокарда – у 44%, фибрилляция предсердий – у 60%, фракция выброса – ФВ $40 \pm 14\%$, ФВ $< 40\%$ – у 46%, NT-proBNP $4246 [1741; 6837]$ пг/мл). Сумму В-линий ≤ 5 считали нормальной, 6–15, 16–30 и > 30 – как легкий, умеренный и тяжелый легочный застой, соответственно. Результаты. При УЗИ легких исходный легочный застой был диагностирован у всех пациентов (умеренный и тяжелый в 31,5 и 67,3% случаев, соответственно). При выписке нормальный профиль УЗИ легких наблюдался у 48,2% пациентов, у 33,3, 14,8 и 3,7% пациентов сохранялся легкий, умеренный и тяжелый легочный застой соответственно. В многофакторном регрессионном анализе, включившем пол, возраст, ФВ, функциональный класс СН и набухание шейных вен при выписке, сумма В-линий > 5 независимо ассоциировалась с более высокой вероятностью смерти от всех причин (относительный риск – ОР 2,86 при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,1 до 7,13; $p=0,024$) в течение года после выписки, сумма В-линий > 15 – с более высокой вероятностью повторной госпитализации по поводу СН (ОР 2,83 при 95% ДИ от 1,41 до 5,67; $p=0,003$). Заключение. За период пребывания в стационаре частота легочного застоя, по данным УЗИ легких, снизилась со 100 до 52%. Сумма В-линий > 5 при выписке ассоциировалась с риском смерти от всех причин, сумма В-линий > 15 – с более высоким риском повторной госпитализации по поводу СН в течение 12 мес.

Kobalava Z. D.¹, Safarova A. F.^{1,2}, Soloveva A. E.¹,
Cabello F. E.¹, Meray I. A.^{1,2}, Shavarova E. K.¹, Villevalde S. V.¹

¹ Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

² Vinogradov City Clinical Hospital, Moscow, Russia

PULMONARY CONGESTION ASSESSED BY LUNG ULTRASOUND IN DECOMPENSATED HEART FAILURE

Keywords: pulmonary congestion; lung ultrasound; B lines; heart failure

For citation: Kobalava Z. D., Safarova A. F., Soloveva A. E., Cabello F. E., Meray I. A., Shavarova E. K., Villevalde S. V. Pulmonary Congestion Assessed by Lung Ultrasound in Decompensated Heart Failure. Kardiologiia. 2019;59(8):5–14.

SUMMARY

Background. Recently lung ultrasound (LUS) based on B-lines measurement has been proposed as an effective tool for assessment of pulmonary congestion (PC) in patients with decompensated heart failure (DHF). Objective: to assess the incidence, in-hospital changes and prognostic significance of PC assessed by LUS in DHF patients. Materials and methods. Routine clinical assessment and eight-zone LUS were performed in 162 patients with DHF (men 66%, mean age 68 ± 12 years, hypertension 97%, history of myocardial infarction 44%, atrial fibrillation 60%, ejection fraction [EF] $40 \pm 14\%$, EF $< 40\%$ 46%, baseline NT-proBNP $4246 [1741; 6837]$ pg/ml). Sum of B-lines ≤ 5 was considered as normal, 6–15, 16–30 and > 30 – as mild, moderate and severe PC, respectively.

Results. Using LUS on admission PC was diagnosed in all patients (moderate and severe in 31.5 and 67.3%, respectively). At discharge normal LUS profile was observed in 48.2% of patients. In 33.3, 14.8 and 3.7% of patients PC was mild, moderate, and severe, respectively. According to multivariable Cox regression analysis including age, sex, EF, NYHA functional class, and jugular venous distension sum of B-lines >5 at discharge was associated with higher probability of 12-month all-cause death (hazard ratio [HR] 2.86, 95% confidence interval [CI] 1.15–7.13, $p=0.024$), sum of B-lines >15 – with higher probability of HF readmission (HR 2.83, 95%CI 1.41–5.67, $p=0.003$). *Conclusion.* During hospital stay the incidence of PC as assessed by LUS decreased from 100 to 52% of patients. Sum of B-lines >5 at discharge was independently associated with higher risk of 12-month all-cause death, >15 – with higher risk of 12-month HF readmission.

Information about the corresponding author: Soloveva Anzhela E. – MD, PhD, assistant of professor. E-mail: soloveva-ae@rudn.ru

Проблема сердечной недостаточности (СН) в России и в мире остается одной из важнейших по своей медицинской и социальной значимости. Это обусловлено стабильно высокими заболеваемостью и частотой неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, как в ближайшее время, так и в отдаленном периоде [1, 2]. Наибольшему риску подвержены пациенты с декомпенсацией СН (ДСН) – в течение года частота смерти от всех причин у госпитализированных пациентов по сравнению с таковой при стабильной СН составляет 17 и 7%, а частота повторных госпитализаций – 44 и 32% соответственно [3].

Декомпенсация СН характеризуется быстрым появлением или усилением ранее имевшихся симптомов и признаков СН, обуславливает необходимость госпитализации и неотложной медицинской помощи [1, 2]. При этом одним из доминирующих симптомов ДСН, определяющих потребность пациентов в госпитализации, является одышка, обусловленная застоем крови в легочном русле. В связи с этим умение диагностировать, оценивать и контролировать застой крови в легких приобретает особую важность в лечении пациентов данной популяции. Однако объективная оценка застоя в легких в клинической практике весьма затруднительна. Широкое применение «золотого стандарта» внесосудистого накопления жидкости в легочной ткани, чрезлегочной термодилуции, невозможно ввиду инвазивности метода. Эхокардиография (ЭхоКГ), основанная на оценке давления наполнения, диастолической функции левого желудочка и других параметров, имеет ряд ограничений, особенно у пациентов с фибрилляцией предсердий [4]. Неспецифичность клинических проявлений [5, 6] и отсутствие рентгенологических признаков застоя в малом круге кровообращения у каждого пятого пациента с ДСН [7] подчеркивают актуальность поиска более надежных методов исследования легких при СН [8–11]. В последние годы все большее внимание привлекает метод ультразвукового исследования (УЗИ) легких с подсчетом количества В-линий [10–16]. Зарубежные исследования свидетельствуют о неблагоприятных отдаленных исходах при наличии ультразвуковых признаков легочного застоя у пациентов как при выписке в случае госпитализации с ДСН [17–19], так и при стабильной

СН [14, 20, 21]. Проспективное изучение прогностической ценности данной методики в российской популяции пациентов с СН не проводилось.

Целью настоящего исследования явилась оценка частоты, динамики за время госпитализации и прогностической ценности легочного застоя у пациентов с ДСН по данным УЗИ легких.

Материалы и методы

В проспективное одноцентровое наблюдательное исследование включены 162 пациента, госпитализированных с ДСН (табл. 1). Диагноз ДСН устанавливали при быстром нарастании симптомов и/или признаков СН, структурно-функциональных изменениях сердца и повышении уровня NT-proBNP выше порогового для острой СН [1, 2]. Наличие острого коронарного синдрома, терминальной стадии хронической болезни почек, онкологических заболеваний, тяжелой анемии, фебрильной лихорадки, первичной патологии легких (пневмонии, обострения хронической обструктивной болезни легких или бронхиальной астмы), травмы грудной клетки рассматривали как критерии исключения из исследования. Не включали пациентов с выраженным гидротораксом, при котором требовался плевроторакс.

У всех пациентов проводили стандартное физическое обследование при поступлении и при выписке (табл. 2). В качестве клинических симптомов и признаков легочного застоя учитывали наличие и выраженность одышки в покое и при физической нагрузке, ортопноэ, влажных мелкопузырчатых хрипов, набухания шейных вен.

Рентгенографию органов грудной клетки выполняли всем пациентам при поступлении. Необходимость повторного исследования при выписке оценивали индивидуально согласно клинической практике.

УЗИ легких выполняли в первые 48 ч от поступления и в день выписки на портативном ультразвуковом сканере MicroMaxx SONOSITE. С помощью абдоминального датчика в 8 зонах по переднебоковым поверхностям с обеих сторон грудной клетки оценивали наличие и подсчитывали количество В-линий в каждой зоне. Ультразвуковая картина В-линий должна была отвечать следующим критериям: возникновение от плевральной линии в виде лазер-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов (n=162)

Показатель	Значение
Пол (м/ж)	107 (66)/55 (34)
Возраст, годы (M±SD)	68±12
Длительность СН, годы (Me [IQR])	2 [0,3; 5]
Функциональный класс СН, NYHA	
I	3 (2)
II	6 (3,8)
III	78 (48,1)
IV	78 (48,1)
ФВ ЛЖ, % (M±SD)	40±14
ФВ ЛЖ	
• <40%	75 (46,3)
• 40–49%	38 (23,5)
• ≥50%	49 (30,2)
NT-proBNP, пг/мл (Me [IQR])	4246 [1741; 6837]
Артериальная гипертензия	157 (96,9)
Ишемическая болезнь сердца	94 (58)
Инфаркт миокарда в анамнезе	71 (44)
Фибрилляция предсердий	97 (59,8)
Сахарный диабет 2-го типа	62 (38,2)
Хроническая болезнь почек	31 (19,1)
Хроническая анемия	36 (22,2)
Хроническая обструктивная болезнь легких	20 (12,3)

Данные представлены как абсолютное число больных (%), медиана и 25-й и 75-й процентиль (Me [IQR]) или среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение среднего значения (SD). ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; СН – сердечная недостаточность.

ного луча, отсутствие затухания до края экрана, перемещение при скольжении легкого [11, 12]. Ультразвуковой профиль легких считали нормальным, соответствующим отсутствию легочного застоя, при суммарном количестве В-линий не более 5. При суммарном количестве В-линий более 5 диагностировали легочный застой: незначительный (6–15 В-линий), умеренный (16–30 В-линий) и выраженный (≥30 В-линий) [11, 12]. Под остаточным легочным застоем понимали сохранение клинических или ультразвуковых признаков легочного застоя к моменту выписки.

При телефонных контактах через 1, 3, 6 и 12 мес после выписки оценивали исходы (смерть от всех причин и повторная госпитализация по поводу ДСН).

Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации и было одобрено комитетом по этике медицинского института РУДН. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Для статистической обработки данных использовали программные обеспечения Statistica (версия 8.0; Statsoft) и SPSS (версия 22.0). Количественные переменные описывали как среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение среднего значения (SD) при нормальном распределении или как медиану (Me) и интерквартильный размах (IQR) при асимметричном распределении. Достоверность

Таблица 2. Симптомы застоя при поступлении и выписке

Признак	Поступление (n=162)	Выписка (n=162)	P
Одышка			
• в покое	54 (33,3)	0	<0,001
• при нагрузке	162 (100)	68 (42)	<0,001
Ортопноэ	127 (78,4)	31 (19,1)	<0,001
Хрипы	141 (87)	21 (13)	<0,001
Хрипы			
• отсутствуют	21 (13)	141 (87)	<0,001
• <1/3 поверхностей легких	104 (64,2)	21 (13)	
• <1/2 поверхностей легких	31 (19,1)	0	
• 2/3 поверхностей легких	6 (3,7)	0	
• вся поверхность легких	0	0	
Набухание яремных вен ≥8 см	39 (24)	25 (15,4)	<0,001
Набухание яремных вен, см (Me [IQR])	7 [5; 8]	5 [5; 6]	<0,001
Гепатомегалия	82 (50,6)	27 (17)	<0,001
Наибольший размер печени, см (M±SD)	10,9±2	9,2±1,6	<0,001
Асцит	27 (16,7)	2 (1,2)	<0,001
Отеки нижних конечностей	150 (92,6)	53 (32,7)	<0,001
Отеки нижних конечностей			
• отсутствуют	12 (7,4)	109 (67,3)	<0,001
• пастозность	46 (28,4)	36 (22,2)	
• легкой степени	34 (21)	14 (8,6)	
• умеренной степени	54 (33,3)	3 (1,9)	
• выраженной степени	16 (9,9)	0	

Данные представлены как абсолютное число больных (%), медиана и 25-й и 75-й процентиль (Me [IQR]) или среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение среднего значения (SD).

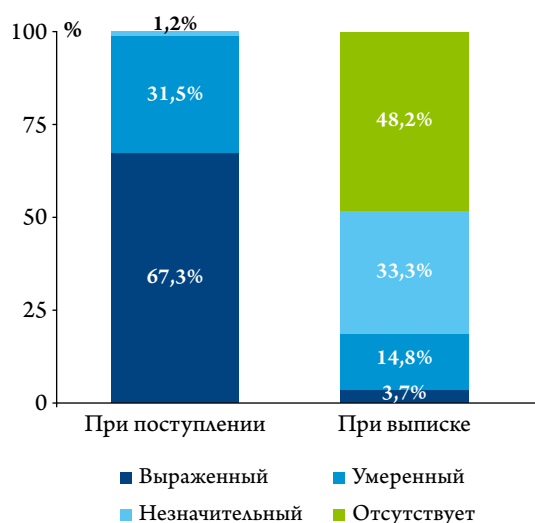
различий между двумя группами по количественным переменным оценивали при помощи U-критерия Манна–Уитни. Качественные переменные представляли абсолютными (n) и относительными (%) значениями. Для сравнения групп по частоте качественных переменных использовали критерий χ^2 Пирсона. Оценку достоверности различий в одной группе в разных точках проводили по W-критерию Вилкоксона. Вероятность выживания оценивали методом построения кривых выживаемости Каплана–Майера, сравнение производили с помощью лог-рангового критерия. Влияние легочного застоя на риск смерти или повторной госпитализации по поводу СН оценивали при одно- и многофакторном регрессионном анализе Кокса. Прогностическую ценность УЗИ легких оценивали путем включения в модели суммы В-линий в качестве непрерывной и дискретной величин. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Частота и динамика легочного застоя за время госпитализации у пациентов с декомпенсацией СН

При поступлении наличие хотя бы одного клинического симптома или признака легочного застоя наблюдалось у всех пациентов. Рентгенологические признаки легочно-

Рисунок 1. Динамика легочного застоя по данным УЗИ



го застоя выявлены у 142 (87,7%) пациентов: у 55 (38,7%) наблюдались изолированные признаки легочного венозного застоя, у 57 (40,1%) – его комбинация с гидротораксом, у 20 (14,1%) – только гидроторакс. По данным УЗИ легких, легочный застой был выявлен у всех пациентов, в большинстве случаев умеренный и тяжелый (рис. 1).

Пациенты с исходно тяжелым по сравнению с нетяжелым легочным застоем по данным УЗИ не различались по клинико-демографическим характеристикам, функциональному классу СН, ФВ и другим структурно-функциональным параметрам миокарда, характеризовались большей частотой набухания шейных вен и рентгенологических признаков венозного застоя в легких, более высоким уровнем NT-proBNP (табл. 3).

На фоне стандартной терапии СН (петлевые диуретики внутривенно – 85% и *per os* – 87%, внутривенная терапия нитратами – 43%, инотропы/вазопрессоры 1,8/2,4%, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II – 84/13,6%, β -адреноблокаторы – 91%, антагонисты минералокортикоидных рецепторов – 70% пациентов) отмечалось уменьшение частоты клинических симптомов и признаков застоя (см. табл. 2) и медианы суммы В-линий с 35 [28; 53] до 6 [3; 12] (относительное снижение 82% [90; 67]; $p < 0,001$).

Наличие хотя бы одного клинического симптома легочного застоя при выписке наблюдалось у 59,9% пациентов. Нормальный ультразвуковой профиль легких к моменту выписки наблюдался у 48% пациентов, у 50%, по данным УЗИ, сохранялся легочный застой (легкий, умеренный и тяжелый в 33, 15 и 4% случаев соответственно; см. рис. 1). Не получено существенных клинических различий между группами в зависимости от наличия легочного застоя по данным УЗИ при выписке, за исключением большей частоты фенотипа СН с низкой ФВ (53,5 и 38%; $p = 0,053$), более высокого исходного уровня

Таблица 3. Клинико-лабораторные параметры в зависимости от наличия исходно тяжелого легочного застоя при ультразвуковом исследовании

Признак	Сумма В-линий ≤ 30 (n=53)	Сумма В-линий > 30 (n=109)	p
Мужчины	31 (58,5)	76 (70)	0,156
Возраст, годы (M $\pm$ SD)	68 $\pm$ 11	69 $\pm$ 13	0,633
Функциональный класс СН, NYHA			
I	0	3 (2,7)	0,469
II	1 (1,9)	5 (4,6)	
III	23 (43,4)	55 (50,5)	
IV	29 (54,7)	49 (44,9)	
ФВ ЛЖ, %	43,1 $\pm$ 12,7	39 $\pm$ 14	0,086
ФВ ЛЖ			
• <40%	20 (37,7)	55 (50,5)	0,253
• 40–49%	13 (24,5)	25 (22,9)	
• $\geq 50\%$	20 (37,7)	29 (26,6)	
NT-proBNP, пг/мл (Me [IQR])	3 328 [1439; 4 610]	4 988 [2 301; 7 134]	0,004
Симптомы и признаки при поступлении			
Одышка в покое	16 (30,2)	38 (34,9)	0,553
Одышка при нагрузке	53 (100)	109 (100)	–
Ортопноэ	43 (81,1)	84 (77,1)	0,555
Хрипы	44 (83)	97 (89)	0,288
Хрипы			
• отсутствуют	9 (17)	12 (11)	0,347
• <1/3 поверхностей легких	36 (67,9)	68 (62,4)	
• <1/2 поверхностей легких	7 (13,2)	24 (22)	
• 2/3 поверхностей легких	1 (1,9)	5 (4,6)	
• вся поверхность легких	0	0	
Набухание яремных вен, см (M $\pm$ SD)	5,7 $\pm$ 1,6	6,5 $\pm$ 1,6	0,030
Набухание яремных вен ≥ 8 см	7 (13,2)	32 (29,4)	0,024
Гепатомегалия	30 (56,6)	52 (47,7)	0,341
Асцит	5 (9,4)	22 (20,2)	0,084
Отеки нижних конечностей	50 (94,3)	100 (91,7)	0,553
Отеки нижних конечностей			
• нет	3 (5,7)	9 (8,3)	0,426
• пастозность	18 (34)	28 (25,7)	
• легкой степени	14 (26,4)	20 (18,3)	
• умеренной степени	14 (26,4)	40 (36,7)	
• выраженной степени	4 (7,5)	12 (11)	
Застой по данным рентгенографии	32 (60,4)	80 (73,4)	0,014
Гидроторакс	23 (43,4)	54 (49,5)	0,253

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка;
СН – сердечная недостаточность.

NT-proBNP, функционального класса СН при выписке (табл. 4). При выписке 59,9% пациентов с хотя бы одним клиническим признаком легочного застоя не отличались по сумме В-линий. Сумма В-линий была достоверно выше при наличии набухания шейных вен и хрипов (рис. 2). Суммарное количество В-линий при выписке коррелиро-

Таблица 4. Клинико-лабораторные параметры в зависимости от наличия легочного застоя при выписке по данным ультразвукового исследования

Признак	Сумма В-линий при выписке ≤5 (n=78)	Сумма В-линий при выписке >5 (n=84)	p
Мужчины	54 (69,2)	53 (63,1)	0,409
Возраст, годы (M±SD)	71±12	66±12	0,561
Функциональный класс СН при выписке, NYHA			
I	2 (2,6)	3 (3,6)	0,016
II	51 (65,4)	34 (40,4)	
III	24 (30,7)	44 (52,4)	
IV	1 (1,3)	3 (3,6)	
ФВ ЛЖ, %	42,3±11,9	38,7±15	0,106
ФВ ЛЖ			
• <40%	30 (38,4)	45 (53,6)	0,065
• 40–49%	24 (30,8)	14 (16,7)	
• ≥50%	24 (30,8)	25 (29,7)	
Клинические симптомы и признаки при выписке			
Одышка в покое	0 (0)	0 (0)	–
Одышка при нагрузке	37 (47,4)	31 (36,9)	0,174
Ортопноэ	12 (15,4)	19 (22,6)	0,242
Количество подушек			
• 1	11 (14,1)	13 (15,5)	0,288
• 2	1 (1,3)	4 (4,8)	
• 3	0	2 (2,4)	
Хрипы	7 (8,9)	14 (16,7)	0,145
Хрипы			
• отсутствуют	71 (91)	70 (83,3)	0,145
• <1/3 поверхностей легких	7 (9)	14 (16,7)	
• <1/2 поверхностей легких	–	–	
• 2/3 поверхностей легких	–	–	
• вся поверхность легких	–	–	
Набухание яремных вен, см (M±SD)	5,4±0,8	6±1,4	0,011
Набухание яремных вен ≥8 см	4 (5)	21 (25)	0,0004
Гепатомегалия	13 (16,7)	14 (16,7)	1,000
Асцит	0	2 (2,4)	0,170
Отеки нижних конечностей	22 (28,2)	31 (36,9)	0,238
Отеки нижних конечностей			
• нет	57 (73,1)	53 (63,1)	0,308
• пастозность	15 (19,2)	20 (23,8)	
• легкой степени	6 (7,7)	8 (9,5)	
• умеренной степени	–	3 (3,6)	
• выраженной степени	–	0	

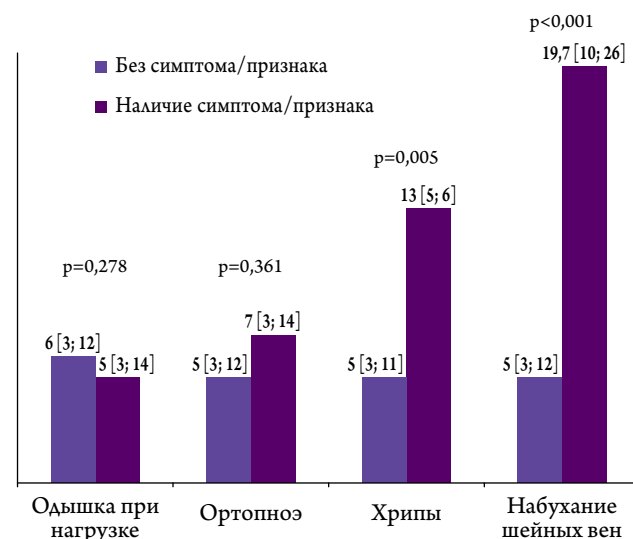
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка;
СН – сердечная недостаточность.

вало с набуханием шейных вен ($r=0,18$; $p=0,040$) и наличием хрипов ($r=0,22$; $p=0,005$).

Прогностическое значение легочного застоя у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности

За время наблюдения (медиана 293 дней) 30 (18,5%) пациентов умерли и 56 (35%) были повторно госпитализированы с ДСН. Пациенты с легочным застоем

Рисунок 2. Медиана суммы В-линий в зависимости от наличия клинических признаков легочного застоя при выписке



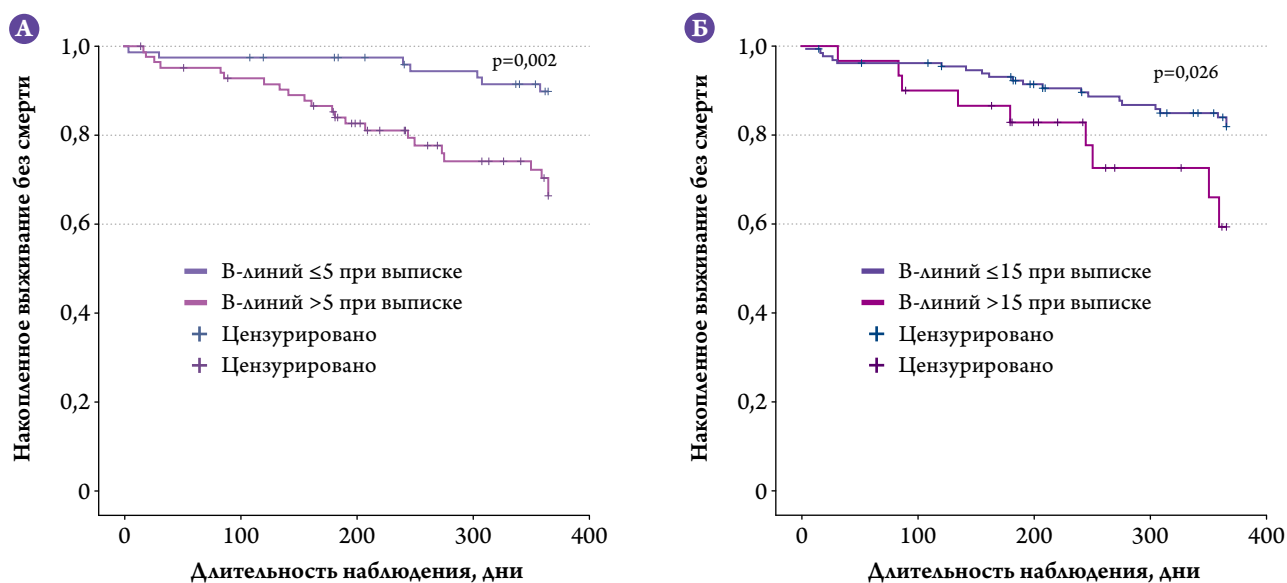
при выписке характеризовались неблагоприятным прогнозом (рис. 3, 4).

Для оценки прогностической значимости наличия легочного застоя (и его выраженности) выполнен однофакторный регрессионный анализ Кокса (табл. 5, 6). Установлено, что среди признаков застоя при выписке с риском неблагоприятных исходов ассоциировалось наличие набухших шейных вен и легочного застоя, выявленного при ультразвуковом сканировании легких (см. табл. 5, 6). По данным многофакторного регрессионного анализа Кокса (включившего пол, возраст, ФВ, функциональный класс СН и набухание шейных вен), сумма В-линий >5 при выписке независимо ассоциировалась с более высокой вероятностью смерти от всех причин в течение года (относительный риск – ОР 2,86 при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,15 до 7,13; $p=0,024$). В аналогичной модели многофакторной регрессии Кокса сумма В-линий >15 независимо ассоциировалась с более высокой вероятностью повторной госпитализации по поводу СН в течение года (ОР 2,83 при 95% ДИ от 1,41 до 5,67; $p=0,003$) после корректировки по возрасту, полу, ФВ, функциональному классу СН и наличию набухших шейных вен при выписке.

Обсуждение

Системный застой при СН в настоящее время является одной из ведущих и наиболее изучаемых проблем. Сложная патофизиология, намного более комплексная, чем только накопление избыточной воды в организме [22], а также отсутствие универсальных критериев для его выявления, с одной стороны, и методов, подтверждающих его полное устранение или достижение так называемой эуволеми, с другой стороны [6], подчеркивают актуальность исследований по сопоставлению

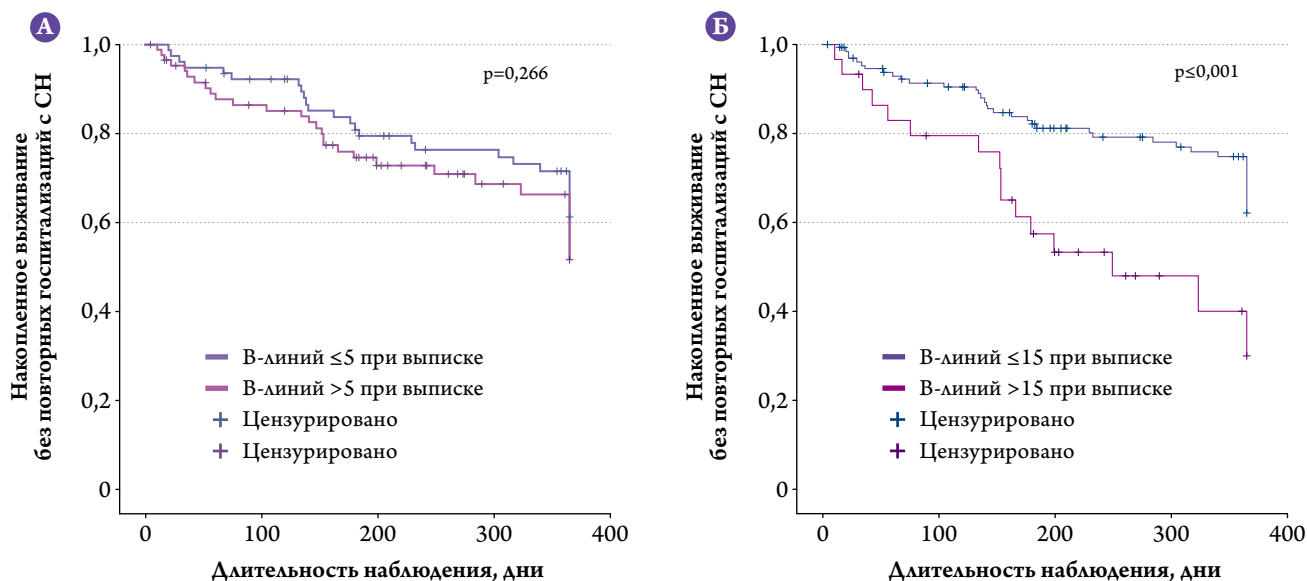
Рисунок 3. Кривые Каплана–Мейера кумулятивной вероятности выживания (без смерти от всех причин) в зависимости от наличия и выраженности легочного застоя по данным УЗИ при выписке



А – в группах в зависимости от наличия (сумма В-линий > 5) легочного застоя;

Б – в группах в зависимости от наличия умеренного (сумма В-линий > 15) легочного застоя.

Рисунок 4. Кривые Каплана–Мейера кумулятивной вероятности выживания без повторных госпитализаций с прогрессированием СН в зависимости от наличия и выраженности легочного застоя по данным УЗИ при выписке



А – в группах в зависимости от наличия (сумма В-линий > 5) легочного застоя;

Б – в группах в зависимости от наличия умеренного (сумма В-линий > 15) легочного застоя. СН – сердечная недостаточность.

клинической и прогностической ценности различных диагностических подходов к его оценке. В представленном исследовании в популяции пациентов с ДСН оценены частота, динамика за время пребывания в стационаре и прогностическая значимость легочного застоя, выявленного при использовании доступных неинвазивных методов – физического исследования, рентгенографии и ультразвукового сканирования легких.

Безусловно, на практике главным инструментом оценки застоя остается физический осмотр. Однако точ-

ность традиционных клинических симптомов и признаков застоя, отражающих увеличение внутрисердечного давления наполнения и избыточное накопление внесосудистой жидкости, относительно невелика по сравнению с внутрисердечной оценкой гемодинамики [5, 6]. В связи с этим было предложено несколько шкал, основанных на комбинированной балльной оценке нескольких клинических параметров [5, 6, 23, 24]. Согласно недавно опубликованному согласительному документу по использованию диуретиков Ассоциации по сердечной недоста-

Таблица 5. Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса для параметров легочного застоя при СН, оцененных разными методами в отношении рисков смерти от всех причин

Параметр	ОР	95% ДИ	р
При поступлении			
Одышка в покое	0,63	(от 0,30 до 1,30)	0,218
Ортопноэ	0,55	(от 0,19 до 1,58)	0,268
Хрипы	0,44	(от 0,10 до 1,87)	0,271
Набухание шейных вен	0,61	(от 0,28 до 1,30)	0,206
Рентгенологические признаки застоя	0,89	(от 0,39 до 2,01)	0,785
Гидроторакс	0,59	(от 0,28 до 1,26)	0,177
Сумма В-линий при поступлении	1,72	(от 0,75 до 3,94)	0,172
Сумма В-линий >30 при поступлении	1,70	(от 0,73 до 3,98)	0,215
При выписке			
Одышка при нагрузке	0,60	(от 0,29 до 1,24)	0,172
Ортопноэ	0,57	(от 0,25 до 1,28)	0,173
Хрипы	0,88	(от 0,30 до 2,52)	0,814
Набухание шейных вен	3,00	(от 1,36 до 6,58)	0,006
Сумма В-линий при выписке	1,05	(от 1,02 до 1,09)	0,001
Сумма В-линий >5 при выписке	3,94	(от 1,68 до 9,21)	0,002
Сумма В-линий >15 при выписке	2,44	(от 1,11 до 5,36)	0,026

СН – сердечная недостаточность;
ДИ – доверительный интервал.

точности Европейского общества кардиологов, наиболее информативным физическим признаком системного застоя может быть набухание шейных вен, которое, отражая перегрузку правых отделов сердца, также обладает достаточно высокой чувствительностью (70%) и специфичностью (79%) в отношении высокого давления наполнения в левом желудочке [6]. Рентгенография органов грудной клетки, представляющая общепринятый метод обследования всех госпитализированных пациентов, также позволяет выявить такие типичные для СН изменения, как кардиомегалия, сосудистое перераспределение и признаки интерстициального или альвеолярного отека. Однако метод не обладает высокой диагностической ценностью: в небольшом гемодинамическом исследовании с участием пациентов с хронической СН перед трансплантацией сердца рентгенологические признаки застоя в легких отсутствовали в 50% случаев умеренного повышения давления заклинивания капилляров легких (16–29 мм рт. ст.) и в 39% случаев его выраженно-го повышения ≥ 30 мм рт. ст. [25]. Перспективным может быть использование количественного ультразвукового метода, основанного на подсчете В-линий. В недавно опубликованном рандомизированном двухцентровом исследовании [26] у 518 пациентов с остро возникшей

Таблица 6. Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса для параметров легочного застоя, оцененных разными методами в отношении рисков повторных госпитализаций по поводу СН

Параметр	ОР	95% ДИ	р
При поступлении			
Одышка в покое	0,60	(от 0,35 до 1,02)	0,061
Ортопноэ	0,61	(от 0,29 до 1,30)	0,205
Хрипы	0,69	(от 0,29 до 1,62)	0,405
Набухание шейных вен ≥ 8 см	0,73	(от 0,41 до 1,31)	0,300
Рентгенологические признаки застоя	0,81	(от 0,41 до 1,58)	0,539
Гидроторакс	0,47	(от 0,47 до 1,41)	0,473
Сумма В-линий при поступлении	0,85	(от 0,51 до 1,42)	0,546
Сумма В-линий >30 при поступлении	0,93	(от 0,53 до 1,62)	0,678
При выписке			
Одышка при нагрузке	0,93	(от 0,55 до 1,58)	0,806
Ортопноэ	0,75	(от 0,35 до 1,58)	0,451
Хрипы	0,68	(от 0,33 до 1,40)	0,304
Набухание шейных вен	0,54	(от 0,28 до 1,03)	0,065
Сумма В-линий при выписке	1,44	(от 1,07 до 1,94)	0,015
Сумма В-линий >5 при выписке	0,74	(от 0,44 до 1,26)	0,276
Сумма В-линий >15 при выписке	2,67	(от 1,47 до 4,83)	<0,001

СН – сердечная недостаточность; ДИ – доверительный интервал.

одышкой продемонстрировано, что подход, основанный на интеграции метода УЗИ легких в обычное скрининговое обследование на этапе диагностики острой ДСН, обладает большей ценностью по сравнению с подходом, основанным на традиционном физическом исследовании, выполнении рентгенографии грудной клетки и оценке уровня NT-proBNP. Точность диагностики СН при использовании УЗИ легких была существенно выше, чем только физическое обследование (площадь под кривой [AUC] 0,95 против 0,88; $p < 0,01$) или его комбинации с рентгенологическим исследованием и определением NTproBNP (AUC 0,95 против 0,87; $p < 0,01$). Напротив, оценка рентгенографии легких и NTproBNP не обладала дополнительным преимуществом по сравнению с только клинической оценкой (AUC 0,87 и 0,85 соответственно; $p > 0,05$). Кроме того, интеграция УЗИ легких ассоциировалась со снижением количества диагностических ошибок на 7,98 случая по сравнению с 2,24 случая на 100 пациентов при применении рентгенографии и NTproBNP [26]. Результаты мета-анализа, включившего 1827 пациентов с одышкой, также свидетельствуют о большей чувствительности УЗИ легких (88%) по сравнению с рентгенографией грудной клетки (73%; $p < 0,001$) при сопоставимой специфичности мето-

дов (90%) [27]. Несомненно, множественные В-линии при остро возникшей одышке отражают наличие интерстициального синдрома, который, помимо накопления жидкости, может быть также обусловлен воспалением или фиброзом легочной паренхимы. Сочетанное использование метода вместе с клинической оценкой и эхокардиографией могут позволить клиницисту с большей точностью определить причины дыхательной недостаточности и оптимизировать лечение.

В представленном исследовании мы не применяли более точных инструментальных методов для исключения сопутствующего легочного фиброза как одной из причин увеличения количества В-линий. Это может быть одним из недостатков работы, однако исходно в представленное исследование не включали пациентов с известной патологией легких, что в целом уменьшает вероятность влияния других сопутствующих состояний на ультразвуковую картину легких.

Методика ультразвукового сканирования легких удобна при мониторинге легочного застоя, учитывая неинвазивность и возможность выполнения исследования у постели больного. Продемонстрировано, что у пациентов с острой СН динамику легочного застоя методом УЗИ можно определить уже в первые 3 ч пребывания в стационаре [13]. Уменьшение количества В-линий было отмечено уже через 1–2 ч после начала диуретической терапии [28] и сеанса гемодиализа [29]. По предварительным данным, динамическая оценка легочного застоя с учетом количества В-линий может способствовать сокращению длительности пребывания в стационаре [30].

В выполненном нами исследовании установлено, что при поступлении признаки легочного застоя, по клиническим данным и результатам УЗИ, наблюдались у всех пациентов, в 87,7% случаев исходный легочный застой подтверждался рентгенографией легких. Мы получили ассоциации исходно тяжелого легочного застоя, по данным УЗИ, с набуханием шейных вен и рентгенологическими признаками застоя, существенно большим уровнем NT-proBNP. Нами продемонстрирована высокая частота остаточного легочного застоя при выписке. Выявленная нами более высокая частота остаточного застоя, по клиническим данным, вероятно, может быть связана с часто наблюдаемой при выписке одышкой при физической нагрузке (почти у 50% пациентов). Кроме того, у пациентов с одышкой количество В-линий было парадоксально (хотя и недостоверно) ниже, что в очередной раз подчеркивает низкую специфичность клинических параметров застоя, поскольку очевидно, что, помимо легочного застоя, одышка при физической нагрузке может быть также обусловлена низкой тренированностью, сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких, анемией или дефицитом

железа. В нашем исследовании пациенты с остаточным легочным застоем, по данным УЗИ легких, при выписке характеризовались более высоким функциональным классом СН, тенденцией к преобладанию фенотипа СН с низкой ФВ, большим диаметром и частотой набухания шейных вен. Отсутствие достоверных отличий по частоте клинических признаков накопления внесудистой жидкости (отеки, хрипы, гидроторакс, асцит), как в группах в зависимости от наличия исходно тяжелого застоя при поступлении, так и в группах с легочным застоем и без легочного застоя при выписке, может быть связано с патофизиологической основой В-линий. Отражая накопление жидкости в интерстициальном пространстве легких, В-линии, вероятно, могут определяться у пациентов на начальных доклинических этапах СН, а также у пациентов с ДСН и застоем, вызванным не накоплением, а перераспределением жидкости из сосудистого бассейна брюшной полости в центральный легочный кровоток, что служит патофизиологическим механизмом 50% случаев острой СН [22].

Согласно накопленным данным, внедрение дополнительных методов, в том числе УЗИ легких, часто позволяет выявить застой в отсутствие клинических признаков, что несет важную информацию, поскольку субклинический застой обладает неблагоприятным прогностическим значением [8, 18, 21]. Однако независимая ценность каждой дополнительной инструментальной методики остается малоизученной, а в связи с этим неоднозначной. При обычном обследовании 342 амбулаторных пациентов со стабильной СН [21] застой определялся у 71%: в 41% случаев по клиническим данным, в 58% – по ультразвуковым параметрам (оцененным по сумме В-линий, диаметру нижней полой и внутренней яремной вены до и после пробы Вальсальвы). Частота субклинического застоя, выявленного только с использованием ультразвуковых признаков, составила 59%: у 15% пациентов наблюдалось ≥ 14 В-линий при методике сканирования 28 зон легочной поверхности, у 29% – дилатация нижней полой вены > 2 см, у 20% – патологическое соотношение диаметра внутренней яремной вены во время пробы Вальсальвы и в покое. По крайней мере один субклинический ультразвуковой признак застоя был выявлен в 43% случаев. Несмотря на то что каждый из клинических и ультразвуковых признаков обладал негативной прогностической ценностью, в многофакторной модели независимыми предикторами смерти или госпитализации по поводу СН были увеличение уровня NT-proBNP, диаметра нижней полой вены и соотношение диаметра внутренней яремной вены во время пробы Вальсальвы и в покое [21].

В нашем исследовании по данным однофакторного анализа установлено, что среди клинических признаков только набухшие шейные вены ассоциировались с неблагоприятным

гоприятным прогнозом. Однако проведенный нами многофакторный анализ, включивший оба признака, показал, что только наличие >5 В-линий независимо ассоциировалось с риском смерти от всех причин. Пациенты с суммой В-линий >15 характеризовались более высоким риском повторной госпитализации по поводу СН в течение 12 мес (см. рис. 3, 4).

Результаты опубликованных исследований также свидетельствуют, что оценка количества В-линий позволяет выявить группу риска неблагоприятных отдаленных исходов в популяции как амбулаторных, так и госпитализированных пациентов с СН. При исследовании у амбулаторных пациентов сумма В-линий ≥ 3 при УЗИ по методике сканирования 5 или 8 зон ассоциировалась с 4-кратным риском смерти или повторных госпитализаций по поводу СН в течение 6 мес [13]. У пациентов с острой СН сумма В-линий >15 при выписке при сканировании 28 зон ассоциировалась с более чем 5-кратным увеличением риска смерти или повторной госпитализации по поводу СН [13]. В других исследованиях также было показано, что сохранение В-линий при выписке у пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией СН, ассоци-

ировано с риском повторных госпитализаций по поводу острой декомпенсации СН через 3 и 6 мес [17–19], что, вероятно, характеризует УЗИ легких как потенциальный метод выявления остаточного гемодинамического застоя в отсутствие значительных клинических признаков накопления жидкости.

Заключение

Высокая частота и одинаковая выраженность легочного застоя, выявляемого методом ультразвукового сканирования, независимо от наличия и выраженности большинства клинических симптомов и признаков, возможность мониторингирования его динамики в сочетании с простотой, доступностью и прогностической значимостью метода подчеркивают необходимость его более широкого применения в рутинной клинической практике. Независимое неблагоприятное прогностическое значение суммы В-линий >5 и >15 при выписке может позволить улучшить стратификацию пациентов, госпитализированных с ДСН, по риску неблагоприятных исходов и, соответственно, своевременно оптимизировать терапию.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu. A., Garganeeva A. A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(56):8–164. [Russian: Мареєв В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(56):8–164]. DOI: 10.18087/cardio.2475
2. 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 Journal of Heart Failure*. 2016;18(8):891–975. DOI: 10.1002/ejhf.592
3. 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
4. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2016;17(12):1321–60. DOI: 10.1093/ehjci/jew082
5. Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P, Barsuk JH, Blair JEA, Cleland JG et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *European Journal of Heart Failure*. 2010;12(5):423–33. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq045
6. Mullens W, Damman K, Harjola V-P, Mebazaa A, Brunner-La Rocca H-P, Martens P et al. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology: Diuretics in heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(2):137–55. DOI: 10.1002/ejhf.1369
7. Collins SP, Lindsell CJ, Storrow AB, Abraham WT. Prevalence of Negative Chest Radiography Results in the Emergency Department Patient With Decompensated Heart Failure. *Annals of Emergency Medicine*. 2006;47(1):13–8. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2005.04.003
8. Kleiner Shochat M, Fudim M, Shotan A, Blondheim DS, Kazatsker M, Dahan I et al. Prediction of readmissions and mortality in patients with heart failure: lessons from the IMPEDANCE-HF extended trial: Readmissions and mortality in patients with heart failure. *ESC Heart Failure*. 2018;5(5):788–99. DOI: 10.1002/ehf2.12330
9. Peacock WF, M. Albert N, D. White R, L. Emerman C. Bioimpedance Monitoring: Better Than Chest X-Ray for Predicting Abnormal Pulmonary Fluid? *Congestive Heart Failure*. 2000;6(2):86–9. DOI: 10.1111/j.1527-5299.2000.80141.x
10. Ricci F, Aquilani R, Radico F, Bianco F, Dipace GG, Miniero E et al. Role and importance of ultrasound lung comets in acute cardiac care. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2015;4(2):103–12. DOI: 10.1177/2048872614553166
11. Picano E, Pellikka PA. Ultrasound of extravascular lung water: a new standard for pulmonary congestion. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2097–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw164
12. Picano E, Scali MC, Ciampi Q, Lichtenstein D. Lung Ultrasound for the Cardiologist. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018;11(11):1692–705. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.06.023
13. Platz E, Merz AA, Jhund PS, Vazir A, Campbell R, McMurray JJ. Dynamic changes and prognostic value of pulmonary congestion

- by lung ultrasound in acute and chronic heart failure: a systematic review: Lung ultrasound in acute and chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(9):1154–63. DOI: 10.1002/ejhf.839
14. Curbelo J, Rodriguez-Cortes P, Aguilera M, Gil-Martinez P, Martín D, Suarez Fernandez C. Comparison between inferior vena cava ultrasound, lung ultrasound, bioelectric impedance analysis, and natriuretic peptides in chronic heart failure. *Current Medical Research and Opinion*. 2019;35(4):705–13. DOI: 10.1080/03007995.2018.1519502
15. Alekhin M.N. Lung ultrasonography in the diagnosis of extravascular lung water. *Creative Cardiology*. 2015;1:27–37. [Russian: Алевин М.Н. Ультразвуковое исследование легких для диагностики внесосудистой жидкости. *Креативная кардиология*. 2015;1:27–37]
16. Skorodumova E.G., Kostenko V.A., Skorodumova E.A., Siverina A.V. Assessment of interstitial edema in patients with intermediate function of the left ventricle after resolving of acute decompensation of heart failure. *Translational Medicine*. 2018;5(3):23–7. [Russian: Скородумова Е.Г., Костенко В.А., Скородумова Е.А., Сиверина А.В. Оценка интерстициального отека у пациентов с промежуточной функцией левого желудочка после купирования острой декомпенсации сердечной недостаточности. *Трансляционная медицина*. 2018;5(3):23–7]. DOI: 10.18705/2311-4495-2018-5-3-23-27
17. Coiro S, Porot G, Rossignol P, Ambrosio G, Carluccio E, Tritto I et al. Prognostic value of pulmonary congestion assessed by lung ultrasound imaging during heart failure hospitalisation: A two-centre cohort study. *Scientific Reports*. 2016;6(1):39426. DOI: 10.1038/srep39426
18. Gargani L, Pang PS, Frassi F, Miglioranza MH, Dini FL, Landi P et al. Persistent pulmonary congestion before discharge predicts rehospitalization in heart failure: a lung ultrasound study. *Cardiovascular Ultrasound*. 2015;13(1):40. DOI: 10.1186/s12947-015-0033-4
19. Cogliati C, Casazza G, Ceriani E, Torzillo D, Furlotti S, Bossi I et al. Lung ultrasound and short-term prognosis in heart failure patients. *International Journal of Cardiology*. 2016;218:104–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.05.010
20. Tojo Villanueva M del C, Fernández López M, Canora Lebrato J, Satué Bartolomé JÁ, San Martín Prado A, Zapatero Gaviria A. Utilidad pronóstica de la ecografía pulmonar en el seguimiento ambulatorio de pacientes con insuficiencia cardiaca. *Medicina Clínica*. 2016;147(1):13–5. DOI: 10.1016/j.medcli.2016.02.026
21. Pellicori P, Shah P, Cuthbert J, Urbinati A, Zhang J, Kallvikbacka-Bennett A et al. Prevalence, pattern and clinical relevance of ultrasound indices of congestion in outpatients with heart failure: Congestion by ultrasound in heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2019; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1002/ejhf.1383
22. Fudim M, Hernandez AF, Felker GM. Role of Volume Redistribution in the Congestion of Heart Failure. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(8):e006817. DOI: 10.1161/JAHA.117.006817
23. Ambrosy AP, Pang PS, Khan S, Konstam MA, Fonarow GC, Traver B et al. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: findings from the EVEREST trial. *European Heart Journal*. 2013;34(11):835–43. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs444
24. Lala A, McNulty SE, Mentz RJ, Dunlay SM, Vader JM, AbouEzzeddine OF et al. Relief and Recurrence of Congestion During and After Hospitalization for Acute Heart Failure: Insights From Diuretic Optimization Strategy Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure (DOSE-AHF) and Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARESS-HF). *Circulation: Heart Failure*. 2015;8(4):741–8. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001957
25. Chakko S, Woska D, Martinez H, de Marchena E, Futterman L, Kessler KM et al. Clinical, radiographic, and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care. *The American Journal of Medicine*. 1991;90(3):353–9
26. Pivetta E, Goffi A, Nazerian P, Castagno D, Tozzetti C, Tizzani P et al. Lung ultrasound integrated with clinical assessment for the diagnosis of acute decompensated heart failure in the emergency department: a randomized controlled trial. *European Journal of Heart Failure*. 2019; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1002/ejhf.1379
27. Maw AM, Hassanin A, Ho PM, McInnes MDF, Moss A, Juarez-Colunga E et al. Diagnostic Accuracy of Point-of-Care Lung Ultrasonography and Chest Radiography in Adults With Symptoms Suggestive of Acute Decompensated Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*. 2019;2(3):e190703. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.0703
28. Martindale JL, Secko M, Kilpatrick JF, deSouza IS, Paladino L, Aherne A et al. Serial Sonographic Assessment of Pulmonary Edema in Patients With Hypertensive Acute Heart Failure: Serial Lung Sonography in Acute Heart Failure. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2018;37(2):337–45. DOI: 10.1002/jum.14336
29. Donadio C, Bozzoli L, Colombini E, Pisanu G, Ricchiuti G, Picano E et al. Effective and Timely Evaluation of Pulmonary Congestion: Qualitative Comparison Between Lung Ultrasound and Thoracic Bioelectrical Impedance in Maintenance Hemodialysis Patients. *Medicine*. 2015;94(6):e473. DOI: 10.1097/MD.0000000000000473
30. Mozzini C, Di Dio Perna M, Pesce G, Garbin U, Fratta Pasini AM, Ticinesi A et al. Lung ultrasound in internal medicine efficiently drives the management of patients with heart failure and speeds up the discharge time. *Internal and Emergency Medicine*. 2018;13(1):27–33. DOI: 10.1007/s11739-017-1738-1

Поступила 20.03.19 (Received 20.03.19)

Калашникова Ю. С., Магилевец А. И., Пэк Д. В., Бабкина К. Г., Золотухин П. Ю.,
Гришин А. А., Гломозда Г. А., Шварев Н. Ю., Исайн М. В., Шнейдер Ю. А.
ФГБУ «Федеральный центр высоких медицинских технологий» Минздрава России, Калининград, Россия

РАННЯЯ ИНВАЗИВНАЯ СТРАТЕГИЯ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕ 75 ЛЕТ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ. РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Ключевые слова: острый коронарный синдром, старческий возраст,
чрескожное коронарное вмешательство, ранняя инвазивная стратегия.

Ссылка для цитирования: Калашникова Ю. С., Магилевец А. И., Пэк Д. В., Бабкина К. Г., Золотухин П. Ю., Гришин А. А., Гломозда Г. А., Шварев Н. Ю., Исайн М. В., Шнейдер Ю. А. Ранняя инвазивная стратегия у пациентов старше 75 лет с острым коронарным синдромом. Результаты одноцентрового исследования. Кардиология. 2019;59(8):15–24.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка клинического статуса, коморбидной патологии, осложнений, госпитальной летальности и ее структуры в зависимости от возраста и вида острого коронарного синдрома (ОКС) в условиях ранней инвазивной стратегии. **Материалы и методы.** Проведено ретроспективное сплошное исследование, в которое включали пациентов, подвергшихся экстренной и срочной реваскуляризации миокарда по поводу ОКС (n=1353) в Федеральном центре высоких медицинских технологий Калининграда в 2014–2016 гг. В 1-ю группу вошли 984 пациента моложе 75 лет, во 2-ю группу – 369 пациентов старше 75 лет. По материалам истории болезни проводили анализ анамнестических и клинико-лабораторных данных. **Результаты.** Средний возраст пациентов в 1-й группе составил 60±8,6 года, во 2-й группе – 80,1±4,2 года. У пациентов старше 75 лет был значительно отягощен анамнез по инфаркту миокарда и инсульту. У пациентов старческого возраста достоверно чаще встречались низкая фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), хроническая сердечная недостаточность, клапанная патология и фибрилляция предсердий. Изучаемые группы не различались достоверно по структуре ОКС. В группе пациентов старше 75 лет значимо чаще встречались тяжелые проявления острой сердечной недостаточности (ОСН) и кардиогенного шока: Killip III – 5,9 и 11,4% (p=0,002); Killip IV 2,1 и 9,1% (p<0,0001), в 1-й и 2-й группах соответственно), была выше балльная оценка риска по шкале GRACE и выше риск кровотечения. Общая госпитальная летальность составила 3,1% в группе пациентов моложе 75 лет и 10% в группе пациентов старческого возраста (p<0,0001). Летальность при ОКС с подъемом сегмента ST в 1-й группе составила 2,6%, во 2-й группе – 9,5% (p<0,0001), при ОКС без подъема сегмента ST – 0,5 и 0,5% соответственно. Изучаемые группы достоверно различались по летальности от ОСН (2 и 6,5% в 1-й и 2-й группах соответственно; p<0,0001) и от осложнений стентирования (тромбоз стента + феномен no-reflow): 0,5% – в 1-й группе и 2,4% – во 2-й группе (p=0,01). Летальность от ОСН была сопоставимой у пациентов с сохраненной и средней ФВ ЛЖ в разных возрастных группах и статистически значимо различалась среди пациентов с низкой ФВ ЛЖ в зависимости от возраста: 7,3% в 1-й группе и 18,6% во 2-й группе (p<0,0001). По частоте кровотечений изучаемые группы статистически значимо не различались. **Заключение.** ОКС у пациентов старческого возраста имеет клинически более тяжелое, чем ОКС у пациентов моложе 75 лет, течение. Ранняя инвазивная стратегия эффективна вне зависимости от возраста и вида ОКС. У пациентов старше 75 лет выше частота летальных исходов от осложнений стентирования и ОСН. ОСН чаще была причиной смерти у пациентов старческого возраста с низкой ФВ ЛЖ. В остальном структура осложнений и летальности сходна у пациентов разного возраста.

Kalashnikova Yu. S., Magilevets A. I., Pek D. V., Babkina K. G., Zolotukhin P. Yu.,
Grishin A. A., Glomozda G. A., Shvarev N. Yu., Isayan M. V., Schneider Yu. A.
Federal centers of High Medical Technologies Health Ministry, Kaliningrad, Russia

EARLY INVASIVE STRATEGY IN PATIENTS OVER 75 YEARS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME. A SINGLE CENTER STUDY

Keywords: acute coronary syndrome; very elderly patients; percutaneous coronary intervention; early invasive strategy.

For citation: Kalashnikova Yu. S., Magilevets A. I., Pek D. V., Babkina K. G., Zolotukhin P. Yu., Grishin A. A., Glomozda G. A., Shvarev N. Yu., Isayan M. V., Schneider Yu. A. Early Invasive Strategy in Patients over 75 Years with Acute Coronary Syndrome. A Single Center Study. Kardiologiia. 2019;59(8):15–24.

SUMMARY

Objective: to assess the clinical status, comorbidities, complications, in-hospital mortality and its structure in dependence of age and type of acute coronary syndrome (ACS) in case of early invasive strategy of ACS management. **Materials and methods:** we included in this retrospective study data of all patients (n=1353) with ACS subjected to emergency and urgent myocardial revascularization in High Medical Technologies Center (Kaliningrad, Russia) in 2014–2016. Age of 984 patients was <75 (group 1) and of 369 ≥75 years (group 2). **Results.** Mean age was 60±8.6 and 80.1±4.2 years, in groups 1 and 2, respectively. Anamnesis of group 2 patients was substantially burdened by myocardial infarction and stroke, they significantly more often had reduced left ventricular ejection fraction (EF), congestive heart failure, valve disorders, and atrial fibrillation. Patients of group 2 more frequently had severe manifestations of acute heart failure (AHF) and cardiogenic shock. Portions of patients with Killip class III were 5.9 and 11.4%, IV – 2.1% and 9.1% in 1 and 2, respectively. Group 2 patients compared with those of group 1 had higher GRACE score and higher bleeding risk. In-hospital all-cause mortality was 3.1 and 10%, ST elevation myocardial infarction mortality – 2.6 and 9.5% in groups 1 and 2, respectively. Non-ST elevation myocardial infarction + unstable angina mortality (0.5%) did not differ between groups. Mortality from AHF (2 and 6.5%) and percutaneous coronary intervention complications (stent thrombosis and no-reflow) (0.5 and 2.4%) was significantly higher in group 2. AHF mortality was similar in patients with preserved and mid-range EF of both groups, but among those with reduced EF it was significantly higher in group 2 compared with group 1 (7.3 vs. 18.6%, respectively). There were no significant differences between groups in rates of gastro-intestinal and major bleedings. **Conclusions.** Clinical course of ACS was more severe in patients aged ≥75 years compared with patients aged <75 years. Early invasive strategy was effective irrespective of patient's age and ACS type. Rate of fatal outcomes due to complications of stenting and AHF were higher among very elderly patients. AHF more often caused death in very elderly patients with reduced EF. The rest of the structure of complications and mortality was similar in patients of different ages.

Information about the corresponding author: Kalashnikova Yuliya S. – PhD. E-mail: jk07@bk.ru

Острый коронарный синдром (ОКС) объединяет в себе такие состояния, как нестабильная стенокардия (НС) и инфаркт миокарда (ИМ), при которых требуется оказание неотложной медицинской помощи. По данным российского регистра «РЕКОРД-3», только у 39% пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST) на электрокардиограмме (ЭКГ) проведено первичное чрескожное коронарное вмешательство (пЧКВ). Госпитальная летальность у данной категории пациентов составила 10% [1].

Стратегия раннего инвазивного вмешательства при ОКС успешно реализована и применяется во многих экономически развитых странах [2, 3]. Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) предпочтительнее тромболитика с условием соблюдения оптимального времени «первый медицинский контакт» (ПМК) – баллон у всех пациентов независимо от возраста при ОКСпST, и ранняя инвазивная стратегия (РИС) предпочтительна у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ (ОКСбпST) с очень высоким, высоким и средним риском развития осложнений [2, 3]. РИС предполагает проведение коронарографии (КГ) в короткие сроки от момента поступления в стационар с последующим проведением пЧКВ, аортокоронарного шунтирования (АКШ) и/или оптимального медикаментозного лечения [3]. С 2014 г. ФГБУ ФЦВМТ Минздрава России (г. Калининград) начал работу по оказанию помощи пациентам с ОКС в Калининградской области с позиций крупного центра, оказывающего инвазивную помощь в режиме 24 ч / 7 дней в неделю.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – самая частая причина заболеваемости и смертности лиц старческого возраста в мире [4]. Пациенты старше 75 лет часто недостаточно представлены в публикуемых исследованиях по ОКС [5, 6], хотя составляют значительную и постоянно возрастающую часть данной популяции. Летальность от ОКС прогрессивно увеличивается с возрастом и остается высокой в экономически развитых странах среди пациентов пожилого и старческого возраста [5, 6]. Так, в Англии и Уэльсе госпитальная летальность у пациентов ≥85 лет с ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ (ИМпST) составляла 19,4% в 2010 г., а у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST на ЭКГ (ИМбпST) – 20,4% [7]. В российских исследованиях данные по летальности у пациентов старческого возраста с ОКС широко не представлены.

Показано, что пациенты старшей возрастной группы получают оптимальное лечение и реваскуляризацию миокарда реже, чем молодые пациенты [4, 5], однако в случае выполнения реваскуляризации снижается госпитальная летальность, улучшается 6-месячная выживаемость и не повышается риск развития инсульта [3, 8]. Согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов, не существует возрастных ограничений для реперфузионной терапии при ОКСпST, особенно для пЧКВ [2]. По данным NEW YORK Registry [4], удалось снизить госпитальную летальность до 4,7% у пациентов старше 80 лет с ОКСбпST в условиях РИС. В настоящее время необходимы дальнейшие исследования, посвященные особенностям течения ОКС у пациентов старших возрастных групп, для выработки оптимальной тактики лечения пациентов данной категории с целью

снижения госпитальной летальности и частоты развития отдаленных осложнений.

Цель исследования: оценка клинического статуса, коморбидной патологии, осложнений, госпитальной летальности и ее структуры в зависимости от возраста и вида ОКС в условиях РИС.

Материалы и методы

В ФЦВМТ РИС предусматривает проведение КГ всем пациентам в кратчайшие сроки с последующим стентированием коронарной артерии (КА) в случае ОКСпСТ и при наличии очень высокого, высокого и среднего риска при ОКСбпСТ.

С учетом географической «компактности» Калининградской области и наличия двух инвазивных центров на ее территории, у большинства пациентов с ОКСпСТ скорая медицинская помощь (СМП) выбирает стратегию пЧКВ, которое проводится в ФЦВМТ в сроки до 12 ч от момента ПМК или в любые сроки при наличии гемодинамической нестабильности, кардиогенного шока, угрожающих жизни аритмий, сохраняющейся ишемии.

К группе очень высокого риска относятся пациенты с ОКСбпСТ с гемодинамической, клинической или электрической нестабильностью. К пациентам группы высокого риска относятся лица с установленным ИМбпСТ с повышением уровня высокочувствительного тропонина I (вч-ТнI), с изменениями сегмента ST на ЭКГ в динамике, и/или риском по шкале GRACE > 140 баллов (<https://medicalc.ru/grace>). Средний риск выявляется у пациентов с ОКСбпСТ с оценкой по шкале GRACE от 109 до 140 баллов и отягощенным анамнезом: наличием сахарного диабета (СД), хронической почечной недостаточности (ХПН), низкой фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и/или хронической сердечной недостаточности (ХСН), с ранней постинфарктной стенокардией, ЧКВ/АКШ в анамнезе.

Пациенты с низким риском по шкале GRACE, без повышения уровня вч-ТнI в динамике, без повторяющегося болевого синдрома и/или эквивалентов стенокардии, без острых окклюзий коронарного русла, но с наличием стенозирующих поражений КА после КГ переводятся в кардиохирургическое отделение, где их ведут консервативно с плановым решением консилиума специалистов о необходимости и характере реваскуляризации.

При поступлении в приемное отделение пациента осматривает кардиолог, у пациента берут кровь для анализа (общий и биохимический, коагулограмма, выявление инфекций, группа крови и вч-ТнI), он или его родственники подписывают информированное согласие на лечение, при необходимости вызывается анестезиолого-реанимационная бригада и пациента направляют в операционную, минуя реанимационное отделение.

В ФЦВМТ принято выполнение пЧКВ инфарктсвязанной артерии. При множественном гемодинамически значимом поражении КА и стабильном состоянии в подостром периоде консилиум принимает решение о проведении АКШ или поэтапного ЧКВ. При невозможности достоверной ангиографической идентификации стеноза, ответственного за развитие ОКС, проводят пЧКВ нескольких пораженных КА. АКШ как метод экстренной реваскуляризации применяется в основном у пациентов со сложной коронарной анатомией, не подходящей для пЧКВ, и с осложнениями пЧКВ.

Все пациенты после стентирования и/или АКШ по поводу ОКС поступают в отделение анестезиологии-реанимации № 2 с целью дальнейшего лечения, наблюдения и мониторинга. Плановая лекарственная терапия, включающая антикоагулянтную (АКТ) и антиагрегантную (ААТ) терапию, начинается на этапе СМП и продолжается в стационаре согласно внутреннему протоколу, базирующемуся на современных рекомендациях [2]. При возникновении осложнений пациентам проводят необходимые мероприятия по поддержанию витальных функций.

Таким образом, проведено ретроспективное обсервационное сравнительное одноцентровое исследование. В него включали пациентов с экстренной (пациенты с ОКСпСТ и ОКСбпСТ очень высокого риска) и срочной (пациенты с ОКСбпСТ высокого и среднего риска) реваскуляризацией миокарда по поводу ОКС в ФЦВМТ в 2014–2016 гг. Критериев исключения не было (сплошное исследование). Все поступившие в отделение анестезиологии-реанимации № 2 после реваскуляризации пациенты были разделены на 2 группы по возрастному признаку (согласно классификации возрастов ВОЗ): в 1-ю группу были включены пациенты моложе 75 лет (≤ 74 лет), 2-ю группу составили пациенты старше 75 лет (≥ 75 лет). По материалам истории болезни проводили анализ анамнестических и клинико-лабораторных данных. Диагноз ИМ устанавливали на основании Третьего универсального определения ИМ по диагностическим критериям ИМ I типа [9]. Уровень вч-ТнI определяли методом иммунного анализа при помощи реактива TnI-Ultra на аппарате Advia Centaur CP (99-й перцентиль верхнего порога детекции – 0,05 нг/мл, коэффициент вариации – 10%). Всем пациентам выполняли эхокардиографию (ЭхоКГ) в первые 24 ч от момента поступления. Сохраненной считали ФВ ЛЖ > 50% (сФВ ЛЖ), средняя ФВ (срФВ ЛЖ) равнялась 40–49%, низкой ФВ ЛЖ (нФВ ЛЖ) – менее 40% [10]. Клапанную патологию определяли как клинически значимую при наличии недостаточности больше либо равной II степени и/или при наличии умеренного и/или выраженного стеноза любого из клапанов. Ангиографический успех процедуры определяли при кро-

вотоке в дистальном отделе TIMI ≥ 2 [11]. Клинический успех определяли как ангиографический успех без клинически значимых осложнений в течение данной госпитализации: смерть, ИМ, инсульт, экстренное АКШ. Риск кровотечения для каждого пациента перед ПЧКВ был оценен ретроспективно с использованием шкалы NCDR CathPCI Bleeding Risk Score [12]. Исходная почечная недостаточность определялась как снижение скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м² по формуле MDRD [11]. Срок наблюдения составлял весь госпитальный этап до выписки (в среднем $11,2 \pm 3,4$ дня).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета программ Statistica 6.0. Количественные данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) при наличии признаков нормального распределения, для межгруппового сравнения при этом применялся критерий Стьюдента. При распределении, отличном от нормального, данные представлены как медиана (Me) и 95% доверительный интервал, при этом для межгруппового сравнения использовался критерий Манна-Уитни. Для категориальных признаков применялся двусторонний критерий χ^2 Пирсона. Критический уровень значимости составил 0,05.

Результаты

В исследование были включены 1353 пациента, при этом 984 пациента моложе 75 лет составили контрольную группу (1-я группа) и 369 пациентов старше 75 лет – основную группу (2-я группа). Средний возраст пациентов в 1-й группе составил $60 \pm 8,6$ года, во 2-й группе – $80,1 \pm 4,2$ года. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов представлена в табл. 1. У пациентов старческого возраста чаще встречались такие факторы риска, как артериальная гипертензия (АГ), СД и гиперлипидемия, был отягощен анамнез по ИМ и инсульту. Пациенты 2-й группы также чаще страдали от коморбидной патологии: проявлений атеросклеротической болезни сосудов, дисциркуляторной энцефалопатии, хронической обструктивной болезни легких, ХПН, по сравнению с более молодыми пациентами у них был ниже уровень гемоглобина и достоверно чаще встречались низкая ФВ ЛЖ, ХСН, клапанная патология и фибрилляция предсердий.

По виду ОКС 1-я и 2-я группы были сопоставимы: ОКСпСТ – 47,8 и 45,5%, ОКСбпСТ – 52,5 и 54,5% соответственно. В табл. 2 представлены характеристики основного заболевания при поступлении в стационар. Доля пациентов с высоким риском по шкале GRACE была достоверно выше во 2-й группе. Кроме того, в группе пациентов старше 75 лет чаще встречались тяжелые проявления ОШН и ожидаемо был выше риск кровотечения. Исходный уровень вч-ТнI в группах был сопоставим, тогда как максимальный уровень был статистически значимо выше в груп-

Таблица 1. Основные клинико-анамнестические характеристики пациентов с ОКС

Показатель	Пациенты <75 лет (1-я группа)	Пациенты ≥ 75 лет (2-я группа)
Всего	984 (72,9)	369 (27,1)*
Возраст, годы, $M \pm SD$	$60 \pm 8,6$	$80,1 \pm 4,2$; $p < 0,001$
Женщины	279 (28)	263 (71)*; $p < 0,001$
Мужчины	705 (72)	107 (29)*; $p < 0,001$
Индекс массы тела, кг/м ²	$29,2 \pm 4,4$	$28,3 \pm 4,2$; $p = 0,001$
Ожирение I–III степени	127 (12,9)	41 (11,1); $p = 0,321$
СД	191 (19,4)	96 (26,1)*; $p = 0,007$
АГ	672 (68,3)	307 (83,1)*; $p < 0,001$
Гиперлипидемия	625 (63,5)	281 (76,2)*; $p < 0,001$
Атеросклероз периферических сосудов (брахиоцефальные артерии, артерии нижних конечностей, почек)	218 (22,1)	134 (36,2)*; $p < 0,001$
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , $M \pm SD$	$67,2 \pm 20,4$	$54,9 \pm 19,5$ *; $p < 0,001$
СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²	310 (31,7)	247 (70)**; $p < 0,001$
Курение	411 (41,8)	41 (11,1)*; $p < 0,001$
Курение в анамнезе	729 (74,1)	272 (63,7)*; $p < 0,001$
ХОБЛ I–III стадии	164 (16,7)	78 (21,6)*; $p = 0,035$
ДЭП	380 (38,6)	235 (67,8)*; $p < 0,001$
ДЭП, обострение за время госпитализации	19 (1,9)	15 (4,1)*; $p = 0,038$
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	84 (8,5)	34 (9,2); $p = 0,552$
Гемоглобин, г/л ($M \pm SD$)	$134,6 \pm 20,4$	$120,2 \pm 21,4$ *; $p < 0,001$
Клапанная патология	260 (26,4)	201 (54,5)*; $p < 0,001$
ХСН	37 (3,8)	34 (9,1)*; $p < 0,001$
ФВ ЛЖ $> 50\%$	425 (44,2)	122 (35,9)*; $p = 0,008$
ФВ ЛЖ ≤ 40 –49%	361 (37,6)	115 (33,8); $p = 0,178$
ФВ ЛЖ $< 40\%$	175 (18,2)	103 (30,3)*; $p < 0,001$
ЭхоКГ ^{##} , абс.	961	340
ФП	95 (9,6)	103 (28)*; $p < 0,001$
ИМ в анамнезе	151 (15,3)	87 (23,6)*; $p < 0,001$
Инсульт в анамнезе	29 (2,9)	25 (6,7)*; $p = 0,001$
Реваскуляризация миокарда в анамнезе (АКШ+ЧКВ)	16 (1,6)	5 (1,3); $p = 0,209$

Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или $M \pm SD$. * – здесь и далее различия между группами статистически значимы; # – из анализа исключены пациенты с кардиогенным шоком; ## – пациентам, умершим в рентгенооперационной, а также в первые часы в отделении анестезиологии-реанимации № 2, ЭхоКГ не проведена. ОКС – острый коронарный синдром; СД – сахарный диабет; АГ – артериальная гипертензия; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ДЭП – дисциркуляторная энцефалопатия; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЭхоКГ – эхокардиография; ФП – фибрилляция предсердий; ИМ – инфаркт миокарда; АКШ – аортокоронарное шунтирование; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 2. Характеристики основного заболевания при поступлении пациентов с ОКС в зависимости от возраста

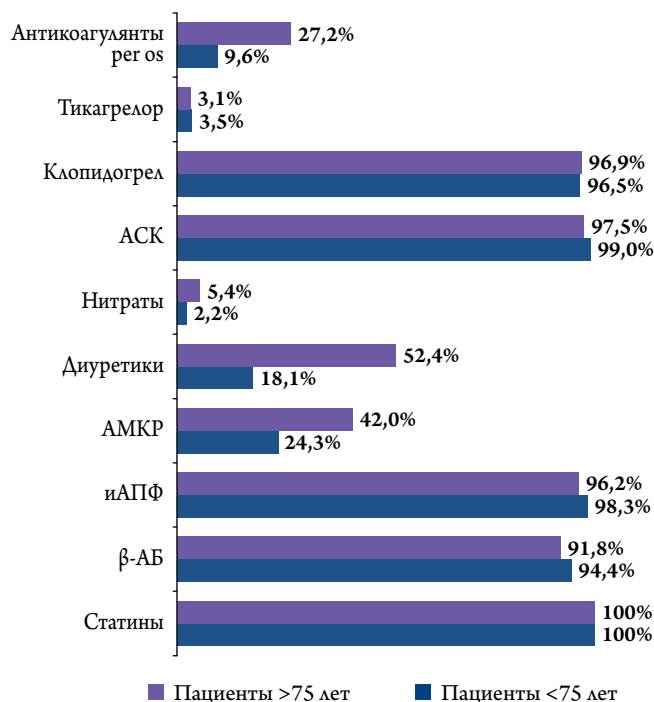
Показатель	Пациенты <75 лет (1-я группа)	Пациенты ≥75 лет (2-я группа)
ОКСпСТ (ИМпСТ)	470 (47,8)	168 (45,5); p=0,512
ОКСбпСТ (ИМбпСТ)	153 (15,6)	70 (19); p=0,189
НС	361 (36,6)	131 (35,5); p=0,734
ОКСбпСТ (ИМбпСТ+НС)	514 (52,2)	201 (54,5); p=0,325
GRACE >140 баллов	179 (34,9)	134 (66,7)*; p<0,001
GRACE 109–140 баллов	335 (65,1)	67 (33,3)*; p<0,001
Время ПМК – баллон для экстренного ЧКВ, мин, M±SD	86±19,1	94±21,3; p=0,072
Время госпитализация – баллон для экстренного ЧКВ, мин, M±SD	36,4±21,2	37±19,4; p=0,543
Время госпитализация – баллон для срочного ЧКВ, мин, Me (95% ДИ)	48,6 (от 24 до 136)	34 (от 25 до 45); p=0,084
Killip I	801 (81,4)	196 (53,1)*; p<0,001
Killip II	104 (10,6)	97 (26,4)*; p<0,001
Killip III	58 (5,9)	42 (11,4)*; p=0,0017
Killip IV	21 (2,1)	34 (9,1)*; p<0,001
Тропонин исходный, нг/мл, Me (95% ДИ)	1,7 (от 0,2 до 11,0)	1,5 (от 0,2 до 8,0); p=0,486
Тропонин максимальный, нг/мл, Me (95% ДИ)	26 (от 1,9 до 121,0)	11,5 (от 1,36 до 95,5)*; p=0,039
Низкий риск кровотечения	673 (68,4)	109 (29,5)*; p<0,001
Средний риск кровотечения	237 (24,1)	172 (46,7)*; p<0,001
Высокий риск кровотечения	74 (7,5)	88 (23,8)*; p<0,001

Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%), если не указано другое. ОКСпСТ – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST; ОКСбпСТ – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST; ИМпСТ – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; ИМбпСТ – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST; НС – нестабильная стенокардия; ДИ – доверительный интервал.

пе пациентов моложе 75 лет. Время ПМК–баллон и госпитализация–баллон статистически значимо не различалось в зависимости от возраста.

КГ была проведена всем пациентам, после чего в большинстве случаев выполнено пЧКВ (табл. 3). Во всех случаях тромболитический был проведен на догоспитальном этапе и достоверно чаще – в 1-й группе, чем во 2-й (9 и 0,6% соответственно; p<0,001). В большинстве случаев в обеих группах использовался трансрадиальный доступ. Стенты с лекарственным покрытием (DES) использовались реже, чем голометаллические стенты (BMS), в обеих группах за анализируемый период времени. Многососудистое поражение (2 КА и более) статистически значимо чаще наблюдалось во 2-й группе, этой же категории пациентов чаще проводилось многососудистое вмешательство. Все пациенты до стентирования получили нагрузочную

Рисунок 1. Частота назначения лекарственных средств при выписке из стационара в зависимости от возраста пациентов



АСК – ацетилсалициловая кислота; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; β-АБ – β-адреноблокаторы

дозу ацетилсалициловой кислоты (АСК) и клопидогрела или тикагрелора. Всем пациентам вводили болюс нефракционированного гепарина (НФГ) в операционной, 98,6% пациентов в 1-й группе и 98% во 2-й группе получали НФГ в течение 1-х суток.

На рис. 1 представлена частота назначения пациентам лекарственных препаратов при выписке/перевозе из ФЦВМТ в зависимости от возраста. Достоверно чаще в группе пациентов старше 75 лет назначались диуретики, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, нитраты и пероральные антикоагулянты. Частота назначения β-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, статинов и антиагрегантов статистически значимо не различалась в зависимости от возраста.

Общая госпитальная летальность по ОКС составила 4,95%, общая летальность в зависимости от возраста – 3,1% в 1-й группе и 10% во 2-й p<0,0001 (табл. 4). В обеих группах большинство пациентов умерли в 1-е сутки, но во 2-й группе однодневная летальность была достоверно выше – 6,6% (в 1-й группе – 1,6%; p=0,0004). Летальность у пациентов, подвергшихся стентированию КА при ОКСпСТ, в 1-й группе составила 2,5%, во 2-й группе – 9,5% (p<0,0001), при ОКСбпСТ – 0,5 и 0,5% соответственно.

Таблица 3. Характеристики и особенности первичного лечения у пациентов с ОКС

Показатель	Пациенты <75 лет (1-я группа)	Пациенты ≥75 лет (2-я группа)
КГ	984 (100)	369 (100)
ЧКВ	975 (99,4)	369 (100); p=0,054
АКШ ¹	6 (0,6)	0; p=0,054
Тромболизис ²	42 (9)	1 (0,6)*; p<0,001
Вмешательство под местной анестезией	970 (98,6)	349 (94,6)*; p<0,001
Вмешательство под эндотрахеальной анестезией	14 (1,4)	20 (5,4)*; p<0,001
Трансрадиальный доступ	910 (92,5)	345 (93,7); p=0,513
Трансфеморальный доступ	41 (4,2)	9 (2,3); p=0,073
Плечевой доступ	33 (3,3)	15 (4); p=0,357
Стенты DES	341 (35)	120 (33); p=0,491
Стенты BMS	634 (65)	244 (67); p=0,491
Многососудистое поражение	738 (75)	316 (85,4)*; p<0,001
Однососудистое вмешательство	882 (90,5)	314 (86,4)*; p=0,007
Многососудистое вмешательство	93 (9,5)	50 (13,6)*; p=0,037
Стентирование ствола ЛКА	16 (1,3)	7 (1,7); p=0,144
Ангиографический успех	953 (97,7)	347 (95,2)*; p=0,003
Клинический успех	918 (94,1)	326 (89,5)*; p=0,011
АСК 250–300 мг	984 (100)	369 (100); p=1,0
Клопидогрел 600 мг ³	978 (99,4)	368 (99,9); p=0,541
Тикагрелор 180 мг	6 (0,6)	1 (0,1); p=0,541
НФГ болюс 70–100 ЕД/кг	984 (100)	369 (100); p=1,0
НФГ 12–15 ЕД/кг/ч в/в микроструйно	970 (98,6)	362 (98); p=0,144
Ингибитор GPIIb/IIIa (эптифибатид)	30 (3,1)	10 (2,8); p=0,315
Антикоагулянты внутрь в анамнезе	43 (4,4)	21 (5,6); p=0,116

Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%).
¹ – экстренное аортокоронарное шунтирование; этапное АКШ в подостром периоде у стабильных пациентов после пЧКВ инфарктсвязанной артерии не рассматривалось в данном анализе;
² – выполнен на этапе СМП (только для пациентов с ОКСпСТ);
³ – пациенты получали до 300 мг клопидогрела на этапе СМП и до 600 мг на этапе стационарного лечения; при невозможности приема антиагрегантов пациентом самостоятельно внутрь, последние вводились через назогастральный зонд. ОКС – острый коронарный синдром; СМП – скорая медицинская помощь; ЧКВ – чрескожное вмешательство; КГ – коронарография; ЛКА – левая коронарная артерия; АСК – ацетилсалициловая кислота; НФГ – нефракционированный гепарин; в/в – внутривенно.

В табл. 5 и 6 представлены структура летальности, причины и частота переводов в другие стационары, общая структура и частота развития осложнений у пациентов с ОКС в зависимости от возраста. Изучаемые группы достоверно различались по летальности от ОШН (2% в 1-й группе и 6,5% во 2-й группе; p<0,0001) и от осложненного стентирования (тромбоз стента + феномен *no-reflow*):

Таблица 4. Общая летальность у пациентов разных возрастных групп с ОКС в условиях РИС

Число летальных исходов	Пациенты <75 лет (1-я группа)	Пациенты ≥75 лет (2-я группа)
Все	30 (3,1)	37 (10)*; p<0,0001
1-е сутки	15 (1,6)	25 (6,6)*; p=0,0004
2-е сутки	5 (0,4)	3 (0,9)*; p=0,002
>2 сут	10 (1,1)	9 (2,5)*; p=0,008
ЧКВ при ОКСпСТ (ИМпСТ)	24 (2,5)	35 (9,5)*; p<0,0001
ЧКВ при ОКСбпСТ: ИМбпСТ+НС	5 (0,5)	2 (0,5)*; p<0,0001
ЧКВ при ИМбпСТ	4 (0,4)	2 (0,5)*; p<0,0001
ЧКВ при НС	1 (0,1)	0; p=0,987
АКШ при ОКСпСТ	1 (0,1)	0; p=0,987

Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%).
* – различия статистически значимы внутри группы, * – различия статистически значимы при межгрупповом сравнении. ОКС – острый коронарный синдром; РИС – ранняя инвазивная стратегия; ЧКВ – чрескожное вмешательство, НС – нестабильная стенокардия, АКШ – аортокоронарное шунтирование, ОКСпСТ – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST на ЭКГ

Таблица 5. Структура летальности и причины перевода в другие стационары у пациентов с ОКС в зависимости от возраста

Причина смерти	1-я группа (n=984)	2-я группа (n=369)
ОШН	20 (2)	24 (6,5)*; p<0,0001
Тромбоз стента + <i>no-reflow</i>	5 (0,5)	9 (2,4)*; p=0,0097
Тампонада, n (%)	1 (0,1)	2 (0,6); p=0,092
ТЭЛА	0	1 (0,3); p=0,086
Мезентериальный тромбоз	3 (0,4)	0; p=0,224
Легочные осложнения (пневмония, декомпенсация ХОБЛ)	1 (0,1)	1 (0,3); p=0,404
Всего умершие	30 (3,1)	37 (10)*; p<0,001
Перевод в другое лечебное учреждение, причины		
Всего переведено пациентов	8 (0,8)	6 (1,6); p=0,192
ЖКК	3 (0,3)	2 (0,6); p=0,426
ОНМК	1 (0,1)	1 (0,25); p=0,152
Острый живот	3 (0,3)	1 (0,25); p=0,23
Острая ишемия нижних конечностей	0	1 (0,25); p=0,117
Программный гемодиализ	1 (0,1)	0; p=0,848
Дряхлость (потребность в постоянном уходе)	0	1 (0,25); p=0,117

Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%). ОШН – острая сердечная недостаточность; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ОКС – острый коронарный синдром; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

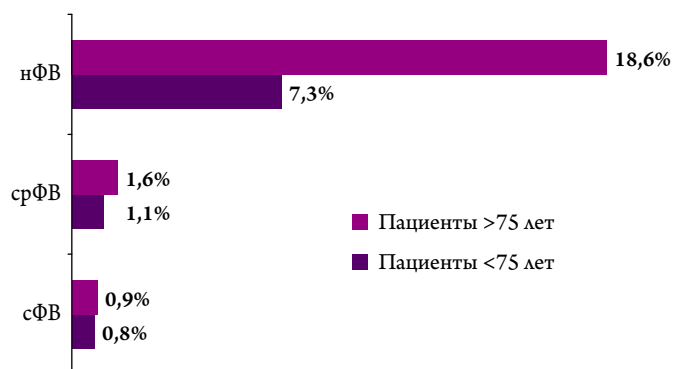
0,5 и 2,4% соответственно (p=0,01). В структуру летальности у пациентов с ОКС входили также случаи тампонады сердца, тромбоэмболии легочной артерии, мезентериального тромбоза, легочных осложнений – по этим причинам группы были сопоставимы. Переведены в дру-

Таблица 6. Структура осложнений
у пациентов с ОКС в зависимости от возраста

Осложнения ¹	1-я группа (n=984)	2-я группа (n=369)
Кардиогенный шок	21 (2,1)	34 (9,1)*; p<0,0001
Тромбоз стента	20 (2)	15 (5,5)*; p=0,0007
No-reflow	6 (0,6)	3 (0,8); p=0,685
Разрыв ЛЖ	4 (0,4)	0; p=0,224
Отрыв хорды МК	0	1 (0,3); p=0,086
Тампонада	3 (0,3)	2 (0,6); p=0,426
ТЭЛА	0	1 (0,3); p=0,086
Рецидивирующий ИМ	16 (1,6)	7 (1,9); p=0,702
ОНМК	3 (0,3)	2 (0,6); p=0,426
Ишемия нижних конечностей	1 (0,1)	2 (0,6); p=0,092
ЖКК	7 (0,7)	5 (1,4); p=0,225
Гематома + кровотечение	1 (0,1)	2 (0,6); p=0,092
Постреанимационная болезнь	1 (0,1)	1 (0,3); p=0,404
Острый живот + мезентериальный тромбоз	6 (0,6)	1 (0,3); p=0,494
Бронхолегочные осложнения: тяжелая декомпенсация ХОБЛ, пневмония	12 (1,2)	5 (1,4); p=0,769
Повторная реваскуляризация целевой артерии	37 (3,8)	27 (7,2)*; p=0,009
Всего пациентов с осложнениями	51 (5,2)	65 (17,6)*; p<0,0001

¹ – у одного пациента могло быть несколько осложнений, учитывались все. ОКС – острый коронарный синдром; ЛЖ – левый желудочек; МК – митральный клапан; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Рисунок 2. Летальность от ОСН
в зависимости от возраста пациентов и ФВ ЛЖ



ОСН – острая сердечная недостаточность; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; нФВ – низкая фракция выброса; срФВ – средняя фракция выброса; сФВ – сохранная фракция выброса.

гие стационары были 8 (0,8%) пациентов из 1-й группы и 6 (1,6%) из 2-й группы. По процентному соотношению причин переводов группы не различались. В структуре осложнений отмечались различия по частоте возникновения кардиогенного шока и тромбоза стента. По часто-

те желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) и других кровотечений изучаемые группы статистически значимо не различались: 0,7% в 1-й группе и 1,4% во 2-й (p=0,225).

На рис. 2 приведены данные по летальности от ОСН в зависимости от возраста и ФВ ЛЖ. Так, летальность была сопоставимой у пациентов с сохраненной и средней ФВ ЛЖ и статистически значимо различалась среди пациентов с нФВ ЛЖ в зависимости от возраста: 7,3% у пациентов моложе 75 лет и 18,6% среди пациентов старше 75 лет (p<0,0001).

Обсуждение

Ввиду развития методологии и техники ЧКВ в последнее время уменьшается риск развития осложнений выполняемой процедуры и улучшаются клинические исходы у пациентов старшей возрастной группы. Предполагается, что данная категория пациентов ввиду наличия клинически значимой «ишемической нагрузки» может извлечь из ЧКВ больше пользы, чем молодые пациенты [4, 5]. В нашем исследовании большинство пациентов старческого возраста с ОКС были представлены женщинами, имели более высокий уровень факторов риска, отягощенный по ИМ и инсульту анамнез, сниженный адаптационный резерв сердечной мышцы и чаще страдали от коморбидной патологии и состояний по сравнению с пациентами моложе 75 лет. Превалирование подобных характеристик и факторов у пациентов старшей возрастной группы известно и обсуждается в литературе [11, 13, 14].

Мы не получили статистически значимых различий по частоте развития ИМпСТ, ИМбпСТ и НС у пациентов старческого возраста и пациентов моложе 75 лет, хотя в литературе обычно описывают большую распространенность ОКСбпСТ у пациентов пожилого и старческого возраста [11]. Данная разница может объясняться выбором возрастной границы 75 лет при формировании изучаемых групп. Большая группа пациентов пожилого возраста (60–75 лет) входила в контрольную группу «молдых» пациентов, что могло способствовать увеличению доли пациентов с ОКСбпСТ в 1-й группе.

Пациенты старше 75 лет чаще, чем пациенты контрольной группы, поступали в стационар с явлениями ОСН и кардиогенного шока, что может быть связано с исходно большей отягощенностью по коморбидной и кардиальной патологии, с патофизиологическими механизмами, присущими старческому возрасту, а также с течением ИБС с атипичными жалобами, малоинформативной ЭКГ, с задержками в постановке диагноза и поздним обращением за медицинской помощью. Время ПМК–баллон для экстренного стентирования было больше в основной группе (86±19,1 и 94±21,3 мин в 1-й и 2-й группах соответственно p= 0,072) при практически одинаковом времени госпитализация–баллон (36,4±21,2 и 37±19,4 мин

соответственно; $p=0,543$), что также может косвенно свидетельствовать о задержке в диагностике ОКС у пациентов старшей возрастной группы. У пациентов старческого возраста с признаками ОНЧ время ПМК и время начала симптомов зачастую не совпадало.

В ФЦВМТ пациенты с ОКС независимо от возраста в равной степени подвергаются многососудистому вмешательству и вмешательству на стволе левой КА как методу пЧКВ, причем с тенденцией к увеличению числа подобных процедур у пациентов старше 75 лет. В рамках данного исследования мы не оценивали степень выраженности поражения коронарного русла (шкала SYNTAX), но предполагаем, что более низкая частота ангиографического и клинического успеха связана в том числе и с патофизиологическими особенностями пациентов старческого возраста. К ним относятся более выраженный кальциноз и извитость КА; возрастные изменения системы гемостаза: одновременная гиперкоагуляция (за счет повышенного уровня факторов свертывания, высокой реактивности тромбоцитов), повышающая риск острого тромбоза стента, и гипокоагуляция за счет возрастного гиперфибринолиза и нестабильности тромбов, повышающая риск кровотечений; нарушенная системная и коронарная гемодинамика (кальцификация меди приводит к ригидности сосудов, которая вызывает повышение систолического артериального давления (АД), приводящее к повышенной посленагрузке на ЛЖ, и снижение диастолического АД, приводящее к нарушению расслабления сердечной мышцы, что в условиях гемодинамически значимых коронарных стенозов приводит к дисбалансу «потребности и доставки» кислорода в миокарде); сниженные компенсаторные возможности сердечно-сосудистой системы за счет дисфункции синоатриального узла и нарушенной функции β -адренергических рецепторов [6]. Более высокая частота многососудистого поражения КА, нФВ и ИМ в анамнезе наряду с описанными выше патофизиологическими изменениями приводят к более выраженной исходной «ишемической» нагрузке на миокард и снижению его резерву, что может объяснять более низкие пиковые уровни вч-ТнI у пациентов старше 75 лет в нашем исследовании (11,5 нг/мл (1,36–95,5) во 2-й группе и 26 нг/мл (1,9–121) в 1-й группе; $p=0,039$), тогда как уровни «входящего» вч-ТнI у изучаемых групп пациентов сопоставимы (1,5 нг/мл (0,2–8,0) во 2-й группе и 1,7 нг/мл (0,2–11), $p=0,486$). Кроме того, полученные более низкие пиковые уровни вч-ТнI у пациентов в группе старше 75 лет могут быть интерпретированы с позиции превалирования женщин в этой группе, у которых пороговые уровни этого маркера ниже, чем у мужчин [15].

Пациенты старше 75 лет в большинстве своем имели высокий риск развития ишемических осложнений, высокий и средний риск кровотечения по сравнению с более молодыми пациентами. Необходимо отметить, что как шкала GRACE, так и шкала NCDR учитывают в своей оценке такие факторы, как возраст, хроническая болезнь почек и остановка кровообращения, что, несомненно, влияет на итоговую оценку по этим шкалам. При этом не учитываются такие факторы высокого риска, как эпизоды кровотечения в ближайшие месяцы, геморрагический инсульт в анамнезе, онкологические заболевания и дряхлость. Поэтому до сих пор остается нерешенным вопрос оптимального лечения у пациентов с высоким риском по обеим шкалам и нет четких рекомендаций по этому поводу [2, 3]. Мы применяли одинаковые схемы АКТ и ААТ у пациентов независимо от возраста. Желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК) у пациентов старше 75 лет возникло в 1,4% случаев, у пациентов в возрасте до 75 лет – в 0,7% ($p=0,224$), при этом различия не достигли статистической значимости) эпизоды других клинически значимых кровотечений возникали у 0,6% пациентов старше 75 лет и в 0,1% случаев в контрольной группе ($p=0,228$). Летальных исходов среди пациентов с кровотечением не было, однако 3 (0,3%) пациентам из 1-й группы и 2 (0,6%) пациентам из 2-й группы с ЖКК потребовался перевод в специализированные стационары. В то же время на фоне такого подхода группы не различались по частоте развития ишемических осложнений: ишемического инсульта, ишемии нижних конечностей (0,4% в 1-й группе и 1,2% во 2-й группе ($p=0,095$)). Отсутствие статистически значимых различий между группами по частоте кровотечений при исходной большей «отягощенности» по коморбидности и факторам риска обосновывает унифицированный подход к назначению АКТ и ААТ независимо от возраста. Так, подобные результаты были получены В. Shanmugam и соавт., но для пациентов с ОКСбпСТ со срочным стентированием [12]. Наши результаты могут объясняться как преимущественным применением трансрадиального и плечевого доступа у пациентов старше 75 лет – в 97,7% случаев, так и индивидуальным подходом с учетом факторов высокого риска кровотечения – тщательным подбором дозировки антикоагулянтов, отслеживанием показателей свертывающей системы крови на протяжении всего периода пребывания пациента в стационаре, начальной терапии с менее «агрессивных» антиагрегантов у скомпрометированной категории пациентов.

Кроме того, тромболизис на догоспитальном этапе применялся достоверно реже в группе пациентов старше 75 лет, что могло внести вклад в относительно низкую частоту геморрагических осложнений. При условии доступности пЧКВ в течение 120 мин на территории Калининградской области и его предпочтительности,

в том числе у пациентов старшего возраста (результаты мета-анализа РСАТ-2 [4]), подобная тактика по тромболизису, по нашему мнению, является оправданной.

Известно, что следование клиническим руководствам влияет на исходы при ОКС [16]. Мы считаем, что общая госпитальная летальность от ОКС, составившая 4,95%, была достигнута благодаря современному протоколу действий, применению РИС, слаженной работе кардиологической бригады (кардиолог, рентгенэндоваскулярный хирург, кардиохирург, анестезиолог-реаниматолог).

Более высокая летальность у пациентов старшей возрастной группы не означает «провальности» РИС у пациентов данной категории. Наоборот, если сравнить госпитальную летальность, составившую 10% у пациентов старше 75 лет, с опубликованными данными [7], можно предположить, что пациенты старческого возраста в нашем исследовании извлекали безусловную пользу из экстренной и срочной реваскуляризации миокарда при ОКС. Интересен также факт одинаковой госпитальной летальности у пациентов с ОКСбпСТ независимо от возраста – 0,5% (необходимо отметить, что время госпитализации – баллон для срочного ЧКВ не отличалось от времени для экстренного ЧКВ за изучаемый период). Проанализировав структуру летальности и осложнений, мы обнаружили основную причину в обеих группах – ОСН, причем среди пациентов старше 75 лет данная причина встречалась достоверно чаще. При этом летальность от ОСН не различалась у пациентов разных возрастов с сохраненной и средней ФВ, а была статистически значимо выше у пациентов старше 75 лет с нФВ.

Ограничения исследования. Исследование проводилось в одном крупном центре РФ, поэтому его результаты следует с осторожностью экстраполировать на другие стационары, особенно не имеющие возможности оказывать высокотехнологичную помощь в режиме 24/7.

Как и при любом другом ретроспективном исследовании, возможно наличие неучтенных базовых характеристик и осложнений.

Наблюдение включает только госпитальные данные. Неблагоприятные исходы, произошедшие после госпитализации, не отслеживались, как и не проводилось долгосрочное наблюдение за пациентами.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Erlikh AD, Gratsiansky NA. Registry of Acute Coronary Syndromes "RECORD-3". Characteristics of Patients and Treatment During Initial Hospitalization. *Kardiologiia*. 2016;56(4):16–24. [Russian: Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Российский регистр острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3». Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. *Кардиология*. 2016;56(4):16–24]. DOI: 10.18565/cardio.2016.4.16-24
2. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute

У пациентов старшей возрастной группы не учитывался фактор «изношенности организма», который может значительно влиять на выживаемость данной категории пациентов. Для оценки влияния дряхлости на краткосрочные и долгосрочные результаты необходима организация проспективного исследования с учетом исходного индекса возрастной изношенности.

У пациентов с кардиогенным шоком проводилась тотальная ЧКВ-реваскуляризация всех доступных коронарных бассейнов. Согласно новым рекомендациям [3], такой подход не рекомендован (класс рекомендаций III, уровень доказательств B). Данная тактика могла отразиться на результатах.

В 2/3 случаев применялись голометаллические стенты с процентным увеличением их доли к 2016г., что также могло негативно влиять на результаты исследования. Согласно новым рекомендациям [3], стенты с лекарственным покрытием рекомендованы для любого ЧКВ (класс рекомендаций I).

За период 2014–2016 гг. в ФЦВМТ не проводилось подключение вспомогательного кровообращения (искусственное кровообращение, экстракорпоральная мембранная оксигенация) до пЧКВ пациентам с кардиогенным шоком и с остановкой кровообращения, что могло негативно отразиться на результатах.

Заключение

Острый коронарный синдром у пациентов старческого возраста имеет клинически более тяжелое течение, чем у пациентов моложе 75 лет. Ранняя инвазивная стратегия эффективна вне зависимости от возраста и вида острого коронарного синдрома. У пациентов старше 75 лет чаще отмечаются летальные исходы на фоне осложнений стентирования и острой сердечной недостаточности. Острая сердечная недостаточность чаще служила причиной смерти у пациентов старческого возраста с низкой фракцией выброса левого желудочка. В остальном структура осложнений и летальности сходна у пациентов разного возраста.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

- myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018;39(2):119–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
3. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019;40(2):87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394

4. Shanmugam VB, Harper R, Meredith I, Malaiapan Y, Psaltis PJ. An overview of PCI in the very elderly. *Journal of geriatric cardiology: JGC.* 2015;12(2):174–84. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2015.02.012
5. Shanmugasundaram M. Percutaneous coronary intervention in elderly patients: is it beneficial? *Texas Heart Institute Journal.* 2011;38(4):398–403. PMID: 21841868
6. Vandermolen S, Abbott J, Silva K. What's Age Got to do with it? A Review of Contemporary Revascularization in the Elderly. *Current Cardiology Reviews.* 2015;11(3):199–208. DOI: 10.2174/1573403X10666141020110122
7. Gale CP, Cattle BA, Woolston A, Baxter PD, West TH, Simms AD et al. Resolving inequalities in care? Reduced mortality in the elderly after acute coronary syndromes. The Myocardial Ischaemia National Audit Project 2003-2010. *European Heart Journal.* 2012;33(5):630–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr381
8. Spoon DB, Psaltis PJ, Singh M, Holmes DR, Gersh BJ, Rihal CS et al. Trends in Cause of Death After Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation.* 2014;129(12):1286–94. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006518
9. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology.* 2013;2(100 suppl. 1):1–16. [Russian: Авторский коллектив при участии ESC/ACCF/АНА/WHF. Рабочая группа для формулировки Универсального определения инфаркта миокарда. Третье универсальное определение инфаркта миокарда. Российский кардиологический журнал. 2013;2(100 прил. 1):1-16. Доступно на: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/Rek_infarct_2013.pdf]
10. 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
11. Rao SV, McCoy LA, Spertus JA, Krone RJ, Singh M, Fitzgerald S et al. An Updated Bleeding Model to Predict the Risk of Post-Procedure Bleeding Among Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *JACC: Cardiovascular Interventions.* 2013;6(9):897–904. DOI: 10.1016/j.jcin.2013.04.016
12. Bogana Shanmugam V, Wong DT, Rashid H, Cameron JD, Malaiapan Y, Psaltis PJ. Bleeding outcomes after non-emergency percutaneous coronary intervention in the very elderly. *Journal of geriatric cardiology: JGC.* 2017;14(10):624–31. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.10.005
13. Zuhdi A, Ahmad W, Zaki R, Mariapun J, Ali R, Sari N et al. Acute coronary syndrome in the elderly: the Malaysian National Cardiovascular Disease Database- Acute Coronary Syndrome registry. *Singapore Medical Journal.* 2016;57(04):191–7. DOI: 10.11622/smedj.2015145
14. Barbarash O.L., Kashtalap V.V., Bykova I.S., Erlikh A.D., Gratsiansky N.A. Gender specifics of clinical course and in-patient stage of management in ST elevation acute coronary syndrome patients (by the Russian registry of acute coronary syndrome "RECORD-3". *Russian Journal of Cardiology.* 2017;22(6):122–31. [Russian: Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Быкова И.С., Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Особенности клинического течения и стационарного этапа лечения пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в зависимости от пола (по данным российского регистра острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3»). Российский кардиологический журнал. 2017;22(6):122-31]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-6-122-131
15. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal.* 2019;40(3):237–69. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462
16. Erlich A.D., Barbarash O.L., Kashtalap V.V., Грацианский Н.А. Compliance with clinical practice guidelines for non st-segment elevation acute coronary syndrome: association between outcomes and predictors of poor management (record-3 registry data). *Complex problems of cardiovascular diseases.* 2016;5(2):75–82. [Russian: Эрлих А.Д., Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Грацианский Н.А. Степень следования клиническим руководствам при остром коронарном синдроме без подъема ST: связь с исходами, предикторы «плохого» лечения (результаты регистра «Рекорд- 3»). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2016;5(2):75–82]

Поступила 12.01.19 (Received 12.01.19)

Адамян К. Г.^{1,2}, Чилингарян А. Л.^{1,2}, Тунян Л. Г.^{1,2}, Мкртчян Н. Г.³, Минасян А. М.^{2,4}

¹ НИИ кардиологии, Ереван, Армения

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

³ «Эчмиадзин» медицинский центр ЗАО, Армавирский марз, Вагаршапат, Армения

⁴ «Святой Григорий просветитель» медицинский центр ЗАО, Ереван, Армения

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И ПРЕДИКТОРЫ ИШЕМИЧЕСКОЙ МИТРАЛЬНОЙ РЕГУРГИТАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Ключевые слова: ишемическая митральная регургитация, деформация папиллярных мышц, диссинхрония папиллярных мышц, ремоделирование митрального аппарата.

Ссылка для цитирования: Адамян К. Г., Чилингарян А. Л., Тунян Л. Г., Мкртчян Н. Г., Минасян А. М.

Клиническое течение и предикторы ишемической митральной регургитации у пациентов с инфарктом миокарда различной локализации. Кардиология. 2019;59(8):25–38.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучение глобальных и локальных изменений, ответственных за возникновение и динамическое изменение степени ишемической митральной регургитации (ИМР), и выявление предикторов ее прогрессирования у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) различной локализации в остром и отдаленном периодах ИМ. **Материалы и методы.** В исследование включены 77 пациентов с первичным нижнезадним ИМ – НЗИМ (мужчины 72%, средний возраст $57,4 \pm 5,3$ года) и 79 пациентов с переднеперегородочно-верхушечным ИМ – ПИМ (мужчины 66%, средний возраст $57,8 \pm 5,2$ года), подвергнутых реваскуляризации в течение 12 ч от начала симптомов с целью выявления динамики ИМР, определения механизмов и независимых предикторов ее развития. Контрольную группу составили 50 здоровых лиц сопоставимого возраста и пола. Эхокардиография проведена на 7-й и 180-й дни с вычислением параметров митрального аппарата и митрального кольца, объемных параметров левого желудочка (ЛЖ), а также показателей продольной деформации (ПД) инфарцированных сегментов ЛЖ (ПДИС), ПД папиллярных мышц (ПДПМ), их систолической диссинхронии (СДПМ) и ПДЛЖ. **Результаты.** Число пациентов с НЗИМ и ИМР на 7-й день ИМ было достоверно больше, чем с ПИМ (42% против 28%; $p < 0,001$). В обеих группах ИМР встречалась чаще у пациентов с граадацией кровотока ТИМІ 0 до коронарной ангиопластики, достоверно реже – у пациентов с граадацией кровотока ТИМІ 3 до коронарной ангиопластики. Число пациентов с коллатеральным кровоснабжением бассейна инфарктсвязанной артерии и без ИМР было достоверно больше, чем без коллатерального кровотока. У пациентов с НЗИМ параметры локальной сократимости инфарцированных сегментов (ЛСИС), размеры митрального кольца (РМК), смещение задней ПМ (СЗПМ), ПДИС, ПДПМ, СДПМ коррелировали с наличием ИМР. У пациентов с ПИМ установлены корреляции ИМР с объемными параметрами ПД ЛЖ и РМК. Через 6 мес наблюдения у пациентов с НЗИМ без исходной ИМР не развилась ИМР, у 19,3% пациентов с ПИМ без исходной ИМР развилась ИМР. У 37,5% пациентов с НЗИМ и у 45,5% пациентов с ПИМ и с исходной ИМР через 6 мес наблюдалось отсутствие ИМР. Эксцентрическая ИМР встречалась чаще у пациентов с НЗИМ (78% против 24%; $p < 0,002$). Показателями, коррелирующими с ИМР через 6 мес наблюдения, у пациентов с НЗИМ являлись нарушения ЛСИС, РМК, СЗПМ, а также ПДИС, ДЗПМ и СДПМ. У пациентов с ПИМ с ИМР коррелировали параметры глобального ремоделирования ЛЖ, РМК, апикальное смещение обеих ПМ (АСПМ), ПДЛЖ, СДПМ. У пациентов с ИМ обеих локализаций предикторами ИМР являлись РМК, АСПМ и СДПМ. У пациентов с ПИМ помимо указанных параметров предикторами ИМР также являлись индексы конечного диастолического и систолического объемов ЛЖ и индекс сферичности ЛЖ.

Adamyan K. G.^{1,2}, Chilingaryan A. L.^{1,2}, Tunyan L. G.^{1,2}, Mkrtchyan N. G.³, Minasyan A. M.^{2,4}

¹ Science Research Institute of Cardiology, Yerevan, Armenia

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

³ Medical Center Echmidzin, Vagharshapat, Armenia

⁴ Medical Center St. Gregory, Yerevan, Armenia

CLINICAL COURSE AND PREDICTORS OF ISCHEMIC MITRAL REGURGITATION IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTIONS OF DIFFERENT LOCALIZATIONS

Keywords: ischemic mitral regurgitation; papillary muscle deformation; papillary muscle dyssynchrony; mitral remodeling.

For citation: Adamyan K. G., Chilingaryan A. L., Tunyan L. G., Mkrtchyan N. G., Minasyan A. M. Clinical Course and Predictors of Ischemic Mitral Regurgitation in Patients with Myocardial Infarctions of Different Localizations. Kardiologiia. 2019;59(8):25–38.

SUMMARY

Purpose: to assess the clinical course of ischemic mitral regurgitation (IMR) in patients with myocardial infarction of different localizations and reveal its mechanisms and predictors. **Materials and methods.** We enrolled in this study patients with first inferoposterior myocardial infarction (IPMI) (n=77), and anteroseptal MI (ASMI) (n=79) revascularized within 12 hours after symptoms onset, as well as age, sex and weight matched healthy control subjects (n=50). Parameters of mitral structures and mitral annulus areas (MAA), left ventricular (LV) volumes (LVV) and sphericity index (SI), global (G) and segmental (S) longitudinal LV strain (GLS, SLS), papillary muscles (PM) LS (PMLS) and PM systolic dyssynchrony (PMSD) were measured by echocardiography on the 7th and 180th days of follow up. **Results.** On the 7th day of follow up IMR was diagnosed more frequently in IPMI vs. ASMI (42 vs. 28%, p<0.001). In both groups patients with TIMI 0 flow before angioplasty had highest, while those with TIMI 3 flow – lowest incidence of IMR. Presence of IMR depended on collateral flow availability in vascular bed of infarct related artery. Wall motion abnormalities (WMA) of infarcted segments, MAA, posteromedial PM posterior displacement (PPMPD), SLS, PMLS, PMSD correlated with IMR in patients with IPMI on the 7th day of follow up. VLV, GLS and MAA correlated with IMR in patients with ASMI on the 7th day follow up. Patients with IPMI without IMR in 7th day did not develop IMR for 180 days of follow up while IMR developed in 19.3% of patients with ASMI without IMR at initial examination. Among patients with IPMI and ASMI 37.5% and 45.5%, respectively, of those with IMR at initial examination had no IMR after 180 days of follow up. Patients with IPMI more frequently had eccentric IMR than patients with ASMI (78 and 24%, respectively, p<0.002). At examination after 6 months WMA, MAA, PMSD, PPMPD, SLS, PMLS, PMSD correlated with IMR in patients with IPMI, while VLV, AMA, PM apical displacement (PMAD), GLS and PMSD correlated with IMR in patients with ASMI. AMA, PMAD and PMSD were predictors of IMR in patients with MI of both localizations. In addition, in patients with ASMI VLV and SI were also predictors of IMR.

Information about the corresponding author: Tunyan Lusine G. – PhD. E-mail: lusine@tunyan.com

Ишемическая митральная регургитация (ИМР) – частое осложнение инфаркта миокарда (ИМ), ухудшающее прогноз [1]. Прогноз у пациентов с ИМ зависит от степени ИМР, однако даже умеренно выраженная ИМР ухудшает прогноз независимо от дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [2, 3].

В механизме развития ИМР участвуют различные процессы, ответственные за нарушение пространственной ориентации структур митрального аппарата в отсутствие поражения створок, происходящие вследствие локальных и глобальных изменений геометрии ЛЖ [4]. Створки и хорды митрального клапана (МК) аваскулярны и резистентны к ишемии, поэтому другие структуры ЛЖ и/или гемодинамические изменения лежат в основе ИМР. Таким образом, ИМР не является клапанной собственно болезнью, а скорее болезнью ЛЖ, и для ее возникновения требуется время, необходимое для определенной степени ремоделирования ЛЖ, в результате которой произойдет смещение структур митрального аппарата. Эти процессы запускаются, в первую очередь, инфарктированным миокардом и могут быть различными в зависимости от локализации ИМ, приводя к образованию и прогрессированию ИМР [5]. Таким образом, ИМР имеет динамический характер, и в раннем периоде ИМ часто недооценивается.

Исследование ИМР началось сравнительно недавно, и число исследуемых в большинстве работ небольшое. Механизмы, ответственные за возникновение и динамические изменения ИМР в зависимости от локализации ИМ в остром и отдаленном периодах ИМ, изучены

недостаточно; в частности, роль параметров деформации папиллярных мышц (ПМ) и миокарда ЛЖ в целом, а также параметров митрального аппарата, геометрии и сократимости ЛЖ.

Цель данного исследования – изучение глобальных и локальных изменений, ответственных за возникновение и динамическое изменение степени ИМР, и выявление предикторов ее прогрессирования у пациентов с ИМ различной локализации в остром и отдаленном периодах ИМ.

Материалы и методы

В исследование были включены 77 пациентов с первичным нижнезадним ИМ – НЗИМ (мужчины 72%, средний возраст 57,4±5,3 года) и 79 пациентов с переднеперегородочно-верхушечным ИМ – ПИМ (мужчины 66%, средний возраст 57,8±5,9 года), поступивших в течение 12 ч от начала ИМ в инфарктное отделение Института кардиологии г. Еревана.

Пациенты включены в исследование после эхокардиографии (ЭхоКГ), подтвердившей отсутствие митральной регургитации – МР ≥1-й степени в течение первых 48 ч.

Критерии исключения: ишемическая болезнь сердца в анамнезе (стенокардия, ИМ, аортокоронарное шунтирование, гемодинамически значимые сужения коронарных артерий, кроме инфарктсвязанной), митральная недостаточность в анамнезе, неудовлетворительная визуализация при ЭхоКГ, структурные изменения створок МК, изменения аортального клапана, нарушения ритма и проводимости (фибрилляция предсердий, блокада ножек пучка Гиса, атриовентрикулярного узла или нали-

чие имплантированного стимулятора ритма), сахарный диабет, почечная недостаточность и кардиогенный шок.

Контрольную группу составили 50 здоровых лиц, соответствующих по возрасту, полу и массе тела.

Острый ИМ был диагностирован в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов, на основании клинических симптомов, данных электрокардиографии и повышения кардиоспецифичных ферментов [6].

Всем пациентам была выполнена коронарная ангиопластика с имплантацией стента в инфарктсвязанную артерию. Коронарный кровоток был определен по градации TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) как 0 – в отсутствие антеградного кровотока, 1 – при слабом прохождении контрастного вещества через окклюзированный участок, 2 – при замедленном кровотоке, 3 – при нормальном кровотоке через коронарную артерию [7].

ЭхоКГ проводили на аппарате GE Vivid 7 Dimension с датчиками M4S и 3V с частотой кадров 50–95 в секунду по рекомендациям Американского общества ЭхоКГ [8]. Изображения получены и сохранены при задержке дыхания в момент, когда визуализация структур сердца была оптимальной. Видеоизображения и данные доплерографии из 3 последующих циклов сохранены для анализа с использованием пакета программ EchoPack (GE Healthcare). Индексы конечного диастолического объема (ИКДО) и конечного систолического объема (ИКСО) ЛЖ, а также фракция выброса (ФВ) ЛЖ автоматически измерялись биплановым методом Симпсона после обведения эндокарда ЛЖ в четырех- и двухкамерной позициях. Максимальный объем левого предсердия (ЛП) в конце систолы желудочков определялся в четырех- и двухкамерной апикальных позициях с последующим расчетом индекса объема ЛП (ИОЛП) делением на площадь поверхности тела. Массу ЛЖ рассчитывали по методу площадь–длина [9] с последующим вычислением индекса массы ЛЖ (ИМЛЖ).

Общая и локальная сократимость ЛЖ была оценена по 16-сегментной модели [9]. Сократимость каждого сегмента была оценена количественно по движению эндокарда (ДЭ) и сегментарному утолщению (СУ): 1 – нормокинезия (ДЭ нормальное, СУ >30%); 2 – гипокинезия (ДЭ снижено, СУ <30%); 3 – акинезия (ДЭ и/или СУ отсутствуют); 4 – дискинезия (ДЭ наружу, истончение). Индекс общей сократимости (ИОС) ЛЖ вычислялся как отношение суммы показателей всех сегментов к общему количеству сегментов (16). Индекс локальной сократимости (ИЛС) инфарктированных стенок вычисляли как отношение суммы показателей сегментов каждой стенки к количеству сегментов (3). Индекс сферичности (ИСФ) ЛЖ рассчитывали как отношение КСО ЛЖ ($\cdot 100\%$) к объему гипотетической сферы, диаметр кото-

рой равен длинной оси ЛЖ [10]. Объем сферы рассчитывали по формуле $(\frac{4}{3}) \pi r^3$.

Высоту смыкания створок МК (ВСМК) измеряли как расстояние от плоскости митрального кольца до точки смыкания МК в трехкамерной позиции в конечную диастолу. Площадь систолического верхушечного прогиба створок МК (ППМК) измеряли вручную обведением треугольной зоны, образованной митральным кольцом, створками МК и точкой их смыкания в трехкамерной позиции в среднюю систолу.

Апикальное смещение переднелатеральной (ППМ) и заднемедиальной ПМ (ЗПМ) измеряли как расстояние от верхушки ПМ до точки прикрепления противоположной створки МК в четырехкамерной для ППМ (ППМ-МК) и трехкамерной позициях для ЗПМ (ЗПМ-МК) соответственно. Заднее (ЗСПМ) и боковое смещение ПМ (БСПМ) измерялось в парастернальной короткой позиции на уровне ПМ по методу E. Agricola [11].

Площадь митрального отверстия (ПМО) в систолу (СПМО) и диастолу (ДПМО) рассчитывали по формуле эллипса

$$ПМО = \pi \cdot r_1 \cdot r_2 / 4,$$

где r_1 и r_2 – переднезадний и межкомиссурный размеры МК соответственно [12]. Фракция укорочения митрального отверстия (ФУМО) рассчитывалась по формуле

$$ФУМО = 100\% \cdot (ДПМО - СПМО) / ДПМО.$$

r_1 измерялся в апикальной трехкамерной позиции, а r_2 – в двухкамерной позиции с визуализацией сегментов P1, P3 и A2 створок МК.

Степень митральной регургитации (МР) оценивали по площади проксимальной изоскоростной поверхности сходящегося потока (PISA) и методу количественной доплерографии [13]. Радиус PISA был измерен минимум в 3 циклах, и наибольший радиус в момент систолы, совпадающий с максимальной скоростью регургитации, выбирали для измерений площади регургитационного отверстия (ПРО). Регургитируемый объем (РО) вычисляли автоматически после определения максимальной скорости и интеграла линейной скорости регургитации.

Степень МР определяли как I при РО <20 мл/цикл или ПРО <0,20 см²; II степень – РО 20–39 мл/цикл или ПРО 0,20–0,29 см²; III степень – РО 40–59 мл/цикл или ПРО 0,30–0,39 см²; IV степень – РО >60 мл/цикл или ПРО >0,40 см². Прогрессирование или уменьшение ИМР определяли по увеличению или уменьшению ПРО $\geq 0,1$ см² в процессе наблюдения.

Оценку функции ПМ выполняли в режиме отслеживания частиц (speckle-tracking) [14]. Измерения проводились в четырех- и трехкамерной позициях для определения параметров ППМ и ЗПМ соответственно. ПМ обозначали по точкам от верхушки до основания, и автоматический алгоритм определял продольную деформа-

цию (ПД) ПМ в течение всего сердечного цикла. После корректировки границ для полного вовлечения ПМ автоматически изображались сегментные графики систолической ПД каждой ПМ во времени. Для анализа были взяты пики ПД ППМ (ДППМ) и ЗПМ (ДЗПМ), а также время от начала комплекса QRS до пика продольной деформации каждой ПМ (ВПД). Разница ВПД каждой из ПМ определяла систолическую диссинхронию ПМ (СДПМ).

ПД ЛЖ измеряли в режиме отслеживания частиц после получения и сохранения стандартных апикальных срезов с последующим вычислением ПДЛЖ с помощью программы EchoPac. Метки были установлены на латеральные и медиальные области основания митрального кольца и верхушку ЛЖ, после чего программа автоматически обводила стенки ЛЖ. При необходимости проводилась ручная коррекция, после чего определялась сегментная и общая 17-сегментная модель систолической ПДЛЖ.

ПД инфарктированных стенок (ПДИС) ЛЖ отдельно вычисляли в обеих группах. В группе ЗНИМ ПДИС определяли включением в анализ показателей ПД нижних, задних и нижнеперегородочных базальных и средних сегментов, а в группе ПИМ – включением в анализ

апикальных сегментов, а также переднеперегородочного среднего и переднесреднего сегментов. ПДИС рассчитывали как отношение суммы показателей сегментной деформации инфарктированных стенок к количеству анализируемых сегментов.

Все измерения проводились на 7-й день и через 6 мес наблюдения.

Все измерения проводились двумя независимыми исследователями. Внутри- и межоператорская вариабельность определения ИКСО, ИКДО, ПДЛЖ, ДЗПМ, ДППМ и СДПМ оценена у 10 исследуемых лиц (5 пациентов и 5 здоровых лиц). Внутриоператорская вариабельность определения ИКСО, ИКДО, ПДЛЖ, ДЗПМ, ДППМ и СДПМ была 0,96; 0,95; 0,98; 0,92 и 0,91 соответственно. Межоператорская вариабельность для тех же показателей была 0,91; 0,92; 0,96; 0,89 и 0,90 соответственно.

Статистический анализ результатов исследования проведен с помощью пакета программ SPSS 21.0. Значения показателей представлены в виде среднего и стандартного отклонения – $m \pm SD$. Непрерывные параметры анализировались с помощью критерия Стьюдента и U-критерия Манна–Уитни. Корреляционный анализ с определением

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов с НЗИМ и ПИМ на 7-й день (начало)

Показатель	НЗИМ (n=77)		p	ПИМ (n=79)		p	Контроль ⁹ (n=50)
	нет ИМР* (n=48)	ИМР ⁸ (n=32)		нет ИМР ⁷ (n=57)	ИМР ^ε (n=22)		
Демографические и клинические данные							
Число пациентов, n / %	45 / 58 ^{γεθ}	32 / 42 ^{γεθ}	НД	57 / 72	22 / 28 ^{δγθ}	<0,01	50
Возраст, годы	54±5	54±5	НД	54±5	54±5	НД	54±5
Пол, женщины, %	32,4	43,2	НД	36,7	38,3	НД	34,6
ИМТ, кг / м ²	28,3±4,1	26,4±3,2	НД	27,8±3,7	25,9±3,0	НД	25,5±3,1
Артериальная гипертензия, %	52,4	56,7	НД	53,5	57,1	НД	0 ^{δγε}
Дислипидемия, %	74	72	НД	81	76	НД	32 ^{δγε}
Препараты							
β-Адреноблокаторы, %	92	94	НД	91	95	НД	0 ^{δγε}
Ингибиторы АПФ, %	88	92	НД	89	97	НД	0 ^{δγε}
Статины, %	88	83	НД	86	85	НД	0 ^{δγε}
Спиринолактон, %	28	39	НД	27	41	НД	0 ^{δγε}
Стандартная ЭхоКГ							
ИКСО, мл / м ²	26,7±8,2	27,5±9,1	НД	32,8±8,4 ^{*δθ}	36,4±10,2 ^{*δθ}	<0,03	21,3±5,9 ^{γε}
ИКДО, мл / м ²	53,3±9,2	52,4±9,8	НД	57,8±10,3 ^{*δθ}	63,7±11,3 ^{*δθ}	<0,02	52,3±9,8 ^{γε}
ИСФ, %	16±7	16±5	НД	16±8	16±9	НД	15±7
ФВ ЛЖ, %	51,4±5,1	52,3±6,2	НД	46,7±4,6 ^{*δθ}	45,4±4,1 ^{δθ}	НД	58,7±4,3 ^{γε}
ИМЛЖ, гм / м ²	104,7±18,9	110±19,8	НД	112±20,1	114±21,4	НД	73,6±18,4 ^{*δγε}
ИОЛП, мл / м ²	28,7±4,8	29,5±5,1	НД	27,6±4,3	29,2±5,3	НД	27,8±4,7
Сократимость							
ИЛС (нижняя стенка)	5,2±1,3 ^{γεθ}	5,8±1,5 ^{γεθ}	<0,05	3,9±0,8	4,3±1,1	0,05	3,0±0,0
ИЛС (нижнеперегородочная стенка)	4,6±1,1 ^{γεθ}	5,9±1,4 ^{γεθ}	<0,05	3,0±0,0	3,0±0,0	НД	3,0±0,0
ИЛС (задняя стенка)	4,8±1,2 ^{γεθ}	5,7±1,6 ^{γεθ}	<0,05	3,0±0,0	3,0±0,0	НД	3,0±0,0
ИЛС (боковая стенка)	3,0±0,2	3,1±0,3	НД	3,0±0,5	3,2±0,6	НД	3,0±0,0
ИЛС (передняя стенка)	3,0±0,0	3,0±0,0	НД	7,2±1,9 ^{*δθ}	7,3±1,8 ^{*δθ}	НД	3,0±0,0
ИЛС (переднеперегородочная стенка)	3,0±0,0	3,0±0,0	НД	7,1±1,3 ^{*δθ}	6,9±1,9 ^{*δθ}	НД	3,0±0,0
ИОС	1,2±0,1	1,4±0,3	<0,05	1,6±0,5 ^{*δθ}	1,6±0,38 ^{*δθ}	НД	1,0±0,0 ^{*δγε}

коэффициента Пирсона проведен для оценки линейных зависимостей. Значения $r \geq 0,4$ свидетельствовали о наличии связи между параметрами. Бинарный регрессионный анализ был использован для выявления независимых предикторов ИМР. Для групповых сравнений применен тест ANOVA. Пошаговый множественный регрессионный анализ проведен для определения независимых предикторов ИМР с использованием ПРО как независимой переменной и структурно-функциональных параметров митрального аппарата и ЛЖ как зависимых переменных. Все переменные со значением $p=0,10$ были включены в анализ. Одно- и многомерный анализы также проведены относительно локализации ИМ. При всех видах анализа значения $p<0,05$ приняты как статистически значимые.

Результаты

У пациентов обеих групп показатели ИМЛЖ, ИКСО, ИКДО, ИОС, ИЛС, СДПМ были выше, а ФВ ЛЖ и показатели систолической деформации (ПДЛЖ,

ДППМ) ниже, чем у лиц контрольной группы. У пациентов обеих групп с ИМР значения ВСМК и ППМК были достоверно больше, чем в контрольной группе, однако не отличались от показателей пациентов без ИМР. Число пациентов с НЗИМ и ИМР было достоверно больше по сравнению с пациентами с ПИМ (42 % против 28%; $p<0,001$). Пациенты с ПИМ имели достоверно большие показатели ИКСО, ИКДО, ИОС и меньшую ФВ ЛЖ по сравнению с таковыми у пациентов с НЗИМ. Кроме того, у пациентов с ПИМ количественные показатели локальной сократимости инфарцированных сегментов были выше, чем у пациентов с НЗИМ ($2,30 \pm 0,6$ против $1,88 \pm 0,4$; $p<0,05$). В группе с НЗИМ структурные и функциональные показатели ЛЖ не отличались у пациентов обеих подгрупп за исключением ИОС, ИЛС, ЗПМ-МК, ДЗПМ и СДПМ. Систолическая деформация ЗПМ была достоверно ниже, а диссинхрония ПМ – выше в группе пациентов с НЗИМ. В этой группе диссинхрония ПМ была

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов с НЗИМ и ПИМ на 7-й день (окончание)

Показатель	НЗИМ (n=77)		p	ПИМ (n=79)		p	Контроль ⁹ (n=50)
	нет ИМР* (n=48)	ИМР ⁸ (n=32)		нет ИМР ⁷ (n=57)	ИМР ^ε (n=22)		
ЭхоКГ митрального аппарата							
ВСМК, см	0,89±0,19	0,97±0,23 ^θ	НД	0,91±0,17	0,98±0,21 ^θ	НД	0,86±0,19
ППМК, мм ²	143,1±51,2	163,4±63,4 ^θ	НД	148,5±59,3	166,3±68,2 ^θ	НД	121,6±37,4
СПМО, мм ²	467,3±117,8 ^{γεθ}	564,6±114,2 ^{γεθ}	<0,02	418,4±113,6	486,7±117,6	<0,05	342,6±114,2
ДПМО, мм ²	697,2±124,2 ^{γεθ}	715,4±128,3 ^{γεθ}	<0,02	656,3±121,3	681,2±119,4	<0,05	594,6±117,2
ФУМО, %	28±5 ^{εθ}	18±3 ^{γεθ}	<0,01	29±7	24±5	<0,05	35±7
ППМ-МК, см	3,24±0,90	3,28±0,86	НД	3,31±0,92	3,64±0,97	НД	3,12±0,81
ЗПМ-МК, см	3,35±0,86	3,79±0,91	<0,03	3,32±0,87	3,37±0,90	НД	3,21±0,78
СЗПМзад, мм	3,2±0,9 ^θ	4,5±1,9 ^{γεθ}	<0,02	2,8±1,2	3,1 ^θ ±1,8	НД	2,4±1,3
СЗПМбок, мм	2,1±1,2	2,6±1,5 ^{γεθ}	<0,05	2,0±1,1	2,2±1,1	НД	1,9±1,1
СППМзад, мм	2,2±1,3	2,4±1,2	НД	2,3±1,4	2,6±1,5	НД	2,1±1,2
СППМбок, мм	2,1±1,3	2,3±1,4	НД	2,2±1,3	2,5±1,4	НД	2,0±1,0
ЭхоКГ отслеживание частиц							
ПДЛЖ, %	-17,2±2,1	-16,8±1,9	НД	-15,2±1,5 ^{*δθ}	-14,6±1,8 ^{*δθ}	<0,03	-20,3±2,1
ПДИС, %	-12,7±4	-9,2±6	<0,03	-8,9±5	-9,7±3	НД	-
ДППМ, %	-14,3±1,4	-13,9±1,2	НД	-14,2±1,4	-13,9±1,1	НД	-15,8±1,7 ^{*δγε}
ДЗПМ, %	-11,3±1,4 ^{γεθ}	-13,8±1,3 ^{γεθ}	<0,02	-15,6±1,7	-15,1±1,2	НД	-15,6±1,7
СДПМ, мс	21±7	38±11	<0,01	23±10	42±14	<0,01	16±9 ^{*δγε}

Здесь и в табл. 2, 5–10: НЗИМ – нижнезадний инфаркт миокарда; ПИМ – переднеперегородочно-верхушечный инфаркт миокарда; ИМР – ишемическая митральная регургитация; ИМТ – индекс массы тела; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; ЭхоКГ – эхокардиография; ИКСО – индекс конечного систолического объема; ИКДО – индекс конечного диастолического объема; ИСФ – индекс сферичности; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ИОЛП – индекс объема левого предсердия; ИЛС – индекс локальной сократимости; ИОС – индекс общей сократимости; ВСМК – высота смыкания митрального клапана; ППМК – площадь систолического верхушечного прогиба створок митрального клапана; СПМО – систолическая площадь митрального отверстия; ДПМО – диастолическая площадь митрального отверстия; ФУМО – фракция укорочения митрального отверстия; ППМ-МК – апикальное смещение переднелатеральной папиллярной мышцы; ЗПМ-МК – апикальное смещение заднемедиальной папиллярной мышцы; СЗПМзад – заднее смещение заднемедиальной папиллярной мышцы; СЗПМбок – боковое смещение заднемедиальной папиллярной мышцы; СППМзад – заднее смещение переднелатеральной папиллярной мышцы; СППМбок – боковое смещение переднелатеральной папиллярной мышцы; ПДЛЖ – продольная деформация левого желудочка; ПДИС – продольная деформация инфарцированных сегментов; ДППМ – продольная деформация переднелатеральной папиллярной мышцы; ДЗПМ – продольная деформация заднемедиальной папиллярной мышцы; СДПМ – систолическая диссинхрония папиллярных мышц; *, δ , γ , ϵ , θ – обозначения статистически значимых различий ($p<0,05$) между параметрами подгрупп пациентов с НЗИМ без ИМР, с НЗИМ с наличием ИМР, ПИМ без ИМР, ПИМ с наличием ИМР и контрольной группы соответственно. НД – статистически недостоверная разница

Таблица 2. Исходные характеристики пациентов с ИМР и ИМ обеих локализаций в зависимости от степени ИМР на 7-й день

Параметр	НЗИМ			ПИМ		
Степень ИМР	I*	II ^δ	III ^θ	I ^γ	II ^ε	III ^σ
Демографические и клинические данные						
Число пациентов, абс. (%)	11 (34)	12 (37)	9 (28)	8 (36)	7 (32)	6 (27)
Возраст, годы	54±5	54±5	54±5	54±5	54±5	54±5
Пол, женщины, %	41,2	37,8	39,9	37,6	43,1	0
ИМТ, кг/м ²	25,1±3,3	26,4±3,7	24,9±3,2	24,7±3,2	24,3±3,8	25,8±3,4
Артериальная гипертензия, %	57,5	55,2	56,8	57,1	?	?
Дислипидемия, %	70	69	73	78	75	76
Препараты						
β-Адреноблокаторы, %	92	98	96	98	93	95
Ингибиторы АПФ, %	91	93	92	95	96	98
Статины, %	81	83	83	84	86	85
Спиронолактон, %	37	38	41	42	39	45
Стандартная ЭхоКГ						
ИКСО, мл/м ²	26,4±8,3	27,1±8,9	27,9±9,2	31,3±9,2* ^{δθ}	34,4±10,1* ^{δθ}	38,1±10,6* ^{δθγ}
ИКДО, мл/м ²	50,3±9,2	52,8±9,4	54,2±9,8	61,9±10,3* ^{δθ}	62,4±10,9* ^{δθ}	69,2±11,8* ^{δθγ}
ИСФ, %	15±9	16±7	16±8	16±2	16±1	17±1
ФВ ЛЖ, %	52,5±6,4	52,1±6,6	52,5±6,8	45,3±3,8* ^{δθ}	45,2±4,4* ^{δθ}	45,9±4,9* ^{δθ}
ИМАЖ, гм/м ²	108±19,1	112±20,1	109±19,7	113±21,2	114±21,8	114±21,7
ИОЛП, мл/м ²	29,3±4,9	29,8±5,2	29,4±5,1	29,3±5,1	29,9±5,5	30,1±5,9
Сократимость						
ИАС (нижняя стенка)	5,2±1,8 ^{γεσ}	5,3±1,6 ^{γεσ}	6,1±1,3* ^{γεσ}	4,2±1,2	4,4±1,2	4,3±1,4
ИАС (нижнеперегородочная стенка)	5,8±1,3 ^{γεσ}	5,9±1,9 ^{γεσ}	5,9±1,8 ^{γεσ}	3,0±0,0	3,0±0,0	3,0±0,0
ИАС (задняя стенка)	5,7±1,4 ^{γεσ}	5,7±1,9 ^{γεσ}	5,7±1,7 ^{γεσ}	3,0±0,0	3,0±0,0	3,0±0,0
ИАС (боковая стенка)	3,1±0,2	3,1±0,5	3,1±0,4	3,2±0,7	3,2±0,5	3,2±0,8
ИАС (передняя стенка)	3,0±0,0	3,0±0,0	3,0±0,0	7,3±1,4* ^{δθ}	7,1±2,1* ^{δθ}	7,5±1,6* ^{δθ}
ИАС (переднеперегородочная стенка)	3,0±0,0	3,0±0,0	3,0±0,0	6,8±1,9* ^{δθ}	6,9±2,1* ^{δθ}	7,1±2,2* ^{δθ}
ИОС	1,4±0,6	1,4±0,1	1,4±0,5	1,6±0,32* ^{δθ}	1,6±0,41* ^{δθ}	1,6±0,36* ^{δθ}
ЭхоКГ митрального аппарата						
ВСМК, см	0,95±0,27	0,96±0,29	0,98±0,23	0,96±0,23	0,99±0,24	1,1±0,37* ^{δθγ}
ППМК, мм ²	158,4±61,3	164,7±63,8	167,4±62,9	161,3±66,5	168,4±68,9	170,1±69,5
СПМО, мм ²	561,2±116,2 ^{γεσ}	564,6±114,2 ^{γεσ}	581,6±114,2* ^{γεσ}	483,8±112,9	489,7±117,6	501,9±118,6
ДПМО, мм ²	710,3±122,3 ^{γεσ}	715,8±124,8 ^{γεσ}	715,4±128,3 ^{γεσ}	678,5±118,4	685,2±111,5	683,1±121,1
ФУМО, %	21±4 ^{γεσ}	19±5 ^{γεσ}	17±4* ^{γεσ}	24±5	24±5	24±5
ППМ-МК, см	3,21±0,82	3,29±0,88	3,34±0,91	3,67±0,95	3,62±0,94	3,69±0,99
ЗПМ-МК, см	3,62±0,81	3,75±0,91	3,79±0,91* ^{γεθ}	3,34±0,85	3,39±0,96	3,36±0,89
СЗПМзад, мм	4,2±1,3 ^{γεσ}	4,7±1,8 ^{γεσ}	4,8±2,11 ^{γεσ}	3,1 ^θ ±1,8	3,1 ^θ ±1,8	3,1 ^θ ±1,8
СЗПМбок, мм	2,4±1,4 ^{γεσ}	2,5±1,6 ^{γεσ}	2,7±1,7 ^{γεσ}	2,1±1,2	2,3±1,3	2,1±0,9
СППМзад, мм	2,3±1,1	2,5±1,3	2,4±1,1	2,3±1,6	2,8±1,9	2,7±1,4
СППМбок, мм	2,4±1,3	2,5±1,6	2,2±1,5	2,2±1,3	2,7±1,8	2,5±1,7
ЭхоКГ отслеживание частиц						
ПДЛЖ, %	-16,9±1,5	-17,1±1,8	-16,4±1,6	-14,9±1,7* ^{δθ}	-14,7±1,5* ^{δθ}	-14,2±1,8* ^{δθ}
ПДИС, %	-8,9±5	-9,1±4	-9,3±7	-9,9±4	-9,6±5	-9,8±7
ДППМ, %	-13,3±1,1	-13,8±1,5	-14,1±1,7	-14,1±1,3	-13,7±1,2	-13,8±1,5
ДЗПМ, %	-13,9±1,5 ^{γεθ}	-13,7±1,4 ^{γεθ}	-13,8±1,6 ^{γεθ}	-14,8±1,3	-15,4±1,1	-14,9±1,3
СДПМ, мс	34±10	39±14	46±19* ^{δγ}	38±15	43±12	45±17* ^{δγ}

ИМТ – индекс массы тела; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент. *, δ, γ, ε, θ, σ – обозначения статистически значимых различий (p<0,05) между параметрами подгрупп пациентов с НЗИМ с I, II и III степенью ИМР и ПИМ с I, II и III степенью ИМР соответственно.

выше в подгруппе ИМР. В группе с ПИМ структурные и функциональные показатели ЛЖ также не отличались у пациентов обеих подгрупп за исключением достоверно больших показателей ИКСО, ИКДО, СДПМ и меньшей ПДЛЖ (табл. 1).

У пациентов с ПИМ и ИМР III степени ИКСО, ИКДО и ВСМК были больше, чем у остальных пациентов с ИМР и ИМ обеих локализаций. Пациенты с НЗИМ и ИМР III степени имели худшую сократимость нижней стенки ЛЖ, большую СПМО и меньшую ФУМО. Пациенты

Таблица 3. Ангиографические показатели пациентов с НЗИМ на 7-й день

Показатель	Нет ИМР	ИМР	р
Время от начала симптомов, ч			
<4	35,8	32,1	НД
4–8	28,7	30,1	НД
8–12	35,5	37,8	НД
ИСА, %			
ПКА	82,9	59,1	<0,01
ОКА	17,1	40,9	<0,01
ТІМІ до КА			
0	38,7	68,3	<0,02
1	6,2	4,1	НД
2	24,3	19,8	–
3	31,4	7,8	<0,01
ТІМІ после КА			
0	0	6,2	НД
1	2,7	2,5	НД
2	7,3	5,2	НД
3	90	86,1	НД
Коллатеральный кровоток			
0	69,1	41,2	0,04
1	25,1	13,8	НД
2	5,8	45	<0,001

Здесь и в табл. 4: НЗИМ – нижнезадний инфаркт миокарда; ИМР – ишемическая митральная регургитация; ИСА – инфарктсвязанная артерия; ПКА – правая коронарная артерия; ОКА – огибающая коронарная артерия; КА – коронарная ангиопластика; НД – недостаточно.

с ИМР III степени имели большую диссинхронию ПМ независимо от локализации ИМ (табл. 2).

Среди пациентов обеих групп на 7-й день ИМР встречалась достоверно чаще у лиц с градацией кровотока ТІМІ 0 до коронарной ангиопластики и достоверно реже – у пациентов с градацией кровотока ТІМІ 3 до коронарной ангиопластики.

Число пациентов с коллатеральным кровоснабжением бассейна инфарктсвязанной артерии и без ИМР было достоверно больше, чем без коллатерального кровотока (табл. 3, 4).

У пациентов с НЗИМ ИС, ИЛС, ЗПМ-МК как показатель апикального смещения ЗПМ, заднее и боковое смещение ЗПМ, СПМО, ДПМО и ФУМО, а также ДЗПМ, ПДИС и СДПМ коррелировали со степенью ИМР. У пациентов с ПИМ корреляция со степенью ИМР установлена с ИКСО, ИКДО, ВСМК, ПДЛЖ, ЗПМ-МК, СДПМ и в меньшей степени, чем при НЗИМ, с показателями СПМО, ДПМО, ФУМО (табл. 5).

Через 6 мес наблюдения у пациентов с НЗИМ без исходной ИМР за исключением 2 случаев ИМР не развилась, тогда как у 11 (19,3%) пациентов с ПИМ без исходной ИМР наблюдалось развитие ИМР. У 12 (37,5%) пациентов с НЗИМ и у 10 (45,5%) пациентов с ПИМ и исходной ИМР через 6 мес ИМР отсутствовала. Следует отметить,

Таблица 4. Ангиографические показатели пациентов с ПИМ на 7-й день

Показатель	Нет ИМР	ИМР	Р
Время от начала симптомов, ч			
<4	38,2	35,4	НД
4–8	30,7	30,9	НД
8–12	31,1	33,7	НД
ИСА, %			
ПНА	100	100	НД
ТІМІ до КА			
0	34,6	71,1	<0,02
1	8,3	6,2	НД
2	26,4	18,2	НД
3	30,7	4,5	<0,01
ТІМІ после КА			
0	0	6,8	НД
1	2,2	2,9	НД
2	7,8	5,9	НД
3	90,0	84,4	НД
Коллатеральный кровоток			
0	72,1	31,3	<0,02
1	23,1	21,6	НД
2	4,8	47,1	<0,001

ПИМ – переднеперегородочно-верхушечный инфаркт миокарда; ПНА – передняя нисходящая артерия.

что у всех пациентов за 6 мес наблюдения степень ИМР изменялась на одну градацию (изменение ПРО = 0,1 см²). Прогрессирование ИМР у пациентов с НЗИМ не наблюдалось по сравнению с двумя пациентами с ПИМ. Сравнительный анализ показателей пациентов с НЗИМ и регрессом ИМР с показателями пациентов с неизменной ИМР, а также в отсутствие исходной ИМР показал, что у пациентов с регрессом ИМР отмечались меньшее заднее и апикальное смещение ПМ, меньшие показатели ВСМК, ППМК, СПМО и ДПМО, а также лучшие показатели ФУМО, параметров деформации НЗПМ и меньшая СДПМ по сравнению с таковыми у пациентов с сохранной ИМР (табл. 6).

Пациенты с ПИМ и регрессом ИМР через 6 мес наблюдения имели меньшие ИКСО, ИКДО, ИСФ, ВСМК, ППМК, СПМО, ДПМО, а также лучшие показатели ФУМО, ПДЛЖ, ПДИС и СДПМ по сравнению с таковыми у пациентов с ПИМ и сохранной ИМР (табл. 7).

Пациенты с ПИМ и развитием ИМР через 6 мес имели более выраженное ремоделирование ЛЖ, меньшую ПДЛЖ, большую ВСМК, более выраженное апикальное и боковое смещение папиллярных мышц по сравнению с таковыми у пациентов без ИМР. Пациенты с НЗИМ и ИМР имели большее заднее смещение обеих папиллярных мышц по сравнению с пациентами с ПИМ. Эксцентрическая ИМР встречалась чаще у пациентов с НЗИМ (78% против 24%). У пациентов с ПИМ и ИМР показатели СПМО

Таблица 5. Корреляция показателей с наличием ИМР у пациентов с НЗИМ и ПИМ на 7-й день

Показатель	НЗИМ		ПИМ	
	Корреляция с ПРО			
	г	р	г	р
Стандартная ЭхоКГ				
ИКСО	0,30	0,09	0,59	0,01*
ИКДО	0,34	0,07	0,57	0,02*
ИСФ	0,23	0,25	0,34	0,08
ФВ ЛЖ	0,22	0,21	0,22	0,21
ИМЛЖ	0,27	0,17	0,27	0,17
ИОЛП	0,36	0,07	0,36	0,07
Сократимость				
ИЛС (нижняя стенка)	0,51	0,04*	0,20	0,12
ИЛС (нижнеперегородочная стенка)	0,52	0,03*	0,22	0,16
ИЛС (задняя стенка)	0,47	0,05	0,31	0,09
ИЛС (боковая стенка)	0,21	0,21	0,32	0,08
ИЛС (передняя стенка)	0,14	0,27	0,33	0,06
ИЛС (переднеперегородочная стенка)	0,10	0,31	0,32	0,08
ИОС	0,53	0,03*	0,34	0,07
ЭхоКГ митрального аппарата				
ВСМК	0,32	0,06	0,41	0,04*
ППМК	0,35	0,06	0,35	0,06
СПМО	0,54	0,01*	0,43	0,04*
ДПМО	0,52	0,02*	0,41	0,04*
ФУМО	0,48	0,02*	0,45	0,03*
ППМ-МК	0,28	0,09	0,28	0,09
ЗПМ-МК	0,54	0,03*	0,54	0,03*
СЗПМзад	0,65	0,01*	0,35	0,07
СЗПМбок	0,34	0,08	0,35	0,10
Стандартная ЭхоКГ				
СППМзад	0,32	0,13	0,41	0,06
СППМбок	0,37	0,21	0,33	0,09
ЭхоКГ отслеживание частиц				
ПДАЖ	0,24	0,07	0,24	0,02*
ПДИС	0,63	0,02*	0,29	0,09
ДППМ	0,27	0,09	0,27	0,09
ДЗПМ	0,58	0,01*	0,31	0,10
СДПМ	0,53	0,02*	0,53	0,02*

ПРО – площадь отверстия регургитации.

и ДПМО были достоверно выше, чем у пациентов с НЗИМ (табл. 8).

Показателями, коррелирующими с ИМР через 6 мес наблюдения, у пациентов с НЗИМ являлись нарушения локальной сократимости нижней, нижнеперегородочной и задней стенок ЛЖ, ИС, СПМО, ДПМО, ФУМО, ЗПМ-МК, СЗПМзад, а из параметров деформации миокарда – показатели ПДИС, ДЗПМ и СДПМ (см. табл. 8).

У пациентов с ПИМ показателями, коррелирующими с ИМР, являлись параметры глобального ремоделирования ЛЖ (ИКСО, ИКДО, ИСФ), ВСМК, ППМК, СПМО, ДПМО, ФУМО, ППМ-МК, ЗПМ-МК, СППМзад, а параметрами продольной деформации миокарда – ПДАЖ, СДПМ. У пациентов с ПИМ отсутствовала

Таблица 6. Показатели пациентов с НЗИМ через 6 мес в зависимости от динамики ИМР

Показатель	Отсутствие ИМР ^γ	Регресс степени ИМР ^ε	Сохранение степени ИМР ^θ
Число пациентов, абс. (%)	43 (95,5)	12 (37,5)	20 (62,5)
Стандартная ЭхоКГ			
ИКСО, мл/м ²	27,3±8,4	27,9±9,6	28,1±9,2
ИКДО, мл/м ²	55,7±9,1	57,2±9,6	58,3±9,1
ИСФ, %	16±9	16±4	17±6
ФВ ЛЖ, %	49,3±5,2	51,2±6,0	52,7±4,3
ИММЛЖ, г/м ²	107,3±18,2	112±18,8	114±19,1
ИОЛП, мл/м ²	28,7±4,8	27,6±5,6	32,5±6,3 ^{γε}
Сократимость			
ИЛС (нижняя стенка)	5,2±1,1	5,3±1,4	5,4±1,4
ИЛС (нижнеперегородочная стенка)	3,5±1,1	3,6±1,3	3,8±1,5
ИЛС (задняя стенка)	5,2±1,3	5,4±1,2	5,6±1,4
ИЛС (боковая стенка)	3,0±0,2	3,1±0,3	3,1±0,3
ИЛС (передняя стенка)	3,0±0,0	3,0±0,0	3,0±0,0
ИЛС (переднеперегородочная стенка)	3,0±0,0	3,0±0,0	3,0±0,0
ИОС	1,3±0,2	1,4±0,3	1,4±0,2
ЭхоКГ митрального аппарата			
ВСМК, см	0,86±0,17	0,89±0,21	1,04±0,2
ППМК, мм ²	141,3±52,1	154,3±61,5 ^θ	171,2±68,7
СПМО, мм ²	453,5±112,7	472,5±121,3	593,9±132,2 ^{γε}
ДПМО, мм ²	602,4±121,8	652,7±124,4	718,7±143,4 ^{γε}
ФУМО, %	23±9	22±6	16±8 ^{γε}
ППМ-МК, см	3,11±0,94	3,2±0,92	3,67±0,98 ^{γε}
ЗПМ-МК, см	3,11±0,84	3,23±0,93	3,73±0,96 ^{γε}
СЗПМзад	3,4±0,7	3,8±1,5	4,7±1,8 ^{γε}
СЗПМбок	2,2±1,3	2,4±1,4	3,1±1,4 ^{γε}
СППМзад	2,3±1,4	2,5±1,6	3,2±1,4 ^{γε}
СППМбок	2,2±1,2	2,3±1,5	2,8±1,7
ЭхоКГ отслеживание частиц			
ПДАЖ, %	-17,2±2,1	-16,8±1,9	-16,8±1,9
ПДИС, %	-13,3±5,2	-12,6±6,3	-11,8±5,9
ДППМ, %	-15,4±1,7	-14,9±1,5	-14,2±1,4
ДЗПМ, %	-14,2±1,5	-14,6±1,7	-13,9±1,6
СДПМ, мс	22±7	24±9	37±10 ^{γε}

γ, ε, θ – обозначения статистически значимых различий (p<0,05) между параметрами пациентов без ИМР, с регрессом степени ИМР и сохранением исходной степени ИМР соответственно.

корреляция между показателями локальной сократимости и ИМР (табл. 9).

Предикторы сохранения и развития ИМР при НЗИМ и ПИМ представлены в табл. 10.

У пациентов с ИМ обеих локализаций предикторами ИМР служили структурные и функциональные показатели митрального кольца (СПМО, ДПМО, ФУМО), а так-

Таблица 7. Показатели пациентов с ПИМ через 6 мес в зависимости от динамики ИМР

Показатель	Отсутствие ИМР*	Регресс степени ИМР ^γ	Сохранение степени ИМР ^ε	Развитие ИМР ^θ
Число пациентов, абс. (%)	46 (80,7)	10 (45,5)	12 (54,5)	11 (19,3)
Стандартная ЭхоКГ				
ИКСО, мл/м ²	35,3±9,4	33,2±9,3	45,4±10,7* ^γ	48,3±11,2* ^γ
ИКДО, мл/м ²	62,8±12,1	61,3±11,4	71,3±15,2* ^γ	74,1±14,3* ^γ
ИСФ, %	17±9	17±5	25±14* ^γ	27±16* ^γ
ФВ ЛЖ, %	45,8±4,8	43,9±4,9	42,8±4,6	46,4±5,2
ИММЛЖ, гм/м ²	114±20,3	115±20,6	121±21,2	119±20,4
ИОЛП, мл/м ²	27,6±4,3	27,6±4,3	32,4±5,9* ^γ	31,6±5,7* ^γ
Сократимость				
ИЛС (нижняя стенка)	3,0±0,0	3,0±0,0	3,0±0,0	3,0±0,0
ИЛС (нижнеперегородочная стенка)	3,0±0,0	3,0±0,0	3,0±0,0	3,0±0,0
ИЛС (задняя стенка)	3,0±0,0	3,0±0,0	3,0±0,0	3,0±0,0
ИЛС (боковая стенка)	3,0±0,5	3,0±0,5	3,2±0,6	3,2±0,6
ИЛС (передняя стенка)	7,3±1,9	7,2±1,6	7,7±1,9	7,6±1,4
ИЛС (переднеперегородочная стенка)	7,0±1,2	6,9±1,4	7,4±1,6	7,3±1,3
ИОС	1,4±1,2	1,4±1,2	1,5±1,1	1,4±1,3
ЭхоКГ митрального аппарата				
ВСМК, см	0,92±0,16	0,93±0,14	1,24±0,32* ^γ	1,27±0,38* ^γ
ППМК, мм ²	145,1±58,7	149,2±54,9	169,8±71,2* ^γ	171,4±73,2* ^γ
СПМО, мм ²	449,7±118,6	474,8±122,5	629,1±136,4* ^γ	621,3±142,7* ^γ
ДПМО, мм ²	627,3±128,4	647,2±132,2	752,2±138,7* ^γ	769,2±148,3* ^γ
ФУМО, %	24±8	22±5	16±4* ^γ	17±6* ^γ
ППМ-МК, см	3,31±0,92	3,31±0,92	3,95±0,97* ^γ	3,97±0,97* ^γ
ЗПМ-МК, см	3,32±0,87	3,32±0,87	4,17±0,90* ^γ	4,09±0,88* ^γ
СЗПМзад	2,9±1,1	2,7±1,3	4,1±1,9* ^γ	3,9±1,8* ^γ
СЗПМбок	2,2±1,2	2,1±1,1	3,6±1,8* ^γ	3,8±1,7* ^γ
СППМзад	2,1±1,5	2,3±1,2	3,1±1,4* ^γ	3,4±1,4* ^γ
СППМбок	2,3±1,2	2,4±1,5	3,5±1,6* ^γ	3,3±1,7* ^γ
ЭхоКГ отслеживание частиц				
ПДЛЖ, %	-16,2±1,4	-16,4±1,6	-13,7±1,2* ^γ	-13,6±1,6* ^γ
ПДИС, %	-11,3±6,2	-10,1±5,3	-9,8±4,9	-10,0±5,8
ДППМ, %	-14,4±1,5	-14,3±1,6	-13,9±1,5	-14,1±1,3
ДЗПМ, %	-15,4±1,9	-15,6±1,8	-15,3±1,5	-15,2±1,4
СДПМ, мс	23±10	23±10	39±14* ^γ	41±16* ^γ

* , γ, ε, θ – обозначения статистически значимых различий (p<0,05) между параметрами пациентов с отсутствием ИМР, регрессом степени ИМР и сохранением исходной степени ИМР и прогрессированием степени ИМР соответственно.

же ВСМК, ЗПМ-МК, ППМ-МК и СДПМ (см. табл. 10). У пациентов с ПИМ, помимо указанных параметров, предикторами ИМР также были ППМ-МК и параметры, характеризующие глобальное ремоделирование ЛЖ (ИКДО, ИКСО, ИСФ).

Обсуждение

Наличие и степень ИМР являются независимыми предикторами постинфарктной сердечной недостаточности и смерти [1], поэтому диагностика с применением ЭхоКГ и оценка степени ИМР необходимы для прогноза и лечения пациентов в постинфарктном периоде. Так как ИМР в основном возникает в результате постинфарктного глобального или локального ремоделирования ЛЖ [15], ЭхоКГ геометрии ЛЖ и митрального аппарата в динамике необходима для объяснения меха-

низмов, клинического течения и разработки новых подходов в лечении ИМР.

ИМР в остром периоде ИМ мало исследована, так как часто бывает слабо выраженной и изменяющейся в процессе ИМ в условиях острой ишемии, относительно короткой острой фазы ИМ и раннего начала ремоделирования ЛЖ [16]. Кроме того, нет исследований, сравнивающих возникновение, а также механизмы образования и динамики ИМР у пациентов с ИМ в остром и отдаленном периодах. Диагностическими критериями ИМР А. Fazlinezhad и соавт. считают ее появление после 16 дней ИМ при наличии структурно неповрежденных створок и хорд [17]. Однако, по данным других авторов, ИМР без разрыва папиллярно-хордального аппарата может возникнуть уже в первые дни ИМ. В частности, Z. Valuckiene и соавт. обнаружили ИМР через 48 ч после

Таблица 8. Корреляция показателей с ПРО у пациентов с НЗИМ и ПИМ на 180-й день

Показатель	НЗИМ		ПИМ	
	Корреляция с ПРО			
	г	р	г	р
Стандартная ЭхоКГ				
ИКСО	0,34	0,06	0,66	0,01*
ИКДО	0,38	0,07	0,67	0,01*
ИСФ	0,27	0,23	0,53	0,02*
ФВ ЛЖ	0,25	0,18	0,24	0,22
ИММЛЖ	0,21	0,13	0,29	0,10
ИОЛП	0,33	0,06	0,31	0,06
Сократимость				
ИЛС (нижняя стенка)	0,51	0,03*	0,34	0,10
ИЛС (нижнеперегородочная стенка)	0,52	0,03*	0,32	0,18
ИЛС (задняя стенка)	0,49	0,04*	0,31	0,07
ИЛС (боковая стенка)	0,22	0,20	0,33	0,06
ИЛС (передняя стенка)	0,15	0,24	0,20	0,06
ИЛС (переднеперегородочная стенка)	0,14	0,24	0,28	0,11
ИОС	0,56	0,03*	0,35	0,06
ЭхоКГ митрального аппарата				
ВСМК	0,23	0,07	0,42	0,02*
ППМК	0,34	0,05	0,41	0,04*
Стандартная ЭхоКГ				
СПМО	0,53	0,01*	0,47	0,02*
ДПМО	0,50	0,02*	0,48	0,02*
ФУМО	0,45	0,03*	0,43	0,03*
ППМ-МК	0,30	0,08	0,42	0,03*
ЗПМ-МК	0,58	0,02*	0,57	0,02*
СЗПМзад	0,67	0,01*	0,34	0,05
СЗПМбок	0,32	0,08	0,36	0,10
СППМзад	0,31	0,12	0,48	0,02*
СППМбок	0,21	0,24	0,38	0,06
ЭхоКГ отслеживание частиц				
ПДЛЖ	0,34	0,05	0,57	0,01*
ПДИС	0,55	0,02*	0,31	0,08
ДППМ	0,24	0,07	0,34	0,07
ДЗПМ	0,54	0,01*	0,34	0,06
СДПМ	0,55	0,02*	0,53	0,01*

Здесь и в табл. 8, 9: ПРО – площадь отверстия регургитации.

НЗИМ [16]. S. Nishino и соавт. выявили клинически значимую ИМР в остром периоде ИМ у 35% из 546 обследованных пациентов с острым ИМ [18]. Частоту возникновения ИМР трудно оценить, так как в исследованиях применены различные техники выявления ИМР, различные периоды ИМ, и группы пациентов очень гетерогенны. В зависимости от использованной техники частота ИМР варьирует от 1,6 до 19,4% в ангиографических исследованиях и от 8 до 74% в исследованиях с ЭхоКГ [19–21]. Кроме того, частота ИМР зависит от времени ее оценки и значительно варьирует в зависимости от того, проведено исследование в первые часы или через несколько дней

Таблица 9. Корреляция показателей с ИМР у пациентов с НЗИМ на 7-й и 180-й дни

Показатель	7-й день		180-й день	
	Корреляция с ПРО			
	г	р	г	р
Стандартная ЭхоКГ				
ИКСО	0,30	0,09	0,34	0,06
ИКДО	0,34	0,07	0,38	0,07
ИСФ	0,23	0,25	0,27	0,23
ФВ ЛЖ	0,22	0,21	0,25	0,18
ИММЛЖ	0,27	0,17	0,21	0,13
ИОЛП	0,36	0,07	0,33	0,06
Сократимость				
ИЛС (нижняя стенка)	0,48	0,04*	0,51	0,03*
ИЛС (нижнеперегородочная стенка)	0,51	0,03*	0,52	0,03*
ИЛС (задняя стенка)	0,47	0,05	0,49	0,04*
ИЛС (боковая стенка)	0,21	0,21	0,22	0,20
ИЛС (передняя стенка)	0,14	0,27	0,15	0,24
ИЛС (переднеперегородочная стенка)	0,10	0,31	0,14	0,24
ИОС	0,53	0,03*	0,56	0,03*
ЭхоКГ митрального аппарата				
ВСМК	0,32	0,06	0,23	0,07
ППМК	0,35	0,06	0,34	0,05
СПМО	0,54	0,01*	0,53	0,01*
ДПМО	0,52	0,02*	0,50	0,02*
ФУМО	0,48	0,02*	0,45	0,03*
ППМ-МК	0,28	0,09	0,30	0,08
ЗПМ-МК	0,54	0,03*	0,58	0,02*
СЗПМзад	0,65	0,01*	0,67	0,01*
СЗПМбок	0,34	0,08	0,32	0,08
СППМзад	0,32	0,13	0,31	0,12
СППМбок	0,37	0,21	0,21	0,24
ЭхоКГ отслеживание частиц				
ПДЛЖ	0,24	0,07	0,30	0,05
ПДИС	0,63	0,02*	0,65	0,02*
ДППМ	0,27	0,09	0,24	0,07
ДЗПМ	0,58	0,01*	0,54	0,01*
СДПМ	0,53	0,02*	0,55	0,02*

от начала развития ИМ. Это зависит от динамического характера ИМР и от ее чувствительности к проведенному лечению. Большинство исследований проведено с участием ограниченного числа пациентов с низкой ФВ ЛЖ [3, 21]. Кроме того, пациенты, включенные в исследования, не были отобраны согласно проводимому консервативному или инвазивному лечению.

Так как, по данным исследований, ИМР возникает примерно у 50% пациентов с ИМ и выявляется с помощью ЭхоКГ в сроки между 7-м и 30-м днями от начала ИМ, мы исследовали пациентов с различной локализацией ИМ, начиная с 7-го дня.

Проведенное нами исследование показало, что в остром периоде ИМ ИМР встречается достоверно чаще

Таблица 10. Предикторы сохранения и развития ИМР (ПРО)

Показатель	НЗИМ		ПИМ	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
ВСМК	1,3 (от 1,1 до 1,4)	0,002	1,6 (от 1,3 до 2,2)	0,0001
ППМК	1,5 (от 1,2 до 1,8)	0,0001	1,4 (от 1,1 до 1,9)	0,0002
СПМО, мм ²	1,4 (от 1,2 до 1,6)	0,002	1,2 (от 0,8 до 1,8)	0,001
ДПМО, мм ²	1,3 (от 1,1 до 1,5)	0,002	1,7 (от 1,4 до 2,3)	0,0001
ФУМО, %	1,2 (от 1,1 до 1,3)	0,02	1,3 (от 0,9 до 1,6)	0,01
ЗПМ-МК	1,8 (от 1,3 до 2,2)	0,0002	1,7 (от 1,2 до 2,1)	0,001
ППМ-МК	0,4 (от 0,3 до 0,7)	0,08	1,5 (от 1,1 до 1,8)	0,001
СДПМ	2,1 (от 1,6 до 2,5)	0,0001	1,6 (от 1,2 до 2,1)	0,001
ИКДО	0,7 (от 0,2 до 0,9)	0,23	2,1 (от 1,4 до 2,5)	0,0001
ИКСО	0,5 (от 0,2 до 0,8)	0,18	1,3 (от 0,9 до 1,7)	0,001
ИСФ	0,5 (от 0,3 до 0,8)	0,19	1,2 (от 0,8 до 1,6)	0,001

ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

при НЗИМ, чем при ПИМ (42% против 28%; $p < 0,05$). Наши данные согласуются с данными М. Feinberg и соавт. [22] и не согласуются с данными S. Nishino и соавт. [18], а также с данными Ž. Valuckienė и соавт., которые в ретроспективном исследовании выявили недостоверное различие по частоте развития ИМ в зависимости от его локализации [23]. Возможно, это связано со сроками выявления ИМР при остром ИМ в связи с ее динамической природой. В исследовании Ž. Valuckienė и соавт. сроки выявления ИМР не указаны, тогда как в нашем исследовании диагностическая ЭхоКГ проведена на 7-й день [23]. Однако авторы обнаружили более частое развитие средней и выраженной ИМР при НЗИМ. В нашем исследовании мы дифференцировали ИМР по степеням регургитации на раннем этапе ИМ, однако, учитывая структуру нашего исследования и изменение динамики ИМР у всех пациентов только на одну степень, а также то, что даже умеренная ИМР является независимым предиктором смерти от всех причин в течение 1 года, мы не привели данные степеней ИМР через 6 мес наблюдения [22]. По нашим данным, у пациентов с ПИМ и ИМР III степени объемные параметры ЛЖ были достоверно больше, пациенты с НЗИМ и ИМР III степени имели большую площадь митрального отверстия и меньшую сократимость митрального кольца. По данным А. Fazlinezhad и соавт., ИМР встречается у 50% пациентов с острым ИМ [17]. Данные этих авторов также указывают на наиболее высокую частоту развития ИМР при остром ИМ переднебоковой локализации. В исследовании А. Fazlinezhad и соавт. также не указаны сроки диагностирования ИМР; при этом не всем пациентам проведена механическая реваскуляризация, и пациенты с переднебоковой локализацией, возможно, имели наибольший размер ИМ [17]. Кроме того, инфаркт боковой стенки может привести к значительному смещению ППМ вследствие локального ремоделирования боковой стенки. В нашем исследовании число пациентов с инфар-

ктом боковой стенки было незначительным, и у большинства пациентов имелась передняя локализация ИМ, при которой, как и в исследовании этих авторов, ИМР встречалась наименее часто.

Исследования по ИМР при ИМ различной локализации проведены в основном в отдаленном периоде ИМ. Большинство исследований указывает на более высокую частоту развития ИМР при НЗИМ, объясняя это локальным ремоделированием и дисфункцией нижнезадней стенки вместе со смещением и дисфункцией ЗПМ, имеющей однососудистое питание и расположенной именно в инфарцированной зоне, что приводит к ограничению движения задней створки МК в систолу, а следовательно, к нарушению коаптации створок МК.

Пациенты с ПИМ при меньшей распространенности ИМР имели более выраженную, чем пациенты с НЗИМ в раннем периоде ИМ, систолическую дисфункцию. Наши данные подтверждают результаты экспериментального исследования Е. Schwammenthal и соавт. [24], согласно которым, выраженная систолическая дисфункция ЛЖ в отсутствие его дилатации не приводит к смещению створок МК, тогда как комбинация систолической дисфункции с дилатацией ЛЖ приводит к смещению створок МК с развитием ИМР.

Несмотря на то что пациенты с ПИМ имели худшие, чем пациенты с НЗИМ, показатели локальной сократимости инфарцированных сегментов и ИОС, у пациентов с ПИМ эти показатели не различались в подгруппах. У пациентов с НЗИМ и ИМР локальная сократимость инфарцированных сегментов и ИОС были нарушены в достоверно большей степени, чем у пациентов без ИМР. Эти данные, как и данные других исследований [15, 16], указывают на важность региональной дисфункции в образовании ИМР при НЗИМ. Заднемедиальная ПМ, находящаяся на инфарцированной стенке и имеющая однососудистое кровоснабжение, в условиях сниженной сократимости, а также ее дисфункции, может способствовать нарушению смыкания створок МК. Переднелатеральная ПМ, имеющая двухсосудистое кровоснабжение и расположенная в средней части боковой стенки, реже подвергается ишемии и дисфункции при ПИМ без вовлечения в процесс боковой стенки. Однако при ПИМ в процесс часто вовлекается нижневерхушечный сегмент, инфарцирование которого может привести к нарушению ориентации заднемедиальной мышцы. У пациентов обеих групп наличие ИМР было связано с дилатацией митрального кольца, размеры которой были достоверно больше при НЗИМ. Передняя часть митрального кольца фиксирована у корня аорты, тогда как задняя область свободна [25]. Кроме того, НЗИМ затрагивают в основном базальные сегменты ЛЖ, находящиеся в непосредственном контакте со свободной задней частью митрального коль-

ца, поэтому локальное ремоделирование с наружным смещением нижних и задних базальных сегментов может приводить к смещению митрального кольца, прикрепленного в задней своей части к этим сегментам, и в условиях фиксированной у корня аорты передней ее части возможна дилатация митрального кольца.

Локальное ремоделирование инфарктированной области ЛЖ при НЗИМ приводило также к смещению ЗПМ по нескольким направлениям, вызывая пространственное изменение компонентов митрального аппарата друг относительно друга, чего не наблюдалось в ранние сроки ПИМ, несмотря на более выраженные глобальные изменения полости ЛЖ. Различные процессы, вовлеченные в возникновение ИМР при ИМ разной локализации, подтверждаются различным характером смещения папиллярных мышц. J. Gorman и соавт. экспериментально обнаружили, что дилатация ЛЖ без значительных изменений митрального аппарата не приводит к ИМР при ПИМ, тогда как при ИМ задней стенки ЛЖ с геометрическими изменениями митрального кольца и ЗПМ наблюдается ИМР [26].

Целью данного исследования также являлась оценка глобальной и региональной сократимости ЛЖ с использованием метода отслеживания частиц миокарда ЛЖ для определения ее клинической и прогностической роли в развитии ИМР, а также определение деформации папиллярных мышц и механической диссинхронии. Несмотря на то что ФВ ЛЖ и ИОС не различались у пациентов с ПИМ независимо от наличия или отсутствия ИМР, ПДЛЖ, будучи достоверно ниже у пациентов с ИМР, по-видимому, является более достоверным показателем сниженной сократимости ЛЖ. Отсутствие достоверной корреляции ФВ ЛЖ с ПДЛЖ в возникновении ИМР у пациентов с ПИМ, по-видимому, объясняется различными значениями обоих параметров в отражении систолической функции ЛЖ. ФВ ЛЖ отражает сократительную способность циркулярных волокон ЛЖ опосредованно через изменения объемов ЛЖ в течение каждого цикла сердца в отличие от ПДЛЖ, отражающей непосредственно деформацию/сократимость продольных волокон ЛЖ, находящихся в непосредственной близости к субэндокардиальному слою миокарда ЛЖ. Отсутствие корреляции между ФВ ЛЖ и ПДЛЖ, выявляемое на ранних этапах ИМ, наблюдалось также и в постинфарктном периоде.

По данным исследования, показатели ДППМ не различались у пациентов с ИМ обеих локализаций независимо от наличия или отсутствия ИМР. Имеется также клиническое исследование, показавшее, что дисфункция ПМ, определенная как снижение ДЗПМ, на самом деле уменьшает степень ИМР после ИМ нижней стенки ЛЖ [27]. Это объясняется тем, что дисфункция ЗПМ приво-

дит к менее выраженному оттягиванию задней створки МК в систолу в результате снижения хордального напряжения, что компенсирует силы оттягивания, создаваемые смещением ПМ и/или дилатацией ЛЖ, обеспечивая более полное смыкание створок МК. Следует отметить, что достоверно более низкие значения ПДЛЖ у пациентов с ПИМ по сравнению с таковыми у пациентов с НЗИМ, независимо от наличия или отсутствия ИМР, наблюдались также при достоверно меньших значениях деформации ЗПМ по сравнению с аналогичными показателями у пациентов с НЗИМ на 180-й день наблюдения. Однако значения этого показателя не различались в подгруппах пациентов с ПИМ, что указывает на отсутствие роли степени сократимости обеих ПМ в возникновении ИМР у пациентов с ПИМ в постинфарктном периоде. Однако ДЗПМ играет первостепенную роль в механизме возникновения ИМР у пациентов с НЗИМ в постинфарктном периоде. Как и на 7-й день наблюдения, пациенты с НЗИМ и ИМР имели достоверно более высокие значения ДЗПМ по сравнению с пациентами подгруппы с отсутствием ИМР. Таким образом, можно сделать вывод, что сохранность сократительной функции ЗПМ, локализованной в инфарктированной области ЛЖ, влияет на возникновение ИМР при НЗИМ, так как приводит к более выраженному оттягиванию задней створки МК в заднем направлении, что создает эксцентрическую ИМР, направленную в сторону заднебоковой стенки ЛП.

По данным нашего исследования, СДПМ была более выраженной у пациентов с ИМР независимо от локализации ИМ. СДПМ – одна из ведущих причин ИМР у пациентов с сердечной недостаточностью, так как нижние, задние и боковые сегменты ЛЖ обычно являются наиболее замедленными участками сокращения, а папиллярные мышцы локализованы именно на этих сегментах ЛЖ. В большинстве исследований по диссинхронии ПМ время диссинхронии значительно различается, поэтому точные значения СДПМ отсутствуют. K. Tigen и соавт. первыми исследовали СДПМ с использованием метода отслеживания частиц миокарда [14]. По данным авторов, функциональная МР достоверно коррелирует с внутрижелудочковой диссинхронией и параметрами ремоделирования МК у пациентов с ишемической дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) [14]. По данным этих авторов, СДПМ >60 мс является прогностическим фактором объема регургитации >20 мл или ПРО >0,20 см² с высокой чувствительностью и специфичностью. I. Rosa указывает, что метод отслеживания частиц (speckle-tracking) имеет фундаментальное значение в выявлении внутрижелудочковой диссинхронии, которая определяет наличие функциональной МР у пациентов с ДКМП и, по-видимому, меньшее значение при ишемической кардиомиопатии, при которой ИМР в большей степени зависит

от индексов деформации МК [28]. В нашем исследовании, в котором впервые измерялась СДПМ на раннем этапе ИМ, пациенты с ИМР имели достоверно большие значения СДПМ, которые, однако, были меньше значений СДМП, описанных в литературе у пациентов с ишемической кардиомиопатией или неишемической ДКМП. Следует отметить, что у пациентов с ИМ обеих локализаций и ИМР наблюдались достоверно более высокие значения СДПМ в остром и постинфарктном периодах, и СДПМ являлась предиктором ИМР.

В нашем исследовании уменьшение ИМР наблюдалось у пациентов обеих групп в поздние сроки ИМ с одинаковой частотой. По нашим данным, структурные постинфарктные изменения, происходящие непосредственно в митральном аппарате, играют решающую роль в динамическом изменении степени ИМР в зависимости от сроков ИМ у пациентов с ИМ обеих локализаций. У пациентов с регрессом ИМР по сравнению с пациентами с сохранной и прогрессирующей ИМР основные достоверные различия наблюдались по площади и сократимости митрального кольца, которые служили предикторами ИМР независимо от локализации ИМ. У пациентов с неизменной или прогрессирующей ИМР площадь митрального кольца была достоверно больше, чем у пациентов с ИМ и регрессом ИМР. По-видимому, такие изменения параметров митрального кольца связаны со структурной и функциональной регенерацией, протекающей в самом митральном кольце, а также опосредованно связаны с обратимым ремоделированием других структур митрального аппарата, так как они не были связаны с улучшением сократимости инфарктированных сегментов. У пациентов обеих групп с регрессом ИМР показатели ППМК, апикального, заднего и бокового смещения обеих ПМ служили предикторами ИМР. Апикальное смещение у пациентов с ПИМ с сохранной и прогрессирующей ИМР было достоверно больше, чем у пациентов с НЗИМ и ИМР. Так как процесс апикального смещения створок МК является скорее пассивным, связанным с изменением пространствен-

ной ориентации других структур митрального аппарата, в частности, с ориентацией ПМ и геометрической формы ЛЖ, мы предполагаем, что более высокие значения ИСФ ЛЖ, ИКДО и ИКСО у пациентов с ПИМ и ИМР были определяющими в процессе большего апикального смещения обеих створок МК. Эти же значения и служили предикторами ИМР при ПИМ.

Более высокие значения ИКДО и ИСФ ЛЖ, наблюдаемые у пациентов с ПИМ и сохранной или прогрессирующей ИМР по сравнению с пациентами с уменьшением ИМР на 180-й день, указывают на различные патологические процессы, ответственные за ИМР на разных этапах ПИМ. У пациентов с НЗИМ ИСФ и ИКДО достоверно не различались во всех подгруппах, что указывает на отсутствие определяющей роли глобального ремоделирования ЛЖ в патогенезе развития ИМР на более поздних стадиях у пациентов с НЗИМ. Кроме того, в результате более симметричных изменений структур папиллярно-хордального аппарата, связанных с общим ремоделированием ЛЖ, у пациентов с ПИМ и ИМР наблюдался более центральный поток регургитации по сравнению с таковым у пациентов с НЗИМ и ИМР.

Следует отметить, что в нашем исследовании не наблюдалось прогрессирования ИМР у пациентов с НЗИМ, и только у 2 пациентов с ПИМ выявлено прогрессирование ИМР (у одного пациента с I до II степени, у другого – со II до III степени). Малочисленность пациентов с прогрессированием ИМР мы объясняем своевременным стентированием инфарктсвязанной артерии, отсутствием МР при поступлении в стационар, оптимальной лекарственной терапией и, возможно, относительно малыми сроками наблюдения.

Таким образом, у пациентов с НЗИМ наличие ИМР зависит скорее от характеристик локальных структур зоны инфаркта в отличие от пациентов с ПИМ, у которых наличие ИМР в постинфарктном периоде зависит больше от глобальных постинфарктных изменений структурных и функциональных показателей ЛЖ, возникающих вследствие тотального ремоделирования ЛЖ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lancellotti P, Lebrun F, Piérard LA. Determinants of exercise-induced changes in mitral regurgitation in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(11):1921–8. PMID: 14662253
2. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, Bailey KR, Tajik AJ. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation*. 2001;103(13):1759–64. PMID: 11282907
3. Silbiger JJ. Mechanistic Insights into Ischemic Mitral Regurgitation: Echocardiographic and Surgical Implications. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2011;24(7):707–19. DOI: 10.1016/j.jecho.2011.04.001
4. Borger MA, Alam A, Murphy PM, Doenst T, David TE. Chronic Ischemic Mitral Regurgitation: Repair, Replace or Rethink? *The Annals of Thoracic Surgery*. 2006;81(3):1153–61. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2005.08.080
5. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD et al. Third universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2012;33(20):2551–67. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs184
6. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European

- Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011;217(1):3–46. PMID: 21882396
7. The TIMI Study Group*. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial: Phase I Findings. *New England Journal of Medicine*. 1985;312(14):932–6. DOI: 10.1056/NEJM198504043121437
8. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2005;18(12):1440–63. DOI: 10.1016/j.echo.2005.10.005
9. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography*. 1989;2(5):358–67. PMID: 2698218
10. Gomez-Doblas JJ, Schor J, Vignola P, Weinberg D, Traad E, Carrillo R et al. Left ventricular geometry and operative mortality in patients undergoing mitral valve replacement. *Clinical Cardiology*. 2001;24(11):717–22. PMID: 11714129
11. Agricola E. Echocardiographic classification of chronic ischemic mitral regurgitation caused by restricted motion according to tethering pattern. *European Journal of Echocardiography*. 2004;5(5):326–34. DOI: 10.1016/j.euje.2004.03.001
12. Hyodo E, Iwata S, Tugcu A, Oe Y, Koczo A, Shimada K et al. Accurate measurement of mitral annular area by using single and biplane linear measurements: comparison of conventional methods with the three-dimensional planimetric method. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2012;13(7):605–11. DOI: 10.1093/ejehocard/jet300
13. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2013;14(7):611–44. DOI: 10.1093/ehjci/jet105
14. Tigen K, Karaahmet T, Dundar C, Guler A, Cevik C, Basaran O et al. The importance of papillary muscle dyssynchrony in predicting the severity of functional mitral regurgitation in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy: a two-dimensional speckle-tracking echocardiography study. *European Journal of Echocardiography*. 2010;11(8):671–6. DOI: 10.1093/ejehocard/jeq040
15. Kwon DH, Kusunose K, Obuchowski NA, Cavalcante JL, Popovic ZB, Thomas JD et al. Predictors and Prognostic Impact of Progressive Ischemic Mitral Regurgitation in Patients With Advanced Ischemic Cardiomyopathy: A Multimodality Study. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2016;9(7):e004577. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.115.004577
16. Valuckienė Ž, Ovsianis J, Ablonskyte-Dudoniene R, Mizariene V, Melinyte K, Jurkevicius R. Left Ventricular Mechanics in Functional Ischemic Mitral Regurgitation in Acute Inferoposterior Myocardial Infarction. *Echocardiography*. 2016;33(8):1131–42. DOI: 10.1111/echo.13240
17. Fazlinezhad A, Dorri M, Azari A, Bigdeli L. Frequency of ischemic mitral regurgitation after first-time acute myocardial infarction and its relation to infarct location and in-hospital mortality. *The Journal of Tehran Heart Center*. 2014;9(4):160–5. PMID: 25870640
18. Nishino S, Watanabe N, Kimura T, Enriquez-Sarano M, Nakama T, Furugen M et al. The Course of Ischemic Mitral Regurgitation in Acute Myocardial Infarction After Primary Percutaneous Coronary Intervention: From Emergency Room to Long-Term Follow-Up. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2016;9(8):e004841. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.116.004841
19. Carrabba N, Parodi G, Valenti R, Shehu M, Migliorini A, Memisha G et al. Clinical Implications of Early Mitral Regurgitation in Patients With Reperfused Acute Myocardial Infarction. *Journal of Cardiac Failure*. 2008;14(1):48–54. DOI: 10.1016/j.cardfail.2007.08.005
20. Aronson D. Ischemic Mitral Regurgitation and Risk of Heart Failure After Myocardial Infarction. *Archives of Internal Medicine*. 2006;166(21):2362–8. DOI: 10.1001/archinte.166.21.2362
21. Yosefy C, Beeri R, Guerrero JL, Vaturi M, Scherrer-Crosbie M, Handschumacher MD et al. Mitral Regurgitation After Anteroapical Myocardial Infarction: New Mechanistic Insights. *Circulation*. 2011;123(14):1529–36. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.977843
22. Feinberg MS, Schwammenthal E, Shlizerman L, Porter A, Hod H, Freimark D et al. Prognostic significance of mild mitral regurgitation by color Doppler echocardiography in acute myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology*. 2000;86(9):903–7. DOI: 10.1016/S0002-9149(00)01119-X
23. Valuckienė Ž, Urbonaitė D, Jurkevicius R. Functional (ischemic) mitral regurgitation in acute phase of myocardial infarction: Associated clinical factors and in-hospital outcomes. *Medicina*. 2015;51(2):92–9. DOI: 10.1016/j.medic.2015.02.003
24. Schwammenthal E, Chen C, Benning F, Block M, Breithardt G, Levine RA. Dynamics of mitral regurgitant flow and orifice area. Physiologic application of the proximal flow convergence method: clinical data and experimental testing. *Circulation*. 1994;90(1):307–22. PMID: 8026013
25. Otsuji Y, Levine RA, Takeuchi M, Sakata R, Tei C. Mechanism of ischemic mitral regurgitation. *Journal of Cardiology*. 2008;51(3):145–56. DOI: 10.1016/j.jjcc.2008.03.005
26. Gorman JH, Gorman RC, Plappert T, Jackson BM, Hiramatsu Y, St. John-Sutton MG et al. Infarct Size And Location Determine Development Of Mitral Regurgitation In The Sheep Model. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1998;115(3):615–22. DOI: 10.1016/S0022-5223(98)70326-5
27. Kaul S, Spotnitz WD, Glasheen WP, Touchstone DA. Mechanism of ischemic mitral regurgitation. An experimental evaluation. *Circulation*. 1991;84(5):2167–80. DOI: 10.1161/01.CIR.84.5.2167
28. Rosa I. Mechanical dyssynchrony and deformation imaging in patients with functional mitral regurgitation. *World Journal of Cardiology*. 2016;8(2):146–62. DOI: 10.4330/wjc.v8.i2.146

Поступила 03.07.18 (Received 03.07.18)

Миронова Е. С., Миронов Н. Ю., Миронова Н. А., Новиков П. С.,
Новиков И. А., Лайович Л. Ю., Майков Е. Б., Голицын С. П.

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

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ СЕРДЦА И РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ, ИДИОПАТИЧЕСКОЙ И В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; гипертоническая болезнь;
электрофизиологические параметры; антиаритмическая терапия; катетерная баллонная криоабляция.

Ссылка для цитирования: Миронова Е. С., Миронов Н. Ю., Миронова Н. А., Новиков П. С., Новиков И. А., Лайович Л. Ю., Майков Е. Б., Голицын С. П. Электрофизиологические параметры сердца и результаты противоритмического лечения у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, идиопатической и в сочетании с гипертонической болезнью. Кардиология. 2019;59(8):39–46.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка электрофизиологических параметров сердца у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий (ФП), идиопатической и возникшей на фоне гипертонической болезни (ГБ), и их прогностического значения в отношении эффективности противоритмического лечения. **Материалы и методы.** В исследование включены 100 больных с идиопатической ФП и 84 больных с ФП и ГБ. Электрофизиологическое исследование сердца проводили по стандартизованному протоколу, включающему оценку функции синусного узла, синоатриального проведения, времени внутри- и межпредсердного проведения, эффективных рефрактерных периодов (ЭРП) предсердий и атриовентрикулярного узла. Медикаментозная терапия назначена 79 больным, катетерная криобаллонная абляция (КБА) устьев легочных вен проведена 81 больному. Лечение считали неэффективным в случае рецидива пароксизмов ФП, документированных на электрокардиограмме или при холтеровском мониторингировании, в течение 12-месячного наблюдения. **Результаты.** У больных с идиопатической ФП отмечались достоверно меньшие значения ЭРП правого предсердия (219 ± 21 мс против 253 ± 44 мс; $p < 0,05$) и достоверно большие различия в значениях ЭРП правого и левого предсердий. Медиана дисперсии (разницы в величинах) ЭРП правого и левого предсердий составила 40 мс у больных с идиопатической ФП (квартильный размах: 10–50 мс) и 20 мс у больных ГБ (квартильный размах: 10–22,5 мс; $p < 0,05$). Достоверных различий между группами по показателям, характеризующим функциональное состояние синусного и атриовентрикулярного узлов и время проведения электрических импульсов по предсердиям, не выявлено. Индукция устойчивых наджелудочковых тахикардий отмечена у 9% больных с идиопатической ФП и у 1,2% больных ГБ ($p < 0,05$). Всем этим больным проведена радиочастотная абляция субстрата наджелудочковой тахикардии, в дальнейшем рецидивы ФП у них не отмечались. КБА устьев легочных вен выполнена 81 больному, и 79 больным назначены антиаритмические препараты. Лечение оказалось эффективным у 64% больных с идиопатической ФП и 34% больных ГБ ($p < 0,05$). По данным многомерного регрессионного анализа, электрофизиологические параметры сердца не влияли на показатели эффективности противоритмического лечения больных с ФП. **Заключение.** Основную роль в возникновении и поддержании идиопатической ФП играет электрическая неоднородность миокарда предсердий. Для больных с идиопатической ФП характерны меньшие значения ЭРП правого предсердия и более выраженная дисперсия ЭРП правого и левого предсердий по сравнению с аналогичными показателями у больных ГБ. Электрофизиологические параметры сердца не оказывают влияния на эффективность противоритмического лечения больных с ФП.

Mironova E. S., Mironov N. Yu., Mironova N. A., Novikov P. S.,
Novikov I. A., Laiovich L. Yu., Maikov E. B., Golitsyn S. P.

National Medical Research Center in Cardiology, Moscow, Russia

ELECTROPHYSIOLOGICAL CARDIAC PARAMETERS AND RESULTS OF ANTIARRHYTHMIC TREATMENT IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION (LONE AND ASSOCIATED WITH ARTERIAL HYPERTENSION)

Keywords: atrial fibrillation; arterial hypertension; electrophysiology; antiarrhythmic treatment; cryoablation.

For citation: Mironova E. S., Mironov N. Yu., Mironova N. A., Novikov P. S., Novikov I. A., Laiovich L. Yu., Maikov E. B., Golitsyn S. P. Electrophysiological Cardiac Parameters and Results of Antiarrhythmic Treatment in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation (Lone and Associated with Arterial Hypertension). Kardiologiia. 2019;59(8):39–46.

SUMMARY

Purpose: to assess cardiac electrophysiological parameters in patients with paroxysmal atrial fibrillation (AF), lone or with concomitant arterial hypertension (AH), and their prognostic significance relative to treatment effectiveness. **Materials and methods.** We included in this study 184 patients with paroxysmal AF (84 with concomitant AH and 100 with presumed lone AF). Cardiac electrophysiological study was performed in accordance with standardized protocol that included assessment of sinus node recovery time, sinoatrial, intraatrial and interatrial conduction time, and effective refractory periods (ERP) of right and left atria and atrioventricular node. Patients with inducible supraventricular reentrant arrhythmias that could potentially trigger AF underwent catheter radiofrequency ablation of those arrhythmias. Other patients received either antiarrhythmic drug therapy (AAD; n=79) or catheter cryoablation (CBA; n=81). Treatment was considered ineffective in case of any symptomatic or asymptomatic AF episode documented by ECG or Holter ECG within 12 months of follow-up. **Results.** Patients with lone AF compared with those with AH had shorter ERP of the right atrium (219 ± 21 ms vs. 253 ± 44 ms, respectively, $p < 0.05$) and more prominent dispersion of ERP of right and left atria (median 40 ms, interquartile range 10–50 ms vs. median 20 ms, interquartile range 10–22.5 ms, respectively, $p < 0.05$). There was no statistically significant difference in other electrophysiology parameters between the groups. Sustained supraventricular reentrant arrhythmias were induced in 9% (9 of 100) patients with presumed lone AF and in 1.2% (1 of 84) patients with AH ($p < 0.05$). All these arrhythmias were successfully ablated, and patients had no AF recurrence during 12-month follow-up. Among other patient treatment (CBA n=81, AAD n=79) was effective in 64% of those with lone AFib and in 34% – with AH ($p < 0.05$). In multivariate multiple regression analysis, none of electrophysiological parameters could be assumed as a factor associated with the efficacy of CBA or AAD. **Conclusion.** Patients with lone AF had more prominent atrial electrophysiological inhomogeneity compared with patients with concomitant AH. Cardiac electrophysiological parameters had no influence on effectiveness of antiarrhythmic treatment.

Information about the corresponding author: Mironova Ekaterina S. – postgraduate student. E-mail: katramon@gmail.com

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенная форма аритмии, частота выявления которой увеличивается с возрастом [1, 2]. В значительной части случаев тщательное клинико-инструментальное обследование не позволяет обнаружить причины развития ФП. Такое состояние принято называть идиопатической ФП [2, 3].

Возникновение ФП обеспечивают две составляющие:

1. Наличие пусковых факторов, в качестве которых наиболее часто выступает высокочастотная эктопическая активность, исходящая из устьев легочных вен, реже – различные формы наджелудочковых тахикардий (атриовентрикулярная узловая и ортодромная реципрокные тахикардии, предсердная тахикардия, трепетание предсердий);
2. «Готовность» предсердного миокарда ответить на пусковые факторы развитием ФП. Последнее определяется совокупностью структурно-функциональных и электрофизиологических изменений, которую иногда обозначают термином «предсердная кардиомиопатия» [4].

Несмотря на большое количество проведенных исследований, электрофизиологические механизмы, посредством которых предрасполагающие факторы приводят к возникновению ФП, а также механизмы, лежащие в основе поддержания ФП, до конца неясны [5].

Цель исследования – оценка электрофизиологических параметров миокарда предсердий и проводящей системы сердца у больных, страдающих пароксизмальной ФП, идиопатической, а также возникающей на фоне гипер-

тонической болезни (ГБ). Кроме того, в рамках исследования предпринята попытка определения возможного значения электрофизиологических показателей для прогнозирования эффективности противоаритмического лечения у этих больных.

Материалы и методы

Критерием включения больных в исследование было наличие пароксизмальной формы ФП, диагноз которой был подтвержден на основании регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) во время жалоб больного, или в случае выявления пароксизмов ФП длительностью более 30 с при суточном мониторировании ЭКГ по Холтеру. Критериями отказа от включения были возраст моложе 18 лет и старше 65 лет, злоупотребление алкоголем, диагностированные ранее ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, структурные заболевания сердца, гипо- и гипертиреоз, сахарный диабет, обструктивные заболевания легких, гипокалиемия, эндоваскулярное или хирургическое лечение ФП в анамнезе, а также состояния, являющиеся противопоказаниями к проведению чреспищеводного и внутрисердечного электрофизиологического исследования (ЭФИ).

Всем больным проводили обследование, включавшее общеклинический и биохимический анализы крови, анализ мочи, определение концентрации тиреотропного гормона, рентгенографию органов грудной клетки, регистрацию ЭКГ в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, эхокардиографическое исследова-

ние, нагрузочную пробу на велоэргометре или тредмиле, коронарографию (при наличии показаний). Целью этого этапа исследования было выявление критериев исключения – не диагностированных ранее структурного заболевания сердца и болезней других органов и систем, способных обусловить возникновение ФП. В зависимости от наличия или отсутствия ГБ включенных в исследование пациентов подразделяли в группы идиопатической ФП ($n=100$) и ФП в сочетании с ГБ ($n=84$).

У всех пациентов проводили оценку электрофизиологических параметров по результатам чреспищеводной электрической стимуляции сердца либо внутрисердечного ЭФИ. Исследования проводили в соответствии со стандартными протоколами с применением учащающей и программной стимуляции предсердий с использованием одиночного экстрасимула [6]. При этом оценивали следующие показатели: время восстановления функции синусного узла и его скорректированная величина (ВВФСУ и КВВФСУ), время синоатриального проведения (ВСАП) по методу О. Narula и соавт. [7], частота стимуляции предсердий, при которой нарушалась кратность проведения на желудочки 1:1 (точка Венкебаха), эффективные рефрактерные периоды (ЭРП) левого предсердия и атриовентрикулярного узла. Больным, которым выполнялось внутрисердечное ЭФИ, также определяли время внутрисердечного проведения (ВВП), время межпредсердного проведения (ВМП) и ЭРП правого предсердия.

Исходя из клинического течения заболевания и проявлений ФП, предшествующего опыта противоаритмического лечения и его результатов, в каждом случае принимали решение по выбору путей предупреждения рецидивов ФП на основании современных клинических рекомендаций [1–3]. Результатами такого выбора являлись либо медикаментозная антиаритмическая терапия (ААТ) препаратами IC или III класса, либо выполнение катетерной криобаллонной абляции (КБА). Критерием эффективности лечения было отсутствие устойчивых пароксизмов ФП продолжительностью более 30 с (подтвержденных посредством регистрации ЭКГ в момент приступа или выявленных при суточном мониторировании ЭКГ по Холтеру), в течение последующего 12-месячного наблюдения.

Статистический анализ данных выполняли с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2007 и MedCalc v. 12.7. Количественные переменные оценивали на нормальность распределения при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Для оценки значимости различий между величинами с нормальным распределением применяли критерий Стьюдента, а для оценки различий между величинами с ненормальным распределением и порядковых значений – U-критерий Манна–Уитни.

В отношении качественных показателей были использованы метод χ^2 либо (если в одной из групп сравнения количество было равно 0) точный тест Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Для определения прогностической значимости характеристик в отношении критерия эффективности проводимого лечения использовали многомерный регрессионный анализ. Влияние какой-либо характеристики на прогноз считали существенным при $p<0,1$.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом центра, проводившего исследование. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1. Пациенты с идиопатической ФП были моложе ($46,7\pm 12,4$ года против $54,3\pm 8$ года; $p<0,01$), имели меньший индекс массы тела ($27\pm 2,6$ кг/м² против $30\pm 2,5$ кг/м²; $p<0,05$), чаще отмечали связь возникновения аритмии с перенесенным инфекционным заболеванием (30% против 9,5%; $p<0,01$).

Медиана максимальной продолжительности пароксизма ФП у больных ГБ составила 15 (10; 24) ч, а в группе больных идиопатической ФП – 4 (1; 24) ч; $p<0,001$. У больных с идиопатической ФП пароксизмы купировались самостоятельно в 85% случаев, а у больных ГБ – в 64,3% ($p<0,01$). Применение медикаментозной ААТ для восстановления синусового ритма требовалось 8% больных с идиопатической ФП и 26,2% больных ГБ ($p<0,01$). Электрическая кардиоверсия применялась у 7% больных с идиопатической ФП и 9,5% больных с ФП в сочетании с ГБ ($p>0,05$). Исследуемые группы не различались по длительности волны Р, интервалов PQ и QRS на ЭКГ, а также результатам холтеровского мониторирования ЭКГ (см. табл. 1).

Среди больных ГБ у 34,5% ($n=29$) имелась артериальная гипертензия 1-й степени, у 53,5% ($n=45$) – 2-й степени и у 12% ($n=10$) – 3-й степени. Продолжительность анамнеза ГБ у них превышала длительность анамнеза ФП – 84 (42; 108) мес. Таким образом, развитие артериальной гипертензии у всех больных из этой группы предшествовало возникновению пароксизмов ФП. Все больные получали антигипертензивную терапию, которая включала ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (47,6%), тиазидоподобные диуретики (46,4%), блокаторы медленных кальциевых каналов (45,2%), блокаторы рецепторов ангиотензина II типа (38%), кардиоселективные β -адреноблокаторы (23,8%; их прием прекращался

Таблица 1. Клиническая характеристика больных (n=184)

Параметр	Идиопатическая ФП (n=100)	ФП в сочетании с ГБ (n=84)	p
Мужчины	70 (70%)	50 (60%)	0,67***
Женщины	30 (30%)	34 (40%)	0,67***
Возраст, годы	46,7±12,4	54,3±8	0,001*
Индекс массы тела, кг/м ²	27±2,6	30±2,5	0,02*
Длительность анамнеза ФП, мес	48 (12; 84)	36 (15; 72)	0,33**
Максимальная продолжительность пароксизма, ч	4 (1; 24)	15 (10; 24)	0,0006**
Связь возникновения ФП с перенесенной инфекцией	30 (30%)	8 (9,5%)	0,006***
Купирование пароксизмов			
Самостоятельно	85 (85%)	54 (64,3%)	0,001***
Применение антиаритмических препаратов	8 (8%)	22 (26,2%)	0,002***
Электрическая кардиоверсия	7 (7%)	8 (9,5%)	0,5***
Частота рецидивов пароксизмов			
Ежегодно и реже	19 (19%)	14 (16,7%)	0,53**
Каждые 6 мес	2 (2%)	2 (2,4%)	0,53**
Каждые 3 мес	2 (2%)	8 (9,5%)	0,53**
Ежемесячно	12 (12%)	16 (19%)	0,53**
Еженедельно	15 (15%)	12 (14,3%)	0,53**
До 2 раз в неделю	14 (14%)	18 (21,4%)	0,53**
Ежедневно	29 (29%)	14 (16,7%)	0,53**
Показатели ЭКГ, мс			
P	119±14	117±14	0,13*
PQ	159±24	152±12	0,47*
QRS	96±12	99±5	0,07*
Данные холтеровского мониторингирования ЭКГ			
Частая наджелудочковая экстрасистолия	31 (31%)	20 (23,8%)	0,27***
Пробежки наджелудочковой тахикардии или неустойчивые пароксизмы ФП	17 (17%)	14 (16,7%)	0,95***
Устойчивые пароксизмы ФП	23 (23%)	12 (14%)	0,13***
Показатели эхокардиографии			
Переднезадний размер ЛП, см	3,7±0,5	3,9±0,6	0,02*
Объем ЛП, мл	56±16	61±18	0,07*
Признаки гипертрофии миокарда левого желудочка	3 (3%)	13 (15%)	0,003***
Диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка	37 (37%)	56 (66,7%)	0,0001***

Количественные данные с нормальным распределением представлены как среднее значение ± стандартное отклонение, количественные данные с ненормальным распределением – как медиана (1-й квартиль; 3-й квартиль). ГБ – гипертоническая болезнь; ЛП – левое предсердие; ФП – фибрилляция предсердий. * – по данным t-критерия Стьюдента; ** – по данным U-критерия Манна-Уитни; *** – по данным критерия χ^2 .

за 3 сут перед проведением ЭФИ) и препараты центрального действия (19%). Комбинированную антигипертензивную терапию из двух лекарственных препаратов принимали 64,3% (n=54) больных. Одновременный прием трех лекарственных препаратов осуществляли 27,4% (n=23) больных. На фоне проводимого лечения целевые цифры АД были достигнуты у 79% (n=66) больных.

При проведении эхокардиографического исследования у больных ГБ отмечались большие значения переднезаднего размера (3,9±0,6 см против 3,7±0,5 см; p<0,05) и объем левого предсердия (61±18 мл против 56±16 мл; p>0,05) по сравнению с больными идиопатической ФП. Признаки гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ) выявлены у 15% больных ГБ и 3% больных с идиопатической ФП (p<0,01). Признаки гипертрофии миокарда ЛЖ

во всех случаях были выражены умеренно – ни у одного из больных толщина стенки ЛЖ не превышала 1,3 см. Диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ отмечена у 66,7% больных ГБ и 37% больных с идиопатической ФП (p<0,001). У большинства этих больных имела диастолическая дисфункция I типа (замедленная релаксация), и только у 2 пациентов из группы ФП в сочетании с ГБ отмечена диастолическая дисфункция II типа (псевдонормализация). Следует также подчеркнуть, что клинические проявления сердечной недостаточности, обусловленной диастолической дисфункцией миокарда ЛЖ, у включенных в исследование больных не отмечались.

Электрофизиологические параметры сердца больных, вошедших в исследование, в 74 случаях были определены с помощью чреспищеводной электрической стимуляции

Таблица 2. Электрофизиологические параметры сердца у больных с идиопатической ФП и больных с ФП в сочетании с ГБ

Параметр	Идиопатическая ФП (n=100)	ФП в сочетании с ГБ (n=84)	P
ВВФСУ, мс	1327±341	1363±202	0,48*
КВВФСУ, мс	448±198	407±104	0,25*
ВВПП, мс	53±18	55±11	0,6*
ВМПП, мс	27±8	32±10	0,18*
ЭРП правого предсердия, мс	219±21	253±44	0,01*
ЭРП левого предсердия, мс	239±38	233±31	0,7*
Дисперсия ЭРП между правым и левым предсердиями, мс	40 (10; 50)	20 (10; 22,5)	0,02**
ЭРП АВ узла, мс	293±72	298±72	0,7*
Точка Венкебаха атриовентрикулярного узла, мс	167±28	163±25	0,34*
Признаки продольной диссоциации в атриовентрикулярном узле	11 (11%)	14 (16,7%)	0,26***
Признаки уязвимости миокарда предсердий	4 (4%)	6 (7,1%)	0,88***
Индукция устойчивой ФП	4 (4%)	4 (4,8%)	0,8***
Индукция устойчивой реципрокной наджелудочковой тахикардии	9 (9%)	1 (1,2%)	0,02***

Количественные данные с нормальным распределением представлены как среднее значение ± стандартное отклонение, количественные данные с ненормальным распределением – как медиана (1-й квартиль; 3-й квартиль). ВВФСУ – время восстановления функции синусного узла; КВВФСУ – скорректированное время восстановления функции синусного узла; АВ – атриовентрикулярный; ГБ – гипертоническая болезнь; ФП – фибрилляция предсердий; ЭРП – эффективный рефрактерный период. * – по данным t-критерия Стьюдента; ** – по данным U-критерия Манна-Уитни; *** – по данным критерия χ^2 .

Таблица 3. Эффективность лечения больных с пароксизмальной ФП

Вид лечения	Идиопатическая ФП	ФП в сочетании с ГБ	Все пациенты
ААТ (n=79)	60% 25 из 41	37% 14 из 38	49% 39 из 79
КБА (n=81)	67% 28 из 42	57% 22 из 39	62% 50 из 81
Оба метода лечения	64% 53 из 83	34%* 26 из 77	56% 89 из 160

ГБ – гипертоническая болезнь; ФП – фибрилляция предсердий; ААТ – антиаритмическая терапия; КБА – катетерная криобаллонная абляция. * – $p < 0,05$ по сравнению с показателями у больных с идиопатической ФП по данным критерия χ^2 .

сердца и 110 случаях – по результатам внутрисердечного ЭФИ (табл. 2). У больных с идиопатической ФП отмечалась меньшая продолжительность ЭРП миокарда правого предсердия (219±21 мс против 253±44 мс; $p < 0,05$). Медиана дисперсии (разницы в величинах) ЭРП правого и левого предсердий составила 40 мс у больных идиопатической ФП и 20 мс у больных ГБ ($p < 0,05$). Достоверных различий между группами по показателям, характеризующим функциональное состояние синусного узла (ВВФСУ, КВВФСУ) и атриовентрикулярного узла (точка Венкебаха), не отмечено. Не выявлено и различий по параметрам, характеризующим проведение электрических импульсов по предсердиям (ВСАП, ВВПП, и ВМПП). У 9% больных с идиопатической ФП и у 1,2% больных ГБ ($p < 0,05$) были индуцированы реципрокные наджелудочковые тахикардии, спонтанное возникновение которых не было зарегистрировано ранее. У больных с идиопатической ФП были индуцированы предсердная тахикардия (n=4), типичное трепетание предсердий (n=3) и пароксизмальная типичная (slow-fast) атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия (n=2). У одного больного ГБ было индуцировано типичное трепетание пред-

сердий. Во всех этих случаях (9 пациентов из группы идиопатической ФП и 1 пациент из группы ФП в сочетании с ГБ) была проведена успешная радиочастотная катетерная абляция субстратов наджелудочковых тахикардий, и в течение последующего наблюдения рецидивы ФП у них не отмечались. По этой причине все эти больные были исключены из последующего анализа результатов ААТ и КБА. По причине редкого возникновения пароксизмов ФП (реже 1 раза в год), хорошей их переносимости и самостоятельного купирования аритмии противорецидивное лечение не проводилось 14 больным, 79 больным была назначена медикаментозная ААТ препаратами IC (лапмаконитина гидробромид – 25 больным, пропafenон – 24 больным, этализин – 6 больным) или III класса (соталол – 24 больным). КБА была проведена 81 больному, при этом успешная изоляция всех четырех легочных вен достигнута у 64 пациентов. Отсутствие рецидивов ФП в течение 1 года наблюдения отмечалось у 49% больных, которым проводилась медикаментозная ААТ, и у 62% больных, которым была проведена КБА ($p > 0,05$). У больных ГБ эффективность лечения составила 34%, а у больных с идиопатической ФП – 64% ($p < 0,05$; табл. 3).

Для оценки возможного влияния клинико-инструментальных и электрофизиологических показателей на эффективность противоаритмического лечения с использованием ААТ и КБА был проведен многомерный регрессионный анализ. Этому анализу было подвергнуто 33 признака, включая клиническую характеристику больных и данные инструментальных исследований (см. табл. 1), а также электрофизиологические параметры сердца (см. табл. 2). Ни один из указанных признаков не оказывал статистически значимого влияния на эффективность лечения, как с использованием средств ААТ, так и с применением КБА.

Обсуждение

В настоящее время ФП – самая распространенная устойчивая форма нарушений ритма сердца. Сама ФП сопровождается выраженными клиническими проявлениями, приводящими к снижению трудоспособности и являющимися частой причиной обращения больных за медицинской помощью [8, 9]. Кроме того, имеющиеся в арсенале врача методы лечения обладают умеренной эффективностью [10, 11], и рецидивы ФП являются частой причиной госпитализации как в специализированные кардиологические, так и многопрофильные стационары [12, 13]. Все это указывает на актуальность исследования патофизиологических механизмов развития ФП, в том числе электрофизиологических параметров сердца.

Полученные результаты указывают на различия в электрофизиологических параметрах сердца больных с идиопатической ФП и ФП в сочетании с ГБ, играющие важную роль для возникновения и поддержания аритмии. ГБ является заболеванием, приводящим к гипертрофии кардиомиоцитов, увеличению объема предсердий и формированию множественных интрамуральных очагов фиброза в миокарде как желудочков, так и предсердий [14–16]. Неоднородность измененной структуры миокарда предсердий создает условия для возникновения множества зон, в которых может происходить циркуляция импульса по механизму *re-entry*, что является дополнительным фактором, способствующим возникновению ФП в ответ на пусковые механизмы [17, 18]. Изменения миокарда предсердий при ГБ способствуют и «самоподдержанию» аритмии, о чем свидетельствуют большая продолжительность пароксизмов ФП при меньшей длительности анамнеза заболевания, а также достоверно чаще возникающая необходимость применения ААТ или электрической кардиоверсии для восстановления синусового ритма у больных ГБ по сравнению с больными с идиопатической ФП.

В нашем исследовании у больных с идиопатической ФП отмечались меньшие, чем у больных ГБ, переднезадний размер и объем левого предсердия. Инициирование

и поддержание ФП у этих пациентов могут быть обусловлены не столько структурными изменениями миокарда предсердий, сколько другими патогенетическими факторами [18–20]. Результатами как экспериментальных [21], так и клинических [22, 23] исследований убедительно доказано, что ФП сопровождается изменением электрофизиологических параметров предсердного миокарда, способствующим рецидиву и прогрессированию этой аритмии. Ключевым элементом этого феномена, получившего название «электрическое ремоделирование», является укорочение ЭРП предсердного миокарда.

При оценке электрофизиологических параметров сердца в нашем исследовании у больных с идиопатической ФП отмечены достоверно меньшая длительность ЭРП правого предсердия и достоверно большая дисперсия ЭРП правого и левого предсердий, по сравнению с таковыми у больных ГБ. Более выраженные различия по длительности рефрактерных периодов разных отделов миокарда предсердий, характерные для больных с идиопатической ФП, формируют одно из ключевых условий возникновения функциональных петель *re-entry*, приводящих к возникновению ФП [10, 24]. Поскольку при идиопатической ФП эти функциональные петли не имеют анатомического субстрата, пароксизмы ФП, возникающие у таких больных, оказываются менее устойчивыми, чаще купируются самостоятельно и реже обуславливают необходимость применения медикаментозной или электроимпульсной терапии, по сравнению с пациентами, страдающими ГБ. Здесь уместно отметить данные экспериментального исследования, указывающие на то, что наличие ГБ, предрасполагающей к возникновению устойчивых пароксизмов ФП, не сопряжено с изменением длительности рефрактерных периодов миокарда предсердий и временными характеристиками проведения импульса по предсердиям [20].

Из 184 пациентов, включенных в настоящее исследование, у 10 (5,4%) при частой и/или программной стимуляции предсердий были индуцированы не документированные ранее устойчивые наджелудочковые реципрокные тахиаритмии, являющиеся потенциальными триггерами ФП. Во всех этих случаях успешное устранение указанных аритмий посредством радиочастотной абляции обеспечило предотвращение рецидивов ФП и избавило от необходимости назначения ААТ или выполнения КБА. Этот факт еще раз напоминает, что, при всем значении эктопической активности устьев легочных вен в возникновении ФП, не стоит недооценивать другие факторы, провоцирующие ФП.

Показатели эффективности противоаритмического лечения больных с пароксизмальной ФП с помощью как ААТ, так и КБА, оказались ниже у больных ГБ. Структурное ремоделирование сердца, проявившееся

признаками диастолической дисфункции и увеличением размера левого предсердия (см. табл. 1), может рассматриваться как фактор повышения устойчивости течения ФП и снижения эффективности антиаритмического лечения. Вместе с тем, по результатам многомерного регрессионного анализа, все эти признаки не проявили себя как значимые для достижения результатов противоаритмического лечения.

Выводы

1. Основную роль в возникновении и поддержании идиопатической фибрилляции предсердий играет электрическая неоднородность миокарда предсердий.
2. Больным с идиопатической фибрилляцией предсердий необходимо обследование, нацеленное на выявление других наджелудочковых реципрокных тахикардий, которые могут быть пусковым фактором возникновения

фибрилляции предсердий. Успешная катетерная абляция субстрата этих тахикардий позволяет предупредить рецидивы фибрилляции предсердий.

3. Эффективность медикаментозной антиаритмической терапии и катетерной криобаллонной абляции у больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с гипертонической болезнью ниже, чем у больных с идиопатической фибрилляцией предсердий.
4. Результаты электрофизиологического исследования не позволяют прогнозировать эффективность медикаментозной антиаритмической терапии и катетерной криобаллонной абляции у больных с идиопатической фибрилляцией предсердий и фибрилляцией предсердий в сочетании с гипертонической болезнью.

Конфликт интересов: потенциальный конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130(23):2071–104. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000040
2. Sulimov V.A., Golitsyn S.P., Blagova O.V., Nedostup A.V. Diagnostics and management of atrial fibrillation recommendations RSC, RSSA and ACVS. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2011;7(4):5–84. [Russian: Сулимов В.А., Голицын С.П., Благова О.В., Недоступ А.В. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011;7(4):5–84]
3. Revishvili A.Sh., Shlyakhto E.V., Sulimov V.A., Rzaev F.G., Gorev M.V., Nardaya Sh.G. et al. Recommendations RKO, VNOA and ASSH "Diagnosis and treatment of atrial fibrillation" 2017. [Russian: Ревিশвили А.Ш., Шляхто Е.В., Сулимов В.А., Рзаев Ф.Г., Горев М.В., Нардая Ш.Г. и др. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий» 2017. Доступно на: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/af.pdf>]
4. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on Atrial cardiomyopathies: Definition, characterisation, and clinical implication. *Journal of Arrhythmia*. 2016;32(4):247–78. DOI: 10.1016/j.joa.2016.05.002
5. Revishvili A.Sh., Rzaev F.G., Djordjikiya T.R., Lyubkina E.V., Aleksandrova S.A., Sopov O.V. Atrial fibrillation in young patients. *Annals of Arrhythmology*. 2007;4(3):22–8. [Russian: Ревিশвили А.Ш., Рзаев Ф.Г., Джорджикиа Т.Р., Любкина Е.В., Александрова С.А., Лабарткава Е.З. и др. Фибрилляция предсердий у пациентов молодого возраста. *Анналы аритмологии*. 2007;4(3):22–8]
6. Mironov N.Yu., Golitsyn S.P., Sokolov S.F., Maikov E.B., Shlevkov N.B., Yuricheva Yu.A. et al. Electrophysiological Effects and Antiarrhythmic Activity of Novel Domestic Class III Antiarrhythmogenic Drug Niferidil Administered in Patients with Paroxysmal Supraventricular Tachycardia. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2012;75(10):16–21. [Russian: Миронов Н.Ю., Голицын С.П., Соколов С.Ф., Майков Е.Б., Шлевков Н.Б., Юричева Ю.А. и др. Электрофизиологические эффекты и противоаритмическая активность нового отечественного антиаритмического препарата III класса ниферидила у больных пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2012;75(10):16–21]
7. Narula OS, Samet P, Javier RP. Significance of the sinus-node recovery time. *Circulation*. 1972;45(1):140–58. PMID: 4108657
8. Boytsov SA, Demkina AE, Oshchepkova EV, Dolgusheva Yu.A. Progress and Problems of Practical Cardiology in Russia at the Present Stage. *Kardiologiiia*. 2019;59(3):53–9. [Russian: Бойцов С.А., Демкина А.Е., Ощепкова Е.В., Долгушева Ю.А. Достижения и проблемы практической кардиологии в России на современном этапе. *Кардиология*. 2019;59(3):53–9]. DOI: 10.18087/cardio.2019.3.10242
9. Zhernakova Yu.V., Zheleznova E.A., Chazova I.E., Oshchepkova E.V., Dolgusheva Yu.A., Yarova E.B. et al. The prevalence of abdominal obesity and the association with socioeconomic status in Regions of the Russian Federation, the results of the epidemiological study - ESSE-RF. *Therapeutic Archive*. 2018;90(10):14–22. [Russian: Жернакова Ю.В., Железнова Е.А., Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Долгушева Ю.А., Яровая Е.Б. и др. Распространенность абдоминального ожирения в субъектах Российской Федерации и его связь с социально-экономическим статусом, результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. *Терапевтический архив*. 2018;90(10):14–22]. DOI: 10.26442/terarkh201890104-22
10. Rashbaeva G.S., Revishvili A.Sh. Surgical and endovascular management of lone atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2011;63:55–60. [Russian: Рашбаева Г.С., Ревিশвили А.Ш. Хирургическое и интервенционное лечение изолированной фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии*. 2011;63:55–60]
11. Tarasov A.V., Davtyan K.V., Shatahtsyan V.S. An effectiveness of antiarrhythmic therapy for different types of recurrent atrial tachyarrhythmia in early postoperative period after catheter isolation of pulmonary veins. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2017;10(2):70–7. [Russian: Тарасов А.В., Давтян К.В., Шатахтян В.С. Эффективность антиаритмической терапии для разных типов рецидивов предсердных тахикардий в раннем послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных вен. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2017;10(2):70–7]. DOI: 10.17116/kardio201710270-77
12. Valiakhmetov M.N., Gomova T.A., Loukianov M.M., Martsevich S.Yu., Nadejkina K.N., Artemova M.N. et al. Patients with Atrial Fibrillation in Multidisciplinary Hospital: Structure of Hospitalization, Concomitant Cardiovascular Diseases and Drug Treatment (Data of RECVASA

- AF-Tula Registry). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(4):495–505. [Russian: Валиахметов М.Н., Гомова Т.А., Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Надежкина К.Н., Артемова М.Н. и др. Больные с фибрилляцией предсердий в условиях многопрофильного стационара: структура госпитализации, сочетанные сердечно-сосудистые заболевания и медикаментозная терапия (данные регистра РЕКВАЗА ФП-Тула). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(4):495–505]. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-495-505
13. Loukianov M.M., Boytsov S.A., Yakushin S.S., Martsevich S. Yu., Vorobyev A.N., Zagrebelnyy A.V. et al. Diagnostics, treatment, associated cardiovascular and concomitant non-cardiac diseases in patients with diagnosis of “atrial fibrillation” in real outpatient practice (according to data of registry of cardiovascular diseases, RECVASA). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014;10(4):366–77. [Russian: Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., Воробьев А.Н., Загребельный А.В. и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(4):366–77]. DOI: 10.20996/1819-6446-2014-10-4-366-377
14. Akramova E.G. Ultrasonic indicators of the heart and carotid arteries in arterial hypertension development in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Kazan medical journal. 2016;97(4):496–501. [Russian: Акрамова Э.Г. Ультразвуковые показатели сердца и сонных артерий при развитии артериальной гипертензии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Казанский Медицинский Журнал. 2016;97(4):496–501]. DOI: 10.17750/KMJ2015-496
15. Blinova N.V., Zhernakova Yu.V., Chazova I.E., Oshchepkova E.V. The patients of high cardiovascular risk of healthy: unrecognized metabolic syndrome. Systemic Hypertension. 2016;13(4):60–5. [Russian: Блинова Н.В., Жернакова Ю.В., Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. Пациенты высокого риска или условно здоровые: недиагностированный метаболический синдром. Системные гипертензии. 2016;13(4):60–5]
16. Khidirova L.D., Yakhontov D.A., Zenin S.A. Arterial hypertension in combination with atrial fibrillation and extracardiac diseases. Kazan medical journal. 2018;99(6):894–9. [Russian: Хидирова Л.Д., Яхонтов Д.А., Зенин С.А. Гипертоническая болезнь в сочетании с фибрилляцией предсердий и экстракардиальными заболеваниями. Казанский Медицинский Журнал. 2018;99(6):894–9]. DOI: 10.17816/KMJ2018-894
17. Manolis AJ, Rosei EA, Coca A, Cifkova R, Erdine SE, Kjeldsen S et al. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group ‘Hypertension Arrhythmias and Thrombosis’ of the European Society of Hypertension. Journal of Hypertension. 2012;30(2):239–52. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32834f03bf
18. Akramova E.G. Clinical significance of left ventricular longitudinal deformation in coronary heart disease and non-coronary pathology. Kazan medical journal. 2019;100(2):295–302. [Russian: Акрамова Э.Г. Клиническая значимость продольной деформации левого желудочка при ишемической болезни сердца и некоронарогенной патологии. Казанский Медицинский Журнал. 2019;100(2):295–302]. DOI: 10.17816/KMJ2019-295
19. Yakhontov D.A., Zenin S.A., Khidirova L.D., Kireeva O.V. Atrial fibrillation and arterial hypertension associated with non-coronary origin diseases. Journal of Siberian Medical Sciences. 2018;1:4–10. [Russian: Яхонтов Д.А., Зенин С.А., Хидирова Л.Д., Киреева О.В. Характер течения фибрилляции предсердий и артериальной гипертензии в сочетании с некоронарогенными заболеваниями. Journal of Siberian Medical Sciences. 2018;1:4–10]
20. Manninger M, Zweiker D, van Hunnik A, Alogna A, Prassl AJ, Schipke J et al. Arterial hypertension drives arrhythmia progression via specific structural remodeling in a porcine model of atrial fibrillation. Heart Rhythm. 2018;15(9):1328–36. DOI: 10.1016/j.hrthm.2018.05.016
21. Allesie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. Cardiovascular Research. 2002;54(2):230–46. DOI: 10.1016/s0008-6363(02)00258-4
22. Yu WC, Lee SH, Tai CT, Tsai CF, Hsieh MH, Chen CC et al. Reversal of atrial electrical remodeling following cardioversion of long-standing atrial fibrillation in man. Cardiovascular Research. 1999;42(2):470–6. DOI: 10.1016/s0008-6363(99)00030-9
23. Artyukhina E.A., Yashkov M.V., Vaskovsky V.A., Revishvili A.Sh. Radiofrequency ablation of arrhythmogenic foci in the right atrium of patients with atrial fibrillation. Journal of Arrhythmology. 2018;91:44–7. [Russian: Артюхина Е.А., Яшков М.В., Васковский В.А., Ревিশвили А.Ш. Радиочастотная абляция аритмогенных зон в правом предсердии у пациентов с фибрилляцией предсердий. Вестник аритмологии. 2018;91:44–7]
24. Rodionova E.S., Mironova N.A., Aparina O.P., Rogova M.M., Zykov K.A., Golytsyn S.P. Role of autoimmune reactions in development of cardiac arrhythmia and conduction disturbances. Therapeutic Archive. 2012;84(4):74–8. [Russian: Родионова Е.С., Миронова Н.А., Апарина О.П., Рогова М.М., Зыков К.А., Голицын С.П. Роль аутоиммунных реакций в развитии нарушений ритма и проводимости сердца. Терапевтический архив. 2012;84(4):74–8]

Поступила 01.03.19 (Received 01.03.19)

Беленков Ю. Н.¹, Ершов В. И.¹, Антюфеева О. Н.¹, Буданова Д. А.¹, Кочкарева Ю. Б.², Гадаев И. Ю.¹, Бочкарникова О. В.¹, Соколова И. Я.¹, Кириченко Ю. Ю.¹

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

² ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С. П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

ОЦЕНКА РОЛИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И РАННИХ МАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ И ДИСФУНКЦИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Ключевые слова: окислительный стресс, кардиотоксичность, лимфома, хемилюминесценция лейкоцитов, малоновый диальдегид.

Ссылка для цитирования: Беленков Ю. Н., Ершов В. И., Антюфеева О. Н., Буданова Д. А., Кочкарева Ю. Б., Гадаев И. Ю., Бочкарникова О. В., Соколова И. Я., Кириченко Ю. Ю. Оценка роли показателей окислительного стресса и ранних маркеров повреждения и дисфункции миокарда у больных лимфопролиферативными заболеваниями. Кардиология. 2019;59(8):47–53.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить динамику показателей окислительного стресса и их роль в развитии кардиотоксичности у больных лимфопролиферативными заболеваниями на фоне полихимиотерапии. **Материалы и методы.** В исследование были включены 30 пациентов с впервые выявленными неходжкинскими лимфомами. Группу контроля составили 15 здоровых добровольцев. Для регистрации динамики образования активных форм кислорода лейкоцитами использовали высокочувствительный хемилюминесцентный метод. Состояние стартового этапа липопероксидации, заключающегося в генерации активных форм кислорода (АФК) и радикалов органических соединений, оценивали по динамике хемилюминесценции лейкоцитов. Состояние финального этапа липопероксидации, характеризующегося образованием неметаболизирующихся гидроперекисей липидов и других соединений, оценивали по уровню малонового диальдегида (МДА). Определяли показатель интенсивности хемилюминесценции лейкоцитов базальный (ПИХЛ баз.) и стимулированный зимозаном (ПИХЛ стим.). Для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы проводили электрокардиографию, эхокардиографию (ЭхоКГ) и суточное мониторирование электрокардиограммы до и после курса химиотерапии. **Результаты.** Получены данные, свидетельствующие о повышенной генерации свободных радикалов лейкоцитами у больных неходжкинскими лимфомами при проведении полихимиотерапии. После курса химиотерапии выявлены различные виды кардиотоксичности. Отмечалось значительное повышение частоты наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, при этом выявлена прямая корреляция между уровнем хемилюминесценции лейкоцитов и частотой возникновения наджелудочковой экстрасистолии после проведенного лечения ($r=0,7$; $p=0,03$). По данным ЭхоКГ, хотя фракция выброса левого желудочка и оставалась в пределах нормы в ходе полихимиотерапии, отмечалась стойкая тенденция к ее снижению ($p<0,001$). **Заключение.** В ходе данного исследования впервые выявлено повышение уровня свободнорадикальных реакций и перекисного окисления липидов при одновременном снижении антиперекисной активности плазмы у больных неходжкинскими лимфомами и их взаимосвязь с развитием кардиотоксических эффектов. Полученные результаты указывают на необходимость поиска новых ранних маркеров активации окислительного стресса, дисфункции и повреждения миокарда, которые могут помочь существенно снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений в ходе химиотерапии и после нее.

Belenkov Yu. N.¹, Ershov V. I.¹, Antyufeeva O. N.¹, Budanova D. A.¹, Kochkareva Yu. B.², Gadaev I. Yu.¹, Bochkarnikova O. V.¹, Sokolova I. Ya.¹, Kirichenko Yu. Yu.¹

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

² Botkin Clinical Hospital, Moscow, Russia

ASSESSMENT OF THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS INDICATORS AND EARLY MARKERS OF MYOCARDIAL INJURY AND DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES

Keywords: oxidative stress; cardiotoxicity; lymphoma; leukocyte chemiluminescence; malonic dialdehyde.

For citation: Belenkov Yu. N., Ershov V. I., Antyufeeva O. N., Budanova D. A., Kochkareva Yu. B., Gadaev I. Yu., Bochkarnikova O. V., Sokolova I. Ya., Kirichenko Yu. Yu. Assessment of the Role of Oxidative Stress Indicators and Early Markers of Myocardial Injury and Dysfunction in Patients with Lymphoproliferative Diseases. Kardiologiia. 2019;59(8):47–53.

SUMMARY

Purpose: to study dynamics of indicators of oxidative stress and their role in development of cardiotoxicity in patients with lymphoproliferative diseases at the background of polychemotherapy. **Materials and methods.** We included into this study 30 patients with newly detected Non-Hodgkin lymphomas. The control group comprised 15 healthy volunteers. For registration of dynamics of formation of oxygen active forms (OAF), we used highly sensitive chemiluminescence assay. The state of initial stage of lipoperoxidation (OAF and radicals of organic compounds) was assessed by dynamics of the leukocyte chemiluminescence. The state of final stage of lipoperoxidation (formation of nonmetabolizing lipid hydroperoxides and other compounds) was assessed by the level of malonic dialdehyde. We also determined indicator of leukocyte chemiluminescence intensity (both basal and zymosan-stimulated). For assessment of the cardiovascular system functional state before and after chemotherapy we used electrocardiography (ECG), echocardiography (EchoCG) and 24-hour ECG monitoring. **Results.** The data obtained were indicative of increased generation of free radicals by leukocytes during polychemotherapy. After chemotherapy course we detected various types of cardiotoxicity. We noted substantial elevation of frequency of supraventricular and ventricular extrasystoles. There was direct correlation between rate of appearance of supraventricular extrasystoles and level of chemiluminescence of leukocytes ($r=0.7$; $p=0.03$). According to data of EchoCG although the left ventricular ejection fraction remained within the normal range during chemotherapy, there was a persistent tendency to its decrease ($p<0.001$). **Conclusion.** In this study we for the first time in patients with Non-Hodgkin lymphomas detected an elevation of level of free radical reactions and lipid peroxidation with simultaneous lowering of antiperoxidative activity of blood plasma and their relation to development of cardiotoxic effects. The results obtained indicate to necessity of search for novel early markers of oxidative stress activation, myocardial injury and disfunction able to help to substantially decrease risk of development of cardiovascular complications during and after chemotherapy.

Information about the corresponding author: Antyufeeva Olga N. – MD. E-mail: olgaantyufeeva86@mail.ru

Распространенность неходжкинских лимфом (НХЛ) остается достаточно высокой и составляет около 70 тыс. новых случаев в год [1].

Согласно рекомендациям по лечению лимфопролиферативных заболеваний, первой линией терапии В-клеточных НХЛ чаще всего является полихимиотерапия по программе R-СНОР (ритуксимаб, циклофосфан, доксорубин, винкристин, преднизолон). Применение указанной и других современных линий терапии значительно улучшило 5-летнюю выживаемость пациентов с НХЛ за последние 2 десятилетия [2].

К сожалению, диаметрально противоположная ситуация складывается при онкологических заболеваниях (активное деление опухолевых клеток, рост опухолевой массы, ангиогенез, повышение метаболической активности, устойчивость к лекарственным препаратам) и болезнях сердца (угнетение митоза и регенерации тканей, уменьшение количества клеток, ишемия, снижение энергообеспечения кардиомиоцитов, повышенная чувствительность к препаратам). Предполагают, что в возникновении кардиальной токсичности важную роль играют генерации активных форм кислорода (АФК). В исследованиях *in vitro* было показано, что при использовании химиопрепаратов, таких как доксорубин, цисплатин, винкристин, цитозин-арабиноза и дакарбазин, значительно повышается уровень АФК, что подтверждается изменениями активности антиоксидантной системы и концентраций продуктов перекисного окисления липидов [3]. Все это приводит к повреждению ДНК, белков, липидов и ведет к выраженным метаболическим нарушениям, дисфункции и гибели кардиомиоцитов. В дальнейшем это может проявляться снижением систолической

и диастолической функций сердца, усугублением ишемии миокарда, нарушениями в проводящей системе, развитием аритмий [4].

Согласно современным представлениям, свободнорадикальные реакции относятся к фундаментальным физиологическим процессам, обеспечивающим нормальную жизнедеятельность организма. Окислительный стресс играет определенную роль в развитии таких заболеваний, как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, кардиомиопатии, гипертрофия миокарда и хроническая сердечная недостаточность (ХСН).

Окислительный стресс возникает в результате чрезмерного синтеза АФК или их недостаточной элиминации антиоксидантами [5, 6]. Основными источниками АФК в клетке являются митохондрии (~80%), пероксисомы, в которых проходит окисление жирных кислот, и эндоплазматический ретикулум, где происходит сворачивание окисленного белка [7–9].

Данные литературы об изменении уровня АФК при онкологических заболеваниях весьма противоречивы [10–13]. В связи с этим мы инициировали проведение данного исследования, в котором определяли динамику показателей окислительного стресса и их взаимосвязь с кардиотоксическими эффектами у пациентов с НХЛ на фоне полихимиотерапии.

Материалы и методы

На базе кафедры госпитальной терапии № 1 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова мы провели изучение динамики и роли липопероксидных процессов в развитии кардиотоксического действия противоопухолевых препаратов.

В исследование были включены пациенты с впервые выявленными НХЛ и здоровые добровольцы в качестве контрольной группы.

Для регистрации динамики образования АФК использовали высокочувствительный хемилюминесцентный метод. Состояние стартового этапа липопероксидации, заключающегося в генерации АФК и радикалов органических соединений, оценивали по динамике хемилюминесценции лейкоцитов. Состояние финального этапа липопероксидации, характеризующегося образованием неметаболизирующихся гидроперекисей липидов и других соединений, оценивали по уровню МДА. Измерение уровня генерации АФК лейкоцитами до и после лечения проводили методом люминолзависимой хемилюминесценции с помощью хемилюминометра LKB-Wallac 1251 (Швеция). Определяли показатель интенсивности хемилюминесценции лейкоцитов базальный (ПИХЛ баз.) и стимулированный зимозаном (ПИХЛ стим.). Выделение нейтрофильных лейкоцитов из периферической крови больных и здоровых добровольцев проводили по стандартной методике.

Для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы всем больным были проведены электрокардиография, эхокардиография и суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) до и после курса химиотерапии.

Исследование проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Для статистической обработки результатов использовали параметрические и непараметрические методы (критерий Вилкоксона). Корреляционный анализ данных проводили по методу Спирмена. Различия сравниваемых показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследовании приняли участие 30 пациентов с НХЛ и 15 здоровых добровольцев. Средний возраст больных составил 59 лет (от 30 до 81), мужчин среди них было 54% (табл. 1).

Все больные получали различные курсы полихимиотерапии, включающие препараты ритуксимаб, цикло-

Таблица 1. Основные характеристики пациентов с неходжкинскими лимфомами

Характеристика пациентов	Абс. число	%
Пол		
• Мужчины	16	54
• Женщины	14	46
Вариант лимфомы		
• В-клеточная	26	92
• Т-клеточная	4	8
Стадия заболевания		
• II	6	19
• III	7	23
• IV	17	58
В-симптомы заболевания (снижение массы тела, лихорадка, потливость)	15	50
Ишемическая болезнь сердца	9	30

фосфан, доксорубин, винкристин, этопозид, митоксантрон по стандартным программам R-СНОР, СНОР, СVP, СНОЕР, где R – ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно в нулевой день курса, С – циклофосфан 750 мг/м² внутривенно в 1-й день курса, Н – доксорубин 50 мг/м² внутривенно либо митоксантрон 10 мг/м² внутривенно в 1-й день цикла, О/В – винкристин 2 мг внутривенно в 1-й день цикла, Е – этопозид 100 мг/м² внутривенно в 1–3-й дни цикла, Р – преднизолон 40 мг/м² внутрь в 1–5-й дни цикла.

Динамика показателей окислительного стресса

Анализ уровня показателей интенсивности инициального этапа липопероксидации хемилюминесценции показал, что у больных с лимфомами исходно ПИХЛ баз. и особенно ПИХЛ стим. были статистически достоверно выше показателей доноров ($p < 0,03$ для ПИХЛ баз., $p < 0,05$ для ПИХЛ стим.). До лечения ПИХЛ баз. превосходил показатели доноров в 1,3 раза, ПИХЛ стим. – в 1,5 раза. Полученные данные свидетельствовали о повышенной генерации свободных радикалов лейкоцитами у данной группы больных и, следовательно, об увеличении риска повреждающего действия на органы-мишени (табл. 2).

Непосредственно после введения цитостатиков наблюдалось статистически достоверное увеличение ПИХЛ баз. в 3,1 раза по сравнению с таковым у доноров,

Таблица 2. Уровни хемилюминесценции и МДА до лечения, сразу после введения препаратов и после завершения курса химиотерапии (M±m)

Показатель	Доноры	Больные		
		до начала лечения	сразу после введения препаратов	6-й день терапии – завершение курса
ПИХЛ баз., мВ/10 ⁶ лейкоц.	92±3,2	121,2±9,13*	379,58±28,86*	270,64±18,13
ПИХЛ стим., мВ/10 ⁶ лейкоц.	392±32,14	603,86±55,41*	1586,72±126,04*	1206,88±115,87
МДА	2,36±0,55	4,674±0,548	7,078±0,268	4,780±0,604

ПИХЛ баз. – показатель интенсивности базальной хемилюминесценции; ПИХЛ стим. – показатель интенсивности стимулированной зимозаном хемилюминесценции; МДА – малоновый диальдегид. * – $p < 0,05$.

Таблица 3. Показатели хемилюминесценции в зависимости от стадии заболевания у больных в процессе лечения ($M \pm m$)

Стадия болезни	До лечения		Сразу после введения препаратов		На 6-й день терапии	
	ПИХЛ баз.	ПИХЛ стим.	ПИХЛ баз.	ПИХЛ стим.	ПИХЛ баз.	ПИХЛ стим.
II	168,4 $\pm$ 2,9	717,68 $\pm$ 43,11	375,4 $\pm$ 12,95	812,9 $\pm$ 47,3*	241,18 $\pm$ 11,51	992,18 $\pm$ 86,19
III	159,2 $\pm$ 15,53	587,48 $\pm$ 136,4	420,8 $\pm$ 32,7*	2056,8 $\pm$ 76,6	183,96 $\pm$ 22,5*	881,86 $\pm$ 103,2
IV	1,6 $\pm$ 11,53	551,76 $\pm$ 155,16	560,92 $\pm$ 104,24**	3349,56 $\pm$ 166**	264,08 $\pm$ 24,81	1288,82 $\pm$ 105,28

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

а ПИХЛ стим. – в 2,6 раза. Очевидно, это объясняется активацией свободнорадикальных процессов под действием цитостатиков. По окончании курса лечения (на 6-е сутки) фиксировалось статистически достоверное повышение по сравнению с исходными значениями как ПИХЛ баз., так и ПИХЛ стим. В группе больных НХЛ ПИХЛ баз. на 6-е сутки увеличился в 2,2 раза, ПИХЛ стим. – в 1,9 раза. Таким образом, наивысшая точка активации свободнорадикальных процессов приходилась на период непосредственно после введения цитостатика. В дальнейшем наблюдалась постепенная регрессия показателей. Такая динамика свидетельствовала о повышенной активности свободнорадикальных процессов максимально после начала химиотерапевтического лечения.

Нами была выявлена обратная зависимость уровня хемилюминесценции от стадии заболевания: снижение хемилюминесценции при распространенных стадиях заболевания. Так, при II стадии ПИХЛ баз. и ПИХЛ стим. превосходили показатели при IV стадии в 2,1 и 1,3 раза соответственно. Это объяснялось тем, что на начальных стадиях нейтрофилы находятся в раздраженном состоянии, готовые к ответной реакции на зимозан повышенным генерированием и выделением в окружающую среду АФК. Однако при прогрессировании заболевания активность нейтрофилов снижалась.

Кроме того, наблюдалось резкое возрастание как базальной, так и стимулированной хемилюминесценции лейкоцитов у пациентов с более развернутыми стадиями заболевания после начала лечения, что, вероятно, обусловлено разрушением опухолевой массы, а также мобилизацией резервных эффекторных функций клеток крови, и следствием этого – усилением свободнорадикальных процессов. При II стадии ПИХЛ баз. увеличился в 2,2 раза. ПИХЛ стим. увеличился в 1,1 раза после введения цитостатиков, по окончании курса – в 1,4 и в 1,2 раза соответственно. При III стадии ПИХЛ баз. увеличился в 2,6 и 1,1 раза, ПИХЛ стим. – в 3,4 и 1,5 раза соответственно. При IV стадии ПИХЛ баз. увеличился в 6,8 и 3,2 раза, ПИХЛ стим. – в 6,1 и 2,3 раза соответственно (табл. 3).

Концентрация конечного продукта липопероксидации (МДА) у больных НХЛ превышала показатели доноров в 2 раза до проведения лечения. После введения цитостатиков концентрация МДА возрастала, превышая показатели доноров в 2,9 раза. После окончания курса

лечения концентрация МДА снижалась до начального уровня. Эти данные свидетельствовали об интенсификации перекисного окисления липидов у больных лимфопролиферативными заболеваниями непосредственно после введения цитостатиков.

Имеющиеся в литературе данные разнятся с полученными в настоящем исследовании, хотя имеются и совпадения. Так, показано преобладание хемилюминесценции у больных НХЛ при сравнении с больными с неспецифической лимфаденопатией и при поражении лимфоузлов туберкулезной инфекцией. В большинстве работ показано снижение уровня хемилюминесценции после лечения, что связано с развитием нейтропении. В некоторых работах показатели хемилюминесценции зависят от стадии процесса. Так, при прогрессирующем опухолевом процессе спонтанная хемилюминесцентная активность повышается на II–III стадиях, снижаясь на IV стадии. Однако в работе О. Tullgren и соавт. у больных лимфомой Ходжкина хемилюминесценция при IV стадии была выше, чем при I [14].

Кардиотоксические эффекты противоопухолевых агентов у обследуемых пациентов

Различные варианты кардиотоксичности фиксировались у 15 (50%) больных, причем у 12 они были 1-й степени в виде бессимптомных изменений на ЭКГ (снижение вольтажа QRS, отрицательный зубец Т), у 3 – 3-й степени в виде нарушений, поддающихся лекарственной терапии (пароксизм фибрилляции предсердий – 1, безболевого ишемия – 2).

По результатам суточного мониторингирования ЭКГ, наиболее распространенными нарушениями ритма были наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы, частота которых достоверно увеличивалась после полихимиотерапии (наджелудочковых – в среднем в 2,4 раза, желудочковых – в 1,5 раза). Нами была выявлена прямая корре-

Таблица 4. Частота нарушений ритма по данным холтеровского мониторингирования ЭКГ у больных НХЛ в процессе лечения ($M \pm m$, $n=30$)

Экстрасистолы	До лечения	После лечения	p
Наджелудочковые	386,5 $\pm$ 112	945,7 $\pm$ 235	<0,001
Желудочковые	548,6 $\pm$ 25	858 $\pm$ 41	0,002

ЭКГ – электрокардиограмма; НХЛ – неходжкинская лимфома.

Таблица 5. Динамика ФВ ЛЖ и морфометрических показателей у пациентов с НХЛ в процессе лечения по данным ЭхоКГ ($M \pm m$, $n=30$)

Показатель	Сроки исследования		p
	до лечения	после лечения	
ФВ ЛЖ, %	62,86±0,94	59,59±0,83	<0,001
ЛЖ, см	4,75±0,2	4,74±0,3	0,95
ЛП, см	3,5±0,1	3,6±0,2	0,84
ПЖ, см	2,05±0,1	2,05±0,09	0,8
ТМЖП, см	0,9±0,01	0,9±0,02	0,9
ТЗСЛЖ, см	0,96±0,015	0,98±0,018	0,26
ТПЖ, см	0,38±0,014	0,39±0,016	0,65

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; НХЛ – неходжкинская лимфома; ЭхоКГ – эхокардиография; ЛП – левое предсердие, ПЖ – правый желудочек; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ТПЖ – толщина стенки правого желудочка.

ляция между уровнем хемилюминесценции лейкоцитов и частотой возникновения наджелудочковой экстрасистолы после лечения ($r=0,7$, $p=0,03$; табл. 4).

Эпизоды наджелудочковой тахикардии выявлялись у 20% ($n=6$) пациентов до курса полихимиотерапии. После лечения число эпизодов возросло в 2,6 раза и регистрировалось у 7 пациентов. У 5 пациентов на фоне терапии противоопухолевыми агентами увеличилось количество пауз, в среднем в 11 раз.

По завершении курса терапии, по данным ЭхоКГ, у 13 пациентов была выявлена стойкая тенденция к снижению фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), хотя все показатели оставались в пределах нормы (табл. 5).

Другие токсические эффекты противоопухолевого лечения

На фоне терапии у больных наблюдались различные виды токсичности лекарственных средств. Наиболее частыми были гематологические изменения, которые выявлялись у 14 (46%) пациентов и проявлялись нейтропенией, тромбоцитопенией, умеренной анемией. Другими побочными эффектами были минимальная алоpecia – у 9 (34,6%) больных, тошнота – у 5 (19%) и рвота в день начала терапии – у 2 (7,7%).

Обсуждение

По результатам исследования мы подтвердили, что у больных НХЛ выявляется закономерно повышенный уровень генерации АФК лейкоцитами, коррелирующий со стадиями заболевания: он увеличивается на II стадии, достигает максимума на III стадии и снижается на IV, и превышает таковой у здоровых добровольцев. При этом лечение цитостатическими средствами сопровождается существенной активацией свободнорадикальных реакций, достигающей максимального уровня сразу после введения препаратов.

По результатам исследования нами выявлены кардиотоксические эффекты, возникшие на фоне полихимиотерапии, в виде тенденции к снижению ФВ ЛЖ и увеличению частоты различных нарушений ритма. Как отмечено ранее, программа R-СНОР остается стандартным режимом в лечении большинства вариантов В-клеточных НХЛ, и входящий в ее состав доксорубин ответственен за большинство возникающих побочных эффектов. Применение доксорубина ограничено его кумулятивным и дозозависимым свойствами, приводящими к прогрессирующей дисфункции миокарда и снижению сократительной функции ЛЖ. Так, в одном из ретроспективных анализов частота кардиальных осложнений в течение 5 лет у пациентов с НХЛ, леченных с применением режимов СНОР/R-СНОР, составила 29% [15]. В другом крупном ретроспективном исследовании, включившем 2625 пациентов, которые получали режимы терапии, содержащие антрациклин, уровень кардиотоксичности составил 9% ($n=226$). Среднее время между окончанием курса химиотерапии и развитием клинических проявлений сердечной недостаточности достигало 3,5 мес, и, что самое примечательное, 98% всех случаев ($n=221$) кардиотоксичности были зафиксированы в течение первого года. Эти результаты еще раз подтверждают необходимость и важность мониторинга сердечно-сосудистой системы именно в первые 12 мес после завершения курса противоопухолевого лечения [16].

Развитие антрациклиновой кардиотоксичности осуществляется различными механизмами. С одной стороны, высокие уровни АФК на фоне химиотерапии неизбежно повреждают структуру ДНК и приводят к нарушению функции и гибели кардиомиоцитов. Имеется прямая корреляция между степенью нарастания генерации АФК и степенью повреждения миокарда. С другой стороны, согласно альтернативной гипотезе, основной механизм развития кардиотоксичности антрациклинов не зависит от АФК, а наоборот, зависит от прямого блокирующего действия препаратов на топоизомеразу – фермент, отвечающий за топологию молекул ДНК [17, 18].

Одним из основных методов ранней диагностики кардиотоксичности в настоящее время является оценка уровней маркеров повреждения и дисфункции миокарда в крови. К таким биомаркерам относят тропонин (сTn), мозговой натрийуретический пептид (BNP) или его неактивный N-концевой участок (NT-pro-BNP).

По результатам экспериментальных исследований, уровни сTn значительно увеличиваются при повышении кумулятивной дозы антрациклинов. При этом высокий уровень сTn вследствие повреждения кардиомиоцитов непосредственно коррелирует с уровнем поражения миокарда, обнаруженным в гистологических образцах. Во многих работах авторы показали, что увеличение уровней сTn позволяет прогнозировать дальнейшее раз-

витие дисфункции миокарда еще до выявления изменений на ЭхоКГ. В дополнение к уровню cTn было показано, что и кинетика субъединиц тропонина (сTnI и сTnT) непосредственно коррелирует с дисфункцией ЛЖ, оцениваемой с использованием ЭхоКГ [19–23].

Другими важными маркерами являются BNP и NT-proBNP. Натрийуретические пептиды – предсердный, мозговой – представляют собой гормоны одного семейства, которые секретируются в предсердиях, желудочках сердца соответственно. Эти гормоны являются регуляторами водно-солевого обмена в организме и участвуют в регуляции кровяного давления. Основным стимулом секреции натрийуретических пептидов служит увеличение давления в камерах сердца (в том числе при патологических состояниях, когда имеется дисфункция ЛЖ). BNP и NT-proBNP используются в кардиологической практике для диагностики и мониторинга ХСН. Исследователи выявили повышение уровней натрийуретических пептидов у пациентов, получавших антрациклины. В последующем роль BNP и NT-proBNP в контексте кардиотоксичности изучалась в нескольких исследованиях [24, 25].

Стоит также отметить, что повышенные уровни маркеров могут сохраняться в течение длительного времени после завершения лечения, что важно в плане мониторинга кардиотоксичности.

В связи с изложенным продолжают изучение маркеров повреждения и дисфункции миокарда и поиск

методов изучения показателей окислительного стресса более простыми и в то же время более точными способами оценки изменения этих параметров. В настоящее время нами проводится работа по оценке маркеров повреждения миокарда, функционального потенциала сердечной мышцы и окислительного стресса у больных лимфопролиферативными заболеваниями с использованием современных маркеров повреждения миокарда и окислительного стресса. Данным этапом работы является исследование пациентов с лимфомами различных гистологических вариантов, получающих современную цитостатическую терапию. Изучается динамика таких показателей, как тропонин I, NT-proBNP, H-FABP, миелопериоксидаза и супероксиддисмутаза непосредственно перед введением цитостатиков, через 3 ч после и по завершении курса полихимиотерапии.

Заключение

В результате данной работы будет осуществлена попытка оценить корреляцию между маркерами кардиотоксичности и показателями окислительного стресса при лечении выбранной группы больных.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sehn LH, Gascoyne RD. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. *Blood*. 2015;125(1):22–32. DOI: 10.1182/blood-2014-05-577189
2. Issa DE, van de Schans SAM, Chamuleau MED, Karim-Kos HE, Wondergem M, Huijgens PC et al. Trends in incidence, treatment and survival of aggressive B-cell lymphoma in the Netherlands 1989–2010. *Haematologica*. 2015;100(4):525–33. DOI: 10.3324/haematol.2014.107300
3. Woiniak A, Drewa G, Woźniak B, Schachtschabel DO, Mila-Kierzenkowska C, Drewa T et al. The effect of antitumor drugs on oxidative stress in B16 and S91 melanoma cells in vitro. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2005;11(1):BR22–29. PMID: 15614186
4. Sawyer DB. Anthracyclines and Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(12):1154–6. DOI: 10.1056/NEJMcibr1214975
5. Schieber M, Chandel NS. ROS Function in Redox Signaling and Oxidative Stress. *Current Biology*. 2014;24(10):R453–62. DOI: 10.1016/j.cub.2014.03.034
6. Tong L, Chuang C-C, Wu S, Zuo L. Reactive oxygen species in redox cancer therapy. *Cancer Letters*. 2015;367(1):18–25. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.07.008
7. Holmström KM, Finkel T. Cellular mechanisms and physiological consequences of redox-dependent signalling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2014;15(6):411–21. DOI: 10.1038/nrm3801
8. Brand MD. The sites and topology of mitochondrial superoxide production. *Experimental Gerontology*. 2010;45(7–8):466–72. DOI: 10.1016/j.exger.2010.01.003
9. Fransen M, Nordgren M, Wang B, Apanasets O. Role of peroxisomes in ROS/RNS-metabolism: Implications for human disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2012;1822(9):1363–73. DOI: 10.1016/j.bbadis.2011.12.001
10. Singal P, Deally C, Weinberg L. Subcellular effects of adriamycin in the heart: A concise review. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 1987;19(8):817–28. DOI: 10.1016/S0022-2828(87)80392-9
11. Pogiritskaya A.V., Semenkova G.N. Chemiluminescence analysis of ROS generation by neutrophils in patients with lymphogranulomatosis. Book “Biochemistry of cancer cells.” 1990;80–1. [Russian: Погирницкая А.В., Семенова Г.Н. Хемилиуминесцентный анализ генерации АФК нейтрофилами у больных лимфогранулематозом. Сборник «Биохимия опухолевых клеток». 1990;80–1]
12. Cherdynsteva N.V., Naumov S.A., Udut V.V., Peshkova O.A., Shchepetkin I.A. Blood neutrophil granulocytes oxidative metabolism in patients with gastric precancer and cancer. *Problems of oncology*. 1992;38(2):182–7. [Russian: Чердынцева Н.В., Наумов С.А., Удут В.В., Пешкова О.А., Шпеткин И.А. Окислительный метаболизм нейтрофильных гранулоцитов крови при предраке и раке желудка. Вопросы онкологии. 1992;38(2):182–7]
13. Kharazmi A, Nielsen H, Hovgaard D, Borregaard N, Nissen NI. Modulation of neutrophil and monocyte function by recombinant human granulocyte macrophage colony-stimulating factor in patients with lymphoma. *European Journal of Clinical Investigation*. 1991;21(2):219–24. DOI: 10.1111/j.1365-2362.1991.tb01813.x
14. Tullgren O, Giscombe R, Holm G, Johansson B, Mellstedt H, Björkholm M. Increased luminol-enhanced chemiluminescence of blood monocytes and granulocytes in Hodgkin's disease. *Clinical*

- & Experimental Immunology. 2008;85(3):436–40. DOI: 10.1111/j.1365-2249.1991.tb05745.x
15. Limat S, Daguindau E, Cahn J-Y, Nerich V, Brion A, Perrin S et al. Incidence and risk-factors of CHOP/R-CHOP-related cardiotoxicity in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2014;39(2):168–74. DOI: 10.1111/jcpt.12124
16. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F et al. Early Detection of Anthracycline Cardiotoxicity and Improvement With Heart Failure Therapy. *Circulation*. 2015;131(22):1981–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777
17. Tian S, Hirshfield KM, Jabbour SK, Toppmeyer D, Haffty BG, Khan AJ et al. Serum Biomarkers for the Detection of Cardiac Toxicity after Chemotherapy and Radiation Therapy in Breast Cancer Patients. *Frontiers in Oncology*. 2014;4:277. DOI: 10.3389/fonc.2014.00277
18. Christenson ES, James T, Agrawal V, Park BH. Use of biomarkers for the assessment of chemotherapy-induced cardiac toxicity. *Clinical Biochemistry*. 2015;48(4–5):223–35. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2014.10.013
19. Kilickap S, Barista I, Akgul E, Aytemir K, Aksoyek S, Aksoy S et al. cTnT can be a useful marker for early detection of anthracycline cardiotoxicity. *Annals of Oncology*. 2005;16(5):798–804. DOI: 10.1093/annonc/mdi152
20. Garrone O, Crosetto N, Lo Nigro C, Catzeddu T, Vivenza D, Monteverde M et al. Prediction of Anthracycline Cardiotoxicity after Chemotherapy by Biomarkers Kinetic Analysis. *Cardiovascular Toxicology*. 2012;12(2):135–42. DOI: 10.1007/s12012-011-9149-4
21. Mornoş C, Petrescu L. Early detection of anthracycline-mediated cardiotoxicity: the value of considering both global longitudinal left ventricular strain and twist. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2013;91(8):601–7. DOI: 10.1139/cjpp-2012-0398
22. Tanindi A, Cemri. Troponin elevation in conditions other than acute coronary syndromes. *Vascular Health and Risk Management*. 2011;7:597. DOI: 10.2147/VHRM.S24509
23. Serrano JM, Gonzalez I, Del Castillo S, Muniz J, Morales LJ, Moreno F et al. Diastolic Dysfunction Following Anthracycline-Based Chemotherapy in Breast Cancer Patients: Incidence and Predictors. *The Oncologist*. 2015;20(8):864–72. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0500
24. Zidan A, Sherief LM, El-sheikh A, Saleh SH, Shahbah DA, Kamal NM et al. NT-proBNP as Early Marker of Subclinical Late Cardiotoxicity after Doxorubicin Therapy and Mediastinal Irradiation in Childhood Cancer Survivors. *Disease Markers*. 2015;2015:1–10. DOI: 10.1155/2015/513219
25. Romano S, Fratini S, Ricevuto E, Procaccini V, Stifano G, Mancini M et al. Serial measurements of NT-proBNP are predictive of not-high-dose anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients. *British Journal of Cancer*. 2011;105(11):1663–8. DOI: 10.1038/bjc.2011.439

Поступила 12.05.18 (Received 12.05.18)

Погосова Н. В.¹, Соколова О. Ю.¹, Юферева Ю. М.¹, Курсаков А. А.¹, Аушева А. К.¹,
Арутюнов А. А.¹, Калинина А. С.¹, Карпова А. В.², Выгодин В. А.², Бойцов С. А.¹, Оганов Р. Г.²
от имени исследователей 30 российских центров

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

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

ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА У ПАЦИЕНТОВ В С НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ – АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА (ПО ДАННЫМ РОССИЙСКОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ КОМЕТА)

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, депрессия, тревожность, психосоциальные факторы риска, социально-экономический статус, тип личности D.

Ссылка для цитирования: Погосова Н. В., Соколова О. Ю., Юферева Ю. М., Курсаков А. А., Аушева А. К., Арутюнов А. А., Калинина А. С., Карпова А. В., Выгодин В. А., Бойцов С. А., Оганов Р. Г. от имени исследователей 30 российских центров. Психосоциальные факторы риска у пациентов с наиболее распространенными сердечно-сосудистыми заболеваниями – артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (по данным российского многоцентрового исследования КОМЕТА). Кардиология. 2019;59(8):54–63.

РЕЗЮМЕ

Психосоциальные факторы риска (ФР) играют значительную роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Цель. Исследование КОМЕТА направлено на получение актуальной информации о психосоциальных ФР у амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и/или ишемической болезнью сердца (ИБС), наблюдающихся в первичном звене здравоохранения 30 городов России. Материалы и методы. В 2016–2017 гг. проведено многоцентровое одномоментное (поперечное) исследование с участием 325 врачей, которые включили 2775 пациентов в возрасте ≥ 55 лет с АГ и/или ИБС, обратившихся в государственные поликлиники. В связи с малым числом участников с изолированной ИБС ($n=73$), эти пациенты были исключены из анализа, так что данная публикация основана на сравнении между пациентами с изолированной АГ ($n=1687$) и с сочетанием АГ и ИБС (АГ+ИБС; $n=1015$). Были собраны социально-демографические, клинические характеристики пациентов, данные о традиционных и психосоциальных ФР (уровень тревоги и депрессии, уровень стресса, наличие типа личности D и др.), данные о приверженности больных к лечению. Данная публикация посвящена сравнительной распространенности психосоциальных ФР у пациентов из различных диагностических категорий. Результаты. Включенную популяцию пациентов (72% женщин, средний возраст $66,7 \pm 7,9$ года) характеризовала значительная распространенность психосоциальных ФР. Свой уровень дохода расценили как низкий или очень низкий 43,8% пациентов с АГ и 45,5% участников с АГ+ИБС, низкий уровень образования отмечался у 21,6 и 26% соответственно (различия не достоверны). Социальная изоляция встречалась нечасто, но была более характерна для пациентов с АГ+ИБС (8,3% против 5,2%; $p<0,01$). При этом на момент исследования в браке не состояли 40,2 и 39,4% пациентов с АГ и с АГ+ИБС, соответственно, а одинокое проживание отмечалось соответственно у 26 и 24,6%. Повышенный уровень стресса отмечался у более 60% пациентов (у 67,9 и 67,7% при АГ и ИБС+АГ соответственно; различия не достоверны), психотравмирующие ситуации в течение последнего года перенесли 63,3 и 64,8%, соответственно (различия не достоверны). Тип личности D был более характерен для пациентов с АГ+ИБС (41,2% против 35,8% соответственно; $p<0,01$). Клинически значимая тревожная симптоматика отмечалась у 24,7% пациентов с АГ и 27,4% с АГ+ИБС соответственно (различия не достоверны), а клинически значимая депрессивная симптоматика – у 13,9 и 20,9% соответственно ($p<0,001$). Заключение. Получена актуальная информация о распространенности психосоциальных ФР развития ССЗ у амбулаторных пациентов с наиболее распространенными ССЗ в условиях первичного звена, которая остается значительной.

Pogosova N. V.¹, Sokolova O. Yu.¹, Yufereva Yu. M.¹, Kursakov A. A.¹, Ausheva A. K.¹,
Arutyunov A. A.¹, Kalinina A. S.¹, Karpova A. V.², Vygodin V. A.², Boitsov S. A.¹, Oganov R. G.²
on Behalf of Investigators From 30 Centers in Russia

¹ National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

² National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

PSYCHOSOCIAL RISK FACTORS IN PATIENTS WITH MOST COMMON CARDIOVASCULAR DISEASES SUCH AS HYPERTENSION AND CORONARY ARTERY DISEASE (BASED ON RESULTS FROM THE RUSSIAN MULTICENTER COMET STUDY)

Keywords: arterial hypertension; coronary heart disease; depression; anxiety; psychosocial risk factors; socio-economic status; personality type D.

For citation: Pogosova N. V., Sokolova O. Yu., Yufereva Yu. M., Kursakov A. A., Ausheva A. K., Arutyunov A. A., Kalinina A. S., Karpova A. V., Vygodin V. A., Boitsov S. A., Oganov R. G. on Behalf of Investigators From 30 Centers in Russia. Psychosocial Risk Factors in Patients With Most Common Cardiovascular Diseases Such as Hypertension and Coronary Artery Disease (Based on Results From the Russian Multicenter COMET Study). Kardiologiia. 2019;59(8):54–63.

SUMMARY

Background: Psychosocial risk factors (RFs) play a major role in the development and progression of cardiovascular diseases (CVDs). **Aim.** The COMET study aimed to obtain current data on psychosocial RFs in outpatients with arterial hypertension (AH) and/or coronary heart disease (CHD) seen in primary care facilities in 30 cities of Russia. **Methods.** In 2016–2017, a multicenter cross-sectional study was carried out involving 325 physicians from community primary care facilities who enrolled 2,775 patients with AH and/or CHD ≥ 55 years of age. However, only 73 CHD patients (2.6%) were not hypertensive, therefore, these patients were excluded from the analyses. As a result, current paper is based on the comparison of AH patients ($n=1687$) vs. participants with both CHD and AH (AH+CHD; $n=1015$). We collected patients' socio-demographic data, clinical features, traditional and psychosocial RFs, such as anxiety and depression, stress level, type D personality, and treatment adherence. **Results.** The study population (women, 72%; mean age $\pm$ SD, 66.7 ± 7.9 years) had a significant prevalence of psychosocial RF. 43.8% of AH patients and 45.5% of participants with AH+CHD rated their income as low or very low, a low educational level was reported in 21.6% and 26.0%, respectively (both $p=n/s$). Social isolation was uncommon, but it occurred more frequently in AH+CHD patients (8.3% vs. 5.2%, $p<0.01$). Nevertheless, 40.2% of AH patients and 39.4% of AH+CHD were not married, and 26.0% and 24.6% were living alone, respectively. Elevated stress level was prevalent in more than 60% of patients (67.9% in AH patients vs. 67.7% in AH+CHD patients, $p=n/s$), and 63.3% and 64.8% of patients, respectively, reported stressful life events in the preceding year ($p=n/s$). Type D personality was more common in AH+CHD patients (41.2% vs. 35.8%; $p<0.01$). Clinically significant anxiety symptoms were prevalent in 24.7% of AH patients and in 27.4% of AH+CHD patients ($p=n/s$), and clinically significant depressive symptoms were identified in 13.9% and 20.9%, respectively ($p<0.001$). **Conclusion.** We obtained current data on psychosocial RFs prevalence in outpatients with the most common CVDs in primary care setting. At the moment, their prevalence remains significant.

Information about the corresponding author: Pogosova Nana V. – MD, professor. E-mail: nanapogosova@gmail.com

Накоплен значительный массив информации относительно роли психосоциальных факторов риска (ФР) в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), особенно ишемической болезни сердца (ИБС). Тревога, депрессия, низкий социально-экономический статус, социальная изоляция, стресс на работе или дома, посттравматическое стрессовое расстройство, гнев и враждебность, тип личности D увеличивают риск развития ССЗ у здоровых людей и ухудшают прогноз у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Это отражено в европейских [1] и российских национальных [2] рекомендациях по профилактике ССЗ, а также в тематическом документе Европейской ассоциации по профилактике ССЗ и реабилитации [3]. Кроме того, в последние годы растет понимание протективной роли противоположных этим ФР положительных психологических факторов. Позитивные проявления аффекта – эмоциональное благополучие, оптимизм, удовлетворенность своей жизнью и уверенность в ее осмысленности – ассоциируются со снижением общей и сердечно-сосудистой смертности, а также частоты развития осложнений [4, 5].

Несмотря на значительную доказательную базу в отношении вклада психосоциальных факторов в риск развития ССЗ [6–8], не установлена возможность снижения риска смертельных исходов при коррекции психосоциальных ФР, например, при медикаментозном лечении депрессии у пациентов с ССЗ [9]. Тем не менее в Европейских рекомендациях по профилактике ССЗ выявление психосоциальных ФР с помощью клинического интервью или стандартных опросников имеет класс рекомендаций ПА [1], поскольку с психосоциальными ФР могут быть связаны препятствия для успешного изменения образа жизни и приверженности к медикаментозной терапии как у лиц с высоким риском развития ССЗ, так и у пациентов с подтвержденными ССЗ [10, 11]. Кроме того, следует учитывать, что наличие психосоциальных ФР оказывает негативное воздействие на качество жизни, а их коррекция у пациентов с ССЗ вполне эффективна, в том числе при использовании немедикаментозных психологических вмешательств, таких как психотерапия, психологическое консультирование, управление стрессом, различные практики, направленные на повышение осознанности [12].

Наконец, имеются наблюдательные данные, свидетельствующие о росте числа сердечно-сосудистых осложнений в отсутствие лечения или при неадекватном лечении депрессии у пациентов с ССЗ [13].

С учетом всего изложенного было запланировано и проведено крупное российское многоцентровое исследование КОМЕТА, которое направлено на получение актуальной информации о психосоциальных ФР у амбулаторных пациентов с наиболее распространенными ССЗ – с артериальной гипертензией (АГ) и/или ИБС. Это третья публикация по результатам исследования КОМЕТА. В центре внимания первой статьи [14] были основные ФР развития ССЗ, в том числе отдельные сведения о тревожной и депрессивной симптоматике, во второй публикации [15] были представлены все психосоциальные ФР с их распространенностью в общей популяции исследования и различных половозрастных подгруппах. В данной статье речь пойдет об особенностях психосоциальных ФР у пациентов из различных диагностических категорий.

Цель исследования КОМЕТА направлено на получение актуальной информации о психосоциальных ФР у амбулаторных пациентов с АГ и/или ИБС, наблюдающихся в первичном звене здравоохранения 30 городов России.

Материалы и методы

Дизайн исследования КОМЕТА подробно описан в первой публикации по исследованию КОМЕТА [14].

Краткое изложение дизайна исследования

Клинико-эпидемиологическая часть исследования КОМЕТА, которая представляла собой одномоментное (поперечное) исследование, проводилась с июня 2016 г. по февраль 2017 г. в 30 городах России (Астрахань, Барнаул, Владимир, Вологда, Воронеж, Екатеринбург, Казань, Калининград, Кемерово, Краснодар, Красноярск, Курск, Липецк, Москва, Московская область, Нижний Новгород, Новоалтайск, Новосибирск, Омск, Пермь, Самара, Санкт-Петербург, Саратов, Смоленск, Томск, Тула, Тюмень, Уфа, Хабаровск, Чебоксары), представляющих 7 Федеральных округов страны. В каждом городе для участия в исследовании выбирались 2–5 типовых государственных медицинских учреждений, оказывающих первичную медико-санитарную помощь, в каждом из них приглашались 2–5 участковых врачей или врачей общей практики. Каждый врач включал в исследование всего 10 пациентов с верифицированной АГ и/или ИБС, которые последовательно приходили на прием в течение 1–2 рабочих дней и соответствовали критериям включения. Таким образом, в каждом городе в исследовании участвовали не менее 2 поликлиник, 10 врачей и 100 пациентов. Всего в реализации программы КОМЕТА приняли участие 325 врачей.

АГ считалась верифицированной при уровне артериального давления (АД) $\geq 140/90$ мм рт. ст. и/или приеме антигипертензивной терапии, ИБС – при перенесенном и документально подтвержденном инфаркте миокарда (ИМ) либо наличии типичных приступов стенокардии в сочетании с положительными результатами неинвазивных исследований (проба с физической нагрузкой с ЭКГ-контролем и/или стресс-эхокардиография и/или мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий) и/или инвазивного исследования (коронарография). Критериями исключения служили тяжелые острые состояния, хронические заболевания печени и почек в стадии декомпенсации, тяжелые психические расстройства, выходящие за рамки пограничных расстройств, наркотическая или алкогольная зависимость.

Все пациенты подписывали информированное согласие. В исследовании анализировались социально-демографические характеристики пациентов: пол, возраст, семейное положение, наличие социальной поддержки, социально-трудовой статус, уровень дохода (по данным самооценки пациентов); имеющиеся ФР (курение, особенности питания, употребление алкоголя, уровень физической активности; пережитые в течение последнего года психотравмирующие события); жалобы; приверженность к приему рекомендованной по поводу АГ и/или ИБС медикаментозной терапии и причины низкой приверженности к лечению; другие имеющиеся заболевания (информация вносилась врачом), в том числе психические нарушения (тревога, фобии, депрессия, неврозы, зависимости и др.) в анамнезе.

Оценку уровня тревожной и депрессивной симптоматики проводили с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS) [16]. Оценку 8–10 баллов по подшкалам тревоги и депрессии HADS-A и HADS-D считали соответствующей наличию симптомов субклинической, ≥ 11 баллов – клинически выраженной тревожной и депрессивной симптоматики. Для оценки уровня стресса использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) с диапазоном значений от 0 до 10 баллов.

Для определения типа личности D использовали опросник DS-14, состоящий из двух подшкал, направленных на выявление негативной аффективности и социального ингибирования [17]. Наличие типа личности D диагностировали при оценке >10 баллов по обеим подшкалам опросника DS-14. Когнитивные нарушения пациентов оценивали с помощью теста рисования часов [18].

Статистический анализ результатов исследования проводили в системе SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc) с применением стандартных алгоритмов статистики. Для количественных показателей рассчитывали среднее значение, среднеквадратическое отклоне-

ние и ошибку среднего. Для качественных и порядковых показателей определяли частоту выявления показателя в процентах или частоту регистрации разных ранговых оценок показателя соответственно. Достоверность связи между показателями оценивали с помощью таблиц сопряженности с расчетом нескольких модификаций критерия χ^2 . При анализе межгрупповых различий количественных показателей использовались t-критерий Стьюдента и критерий Манна-Уитни для независимых выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки ассоциаций между клинически значимой тревожной и депрессивной симптоматикой и полом, а также принадлежностью к более старшей возрастной категории рассчитывали отношения шансов и соответствующие 95% доверительные интервалы с использованием стандартных формул.

Результаты

В клинико-эпидемиологическую часть исследования КОМЕТА были включены 2775 пациентов в возрасте от 55 до 96 лет (средний возраст $66,7 \pm 7,9$ года), из них 1997 (72%) женщин и 778 (28%) мужчин. У 1687 (60,8%) участников исследования была диагностирована АГ, у 1015 (36,6%) – АГ и ИБС, у 73 (2,6%) – только ИБС. В связи с малой численностью больных ИБС без АГ ($n=73$) и с целью более корректного формирования групп сравнения пациенты с ИБС без АГ не были включены в настоящий анализ. Таким образом, данная публикация основана на сравнении между пациентами с изолированной АГ ($n=1687$) и сочетанием АГ с ИБС (далее – АГ+ИБС; $n=1015$).

Клинико-демографические характеристики пациентов с изолированной АГ и с АГ+ИБС представлены в табл. 1. В группе больных АГ+ИБС было почти в 2 раза больше мужчин (38,6% против 20,2%), пациенты были в целом старше и в 2 раза чаще имели инвалидность. С учетом возрастного критерия включения в исследование (55 лет и старше) закономерно, что большинство пациентов на момент включения в исследование уже не работали, при этом 1/3 пациентов обеих групп имели высшее образование. Почти все пациенты с АГ (98,7%) принимали антигипертензивную терапию, однако целевого уровня АД достиг только каждый пятый пациент (21,6%). Среди больных с АГ+ИБС 57,7% страдали приступами стенокардии напряжения, 5,6% – приступами стенокардии покоя, 32% перенесли ИМ, примерно у 25% больных в анамнезе были вмешательства по реваскуляризации миокарда (у 19,8% – чрескожные коронарные вмешательства, у 7,4% – аортокоронарное шунтирование). Группа пациентов с АГ+ИБС была тяжелее клинически: у них достоверно чаще отмечались сердечная недостаточность, нарушения ритма и проводимости, cerebro-

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов с АГ и АГ+ИБС

Показатель	Пациенты с АГ (n=1687)	Пациенты с АГ+ИБС (n=1015)	p
Демографические данные			
Мужской пол	20,2	38,6	<0,001
Возраст, годы, $M \pm SD$	$65,8 \pm 7,5$	$68,4 \pm 8,3$	<0,001
Возраст >60 лет	72,9	81,0	<0,001
Наличие инвалидности	25,7	54,1	<0,001
Не работают в настоящее время (на пенсии)	69,2	78,2	<0,001
Высшее образование	32,0	32,9	нд
Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания/состояния			
Сердечная недостаточность	22,9	58,9	<0,001
Экстрасистолия	17,6	28,3	<0,001
Нарушения проводимости	6,5	13,1	<0,001
Фибрилляция предсердий	4,5	15,6	<0,001
Дисциркуляторная энцефалопатия	46,9	54,9	<0,001
Последствия перенесенного инсульта	5,5	7,8	<0,05
Другие сопутствующие заболевания/состояния			
Когнитивные нарушения (≤ 3 баллов по тесту рисования часов)	28,5	32,8	<0,05
Сахарный диабет 2-го типа	21,0	26,3	<0,01
Язвенная болезнь желудка	5,1	7,7	<0,01
Онкологические заболевания	6,6	6,2	нд
Хроническая болезнь почек	6,8	10,1	<0,01
Хроническая обструктивная болезнь легких	9,5	13,3	<0,01

Данные представлены в виде числа больных в процентах, если не указано другое. $M \pm SD$ – среднее $\pm$ стандартное отклонение; АГ – артериальная гипертония; ИБС – ишемическая болезнь сердца; нд – недостоверно.

васкулярные заболевания, хроническая болезнь почек, сахарный диабет и хроническая обструктивная болезнь легких. Кроме того, у них чаще выявлялись когнитивные нарушения, обнаруженные в рамках настоящего исследования по данным теста с рисованием часов (32,8% против 28,5%; $p < 0,05$).

У пациентов обеих групп отмечалась существенная распространенность традиционных ФР, при этом между ними имелись определенные различия. Обращает внимание, что пациенты с АГ+ИБС чаще курили (12,1% против 8,3%; $p < 0,01$), имели более длительный стаж курения ($38,4 \pm 11,6$ года против $30,3 \pm 14,4$ года; $p < 0,001$) и были физически менее активны (физическая активность менее 30 мин в день у 23,4% против 18,6%; $p < 0,01$), при этом регулярными физическими тренировками в обеих группах занимался лишь каждый десятый пациент. Ожирение, по данным индекса массы тела, имели в обеих группах по 40,2% пациентов, 3/4 соответствовали критериям абдоминального ожирения (окружность талии – ОТ ≥ 80 см

у женщин и ≥ 94 см у мужчин). Тем не менее, выраженное абдоминальное ожирение (ОТ у женщин ≥ 88 см, у мужчин ≥ 102 см) чаще отмечалось у пациентов с АГ (у 58,4 и 53,4% соответственно; $p < 0,05$). В группе пациентов с изолированной АГ было несколько больше тех, у кого уровень АД на визите включения был $\geq 140/90$ мм рт. ст. (74,8% против 70,0%; $p < 0,01$), что, по-видимому, отражает разные поводы для обращения к врачу. Кроме того, в группе пациентов с АГ были несколько выше средние уровни общего холестерина ($5,4 \pm 1,0$ ммоль/л против $5,2 \pm 1,1$ ммоль/л; $p < 0,001$) и холестерина липопротеинов низкой плотности ($3,2 \pm 0,9$ ммоль/л против $2,9 \pm 0,9$ ммоль/л; $p < 0,001$). В группе пациентов с АГ было больше тех, кто регулярно или периодически употреблял алкоголь (37,9% против 33,1%; $p < 0,05$), при этом среднее количество потребляемых стандартных доз алкоголя в двух группах достоверно не различалось.

Поскольку в предыдущей публикации по исследованию КОМЕТА [15] были продемонстрированы различия психосоциальных ФР в половозрастных подгруппах, в настоящей статье приводятся раздельные данные по полу, а также по возрастным группам моложе 60 лет и старше. Как видно из табл. 2, почти 50% пациентов расценивали свой уровень дохода как низкий или очень низкий, при этом доля таких пациентов не различалась в группах сравнения и в подгруппах пациентов разного пола и возраста. Пациенты сравниваемых групп также мало отличались по уровню образования.

Таблица 2. Низкий социально-экономический статус у пациентов с АГ и АГ+ИБС

Показатель	Пациенты с АГ (n=1687)	Пациенты с АГ+ИБС (n=1015)
Низкий уровень дохода, %	43,8	45,5
Женщины	43,7	46,5
Мужчины	44,4	44
Возраст 55–60 лет	39,3	41,2
Возраст > 60 лет	45,5	46,6
Низкий уровень образования (ниже среднего специального)	22,8	25,6
Женщины	21,6	26
Мужчины	27,9	25,1
Возраст 55–60 лет	16,9	26*
Возраст >60 лет	25,1	25,6
Длительность обучения, годы (M$\pm$SD)	13,0 $\pm$ 2,7	13,0 $\pm$ 2,9
Женщины	13,0 $\pm$ 2,7	12,9 $\pm$ 3
Мужчины	13,0 $\pm$ 2,8	13,3 $\pm$ 2,9
Возраст 55–60 лет	13,4 $\pm$ 2,4	12,9 $\pm$ 2,3**
Возраст >60 лет	12,9 $\pm$ 2,8	13,0 $\pm$ 3,1

* – $p < 0,01$; ** – $p < 0,05$. Данные представлены в виде числа больных в процентах, если не указано другое. M $\pm$ SD – среднее $\pm$ стандартное отклонение; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Значимым психосоциальным ФР развития ССЗ признана социальная изоляция, которая определялась при отрицательном ответе на вопрос о наличии в ближайшем окружении пациента хотя бы одного человека, с которым можно поделиться своими радостями и проблемами. Пациенты обеих групп достаточно редко (менее чем в 10% случаев) указывали на наличие социальной изоляции, однако чаще это делали больные АГ+ИБС, женщины и более пожилые пациенты. Каждый четвертый пациент проживал одиноко, и чаще это были женщины с АГ+ИБС.

Согласно данным, представленным в табл. 4, повышенный уровень стресса отмечался у более 60% пациентов, высокий уровень стресса – у каждого третьего, максимально-высокий – у каждого десятого. Пациенты с АГ и АГ+ИБС практически не различались по уровню стресса (оцениваемого с помощью ВАШ). Примерно одинаковыми были как доли пациентов с перенесенными в течение последнего года психотравмирующими ситуациями, так и число таких ситуаций на одного пациента. Единственным исключением стало достоверно большее среднее число психотравмирующих ситуаций у женщин с АГ+ИБС ($1,08 \pm 1,1$ события против $1,2 \pm 1,3$ события; $p < 0,05$). Конкретные причины психотравмирующих ситуаций у пациентов с АГ+ИБС достоверно чаще были связаны с ухудшением собственного здоровья, тогда как пациенты с изолированной АГ чаще отмечали стресс на работе. При анализе гендерных и возрастных подгрупп оказалось, что ухудшение состо-

Таблица 3. Особенности социальной поддержки у пациентов с АГ и АГ+ИБС

Показатель	Пациенты с АГ (n=1687)	Пациенты с АГ+ИБС (n=1015)
Социальная изоляция	5,2	8,3*
Женщины	5,3	10,9***
Мужчины	4,7	4,1
Возраст 55–60 лет	5,5	6,2
Возраст >60 лет	5,1	8,7*
Одинокое проживание	26,0	24,6
Женщины	29,2	34,4**
Мужчины	13,3	8,9
Возраст 55–60 лет	17,8	13,23
Возраст >60 лет	29,0	27,2
Не состоят в браке (официальном или гражданском)	40,2	39,4
Женщины	46,4	54,4***
Мужчины	15,6	15,3
Возраст 55–60 лет	30,8	27,6
Возраст >60 лет	43,7	42,1

* – $p < 0,01$; ** – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$. Данные представлены в виде числа больных в процентах, если не указано другое. M $\pm$ SD – среднее $\pm$ стандартное отклонение; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Таблица 4. Стресс и психотравмирующие ситуации в течение последнего года у пациентов с АГ и АГ+ИБС

Показатель	Пациенты с АГ (n=1687)	Пациенты с АГ+ИБС (n=1015)
Уровень стресса по ВАШ, баллы (M±SD)	5,5±2,3	5,5±2,4
Повышенный уровень стресса (≥5 баллов по ВАШ)	67,9	67,7
Высокий уровень стресса (≥7 баллов по ВАШ)	33,9	36,3
Максимальный уровень стресса (≥9 баллов по ВАШ)	10,4	9,3
Наличие психотравмирующих ситуаций в течение года	63,3	64,8
Число психотравмирующих ситуаций в течение года (M±SD)	1,0±1,1	1,1±1,2
Ухудшение собственного здоровья	30,2	39,5*
Тяжелые заболевания близких	17,9	16,2
Смерть близкого родственника	17,4	14,1
Конфликты в семье	11,4	12,5
Стресс из-за финансовых трудностей	8,7	8,7
Выход на пенсию	5,4	4,7
Уход взрослых детей из дома	3,9	4,8
Стресс на работе	3,9	2,2**
Потеря работы	2,2	1,9
Развод	1,1	0,9
Проблемы с законом	0,4	0,2
Число психотравмирующих ситуаций (M±SD)	1,0±1,1	1,1±1,2
Отсутствие стрессов в течение 1 года	36,7	35,2

* – p<0,001; ** – p<0,05. Данные представлены в виде числа больных в процентах, если не указано другое. M±SD – среднее ± стандартное отклонение; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ВАШ – визуальная аналоговая шкала.

яния своего здоровья достоверно чаще воспринималось как психотравмирующая ситуация женщинами с АГ+ИБС по сравнению с женщинами с изолированной АГ (42,2% против 30,4%; p<0,001), а также пациентами с АГ+ИБС старше 60 лет по сравнению с представителями этой же возрастной группы без коронарной патологии (32% против 41,5%; p<0,001).

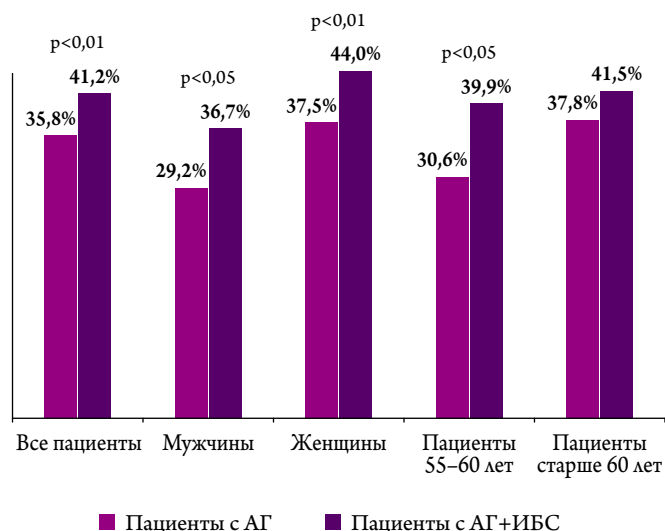
Около 40% пациентов, включенных в исследование, имели тип личности D (см. рис. 1), который был более характерен для пациентов с АГ+ИБС (41,2% против 35,8%; p<0,01), причем это касается как мужчин, так и женщин, а также пациентов в возрасте 60 лет и менее. При анализе отдельных компонентов типа личности D (табл. 5) становится очевидным, что выявленные различия обусловлены главным образом социальным ингибированием, которое существенно чаще отмечалось у пациентов с АГ+ИБС (54,2% против 48,8%; p<0,01), в особенности у женщин и пациентов старше 60 лет. Что касается второго компонента типа личности D,

Таблица 5. Оценки по отдельным подшкалам опросника DS-14 в различных подгруппах пациентов с АГ и АГ+ИБС

Подшкала	Пациенты с АГ (n=1687)	Пациенты с АГ+ИБС (n=1015)
Отрицательная аффективность		
Все пациенты	54,6	58,0
Женщины	57,9	64,6*
Мужчины	41,3	47,7
Возраст 55–60 лет	46,7	52,7
Возраст >60 лет	57,6	59,3
Социальное ингибирование		
Все пациенты	48,8	54,2*
Женщины	49,4	55,3**
Мужчины	46,2	52,3
Возраст 55–60 лет	45,8	52,7
Возраст >60 лет	49,9	54,5**

* – p<0,01; ** – p<0,05. Данные представлены в виде числа больных в процентах. АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Рисунок 1. Тип личности D у больных АГ и АГ+ИБС



АГ – артериальная гипертензия;
ИБС – ишемическая болезнь сердца.

то более часто отрицательная аффективность наблюдается только у женщин с АГ+ИБС.

Распространенность тревожной и депрессивной симптоматики у участников исследования КОМЕТА, оцениваемой с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии, представлена в табл. 6. Как видно, тревожная симптоматика имела почти у каждого второго пациента, а клинически выраженная тревога – у 24,7% пациентов с АГ и 27,4% пациентов с АГ+ИБС.

Важно отметить, что пациенты с АГ и АГ+ИБС не отличались по наличию и степени выраженности тревожной симптоматики: не обнаружено различий по средней оценке по подшкале тревоги HADS-A и доле лиц с тревожной симптоматикой любой степени выраженности.

Таблица 6. Тревожная и депрессивная симптоматика у пациентов с АГ и АГ+ИБС по данным Госпитальной шкалы тревоги и депрессии

Показатель	Пациенты с АГ (n=1687)	Пациенты с АГ+ИБС (n=1015)
Тревожная симптоматика		
Оценка по HADS-A, баллы (M±SD)	7,4±4,2	7,7±4,3
Наличие любой тревожной симптоматики (≥8 баллов по HADS-A)	47,4	47,3
Наличие клинически выраженной тревожной симптоматики (≥11 баллов по HADS-A)	24,7	27,4
Депрессивная симптоматика		
Оценка по HADS-D, баллы (M±SD)	6,7±3,6	7,4±3,9*
Наличие любой депрессивной симптоматики (≥8 баллов по HADS-D)	40,2	46,7*
Наличие клинически выраженной депрессивной симптоматики (≥11 баллов по HADS-D)	13,9	20,9*
Смешанная тревожно-депрессивная симптоматика		
Одновременное наличие любой тревожной и любой депрессивной симптоматики (≥8 баллов по HADS-A и HADS-D)	28,4	31,6
Одновременное наличие клинически выраженной тревожной и клинически выраженной депрессивной симптоматики (≥11 баллов по HADS-A и HADS-D)	6,9	10,8*

* – $p < 0,001$. Данные представлены в виде числа больных в процентах, если не указано другое. M±SD – среднее ± стандартное отклонение; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

В отношении депрессивной симптоматики ситуация противоположная. У пациентов с АГ+ИБС существенно выше средняя оценка по подшкале депрессии HADS-D (7,4±3,9 балла против 6,7±3,6 балла; $p < 0,001$), чаще обнаруживалась депрессивная симптоматика любой степени выраженности и в 1,5 раза чаще – клинически выражен-

ная депрессивная симптоматика (20,9% против 13,9%; $p < 0,001$). Депрессивная симптоматика любой степени выраженности отмечалась у 40,2% больных АГ и 46,7% больных АГ+ИБС, клинически значимая депрессивная симптоматика – у 13,9 и 20,9% соответственно.

У пациентов с АГ+ИБС чаще выявлялась и смешанная тревожно-депрессивная симптоматика, очевидно, за счет преобладания депрессивного компонента.

В табл. 7 представлены значения отношения шансов и их 95% доверительные интервалы для ассоциаций между полом, возрастом и наличием клинически выраженной тревожной и депрессивной симптоматики в рассматриваемых подгруппах пациентов. Из представленных данных видно, что вероятность наличия клинически значимой тревожной симптоматики была достоверно ассоциирована с полом: у женщин она была более чем в 2 раза выше, причем в обеих подгруппах. В то же время женский пол увеличивал шансы на наличие клинически значимой депрессивной симптоматики в меньшей степени и только в группе пациентов с сочетанием АГ и ИБС. Принадлежность пациентов к старшей возрастной группе (>60 лет) не имела достоверной связи с наличием тревожности ни в общей группе участников, ни в одной из подгрупп. При этом более старший возраст пациентов ассоциировался с более высокой вероятностью депрессии как при изолированной АГ (в 1,5 раза выше по сравнению с более молодой подгруппой), так и при наличии ИБС (на 80% выше по сравнению с участниками моложе 60 лет).

Обсуждение

Исследование КОМЕТА позволило оценить текущую ситуацию по основным психосоциальным ФР у пациентов с двумя наиболее распространенными ССЗ – АГ и ИБС – в условиях первичного звена здравоохранения 30 городов Российской Федерации. Согласно полученным данным, почти каждый четвертый пациент имел

Таблица 7. Отношения шансов для ассоциаций между клинически значимой тревожной и депрессивной симптоматикой и женским полом, а также принадлежностью к более старшей возрастной категории

Показатель	Клинически значимая тревожная симптоматика (≥11 баллов по HADS-A)			Клинически значимая депрессивная симптоматика (≥11 баллов по HADS-D)		
	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
Женский пол						
Все пациенты	2,2	От 1,8 до 2,7	<0,001	1,3	От 1,03 до 1,7	<0,05
Пациенты с АГ	2,4	От 1,8 до 3,4	<0,001	1,2	От 0,8 до 1,7	0,42
Пациенты с АГ+ИБС	2,2	От 1,6 до 3,0	<0,001	1,9	От 1,3 до 2,6	<0,001
Возраст >60 лет						
Все пациенты	1,2	От 0,99 до 1,5	0,06	1,7	От 1,3 до 2,2	<0,001
Пациенты с АГ	1,2	От 0,9 до 1,6	0,14	1,5	От 1,1 до 2,1	<0,05
Пациенты с АГ+ИБС	1,2	От 0,8 до 1,7	0,3	1,8	От 1,2 до 2,9	<0,01

ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал. M±SD – среднее ± стандартное отклонение; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

низкий уровень образования, и более 40% пациентов по собственным субъективным оценкам указали на наличие низкого уровня дохода. Несмотря на то что около 40% пациентов не состояли в браке, официальном или гражданском, и каждый четвертый пациент проживал одиноко, менее 10% пациентов отметили, что живут в условиях социальной изоляции (чаще пациенты с АГ+ИБС, особенно женщины и более пожилые пациенты). Повышенный уровень стресса отмечался у более 60% пациентов, высокий уровень стресса – у каждого третьего, максимально высокий – у каждого десятого. Пациенты с АГ и АГ+ИБС практически не различались по уровню стресса. Примерно одинаковыми были и доли пациентов с перенесенными в течение последнего года психотравмирующими ситуациями. Тревожная симптоматика имела почти у каждого второго пациента, включенного в исследование КОМЕТА, а клинически выраженная тревога – у 24,7% пациентов с АГ и 27,4% с АГ+ИБС. Депрессивная симптоматика любой степени выраженности отмечалась у 40,2% больных АГ и 46,7% больных АГ+ИБС, клинически значимая депрессивная симптоматика – у 13,9 и 20,9% соответственно. Как уже упоминалось, исследование КОМЕТА – это первый российский крупный проект, в котором проводилась оценка распространенности у пациентов с ССЗ типа личности D. Полученные данные вполне соответствуют общемировому опыту, который свидетельствует, что доля таких пациентов может составлять в разных популяциях пациентов с ССЗ 30–40% [19]. Так, в итальянском исследовании с участием пациентов с АГ, которые, как и в исследовании КОМЕТА, наблюдались в условиях первичного звена здравоохранения [20], распространенность типа личности D составила 30,7%.

Как уже отмечалось в более ранних публикациях по исследованию КОМЕТА [14, 15], в целом распространенность психосоциальных ФР у пациентов с ССЗ претерпела за последнее десятилетие позитивную динамику. В опубликованном почти 10 лет назад многоцентровом исследовании РЕЛИФ [21], в котором также участвовали амбулаторные пациенты с АГ и сочетанием АГ и ИБС, распространенность низкого образовательного уровня у пациентов с изолированной АГ была сопоставима с наблюдаемой в настоящее время (24,2%), но в группе пациентов с АГ+ИБС она была заметно выше – 33,5%. Низкий, по субъективным оценкам участников, уровень дохода у пациентов с АГ отмечался практически с такой же частотой – 42,3%, но среди пациентов с АГ+ИБС этот показатель был выше (55,3%). Уровень стресса по 10-балльной ВАШ в популяции исследования РЕЛИФ был выше, чем в настоящем исследовании (6,06±1,96 и 5,94±2,03 балла у больных АГ и АГ+ИБС соответственно). В исследовании РЕЛИФ также было

больше пациентов, имевших клинически значимый уровень тревожной (27,2 и 33,1% соответственно) и депрессивной симптоматики (17,9 и 27,9% соответственно).

При сравнении с несколько более ранним исследованием КООРДИНАТА [22], проведенным по дизайну, схожему с дизайном КОМЕТА, ситуация с психосоциальными ФР представляется еще более благоприятной. Оценка по ВАШ в популяции исследования КООРДИНАТА была выше даже по сравнению с исследованием РЕЛИФ и тем более по сравнению с исследованием КОМЕТА: 7,2±0,2 балла у пациентов с АГ и 7,4±0,2 балла – с АГ+ИБС. Доля участников хотя бы с одной психотравмирующей ситуацией в течение года перед включением в исследование была заметно выше, чем в исследовании КОМЕТА – 81,7 и 79,7% у пациентов с АГ и АГ+ИБС соответственно. В исследовании КООРДИНАТА средние оценки по подшкалам тревоги и депрессии были заметно выше: у больных АГ 8,9±0,1 и 8,5±0,1 балла соответственно, у больных АГ+ИБС – 9,2±0,1 балла по обеим подшкалам. Тревожная и депрессивная симптоматика отмечались существенно чаще. По данным исследования КООРДИНАТА, симптомы тревоги разной степени выраженности были выявлены у 63% больных АГ (у 33,1% они были клинически выраженными) и 64,8% больных АГ+ИБС (у 36,8% – клинически выраженные). Симптомы депрессии имелись у 59,1% больных АГ (у 29,9% – клинически выраженные) и 63,7% больных АГ+ИБС (у 38,2% – клинически выраженные).

Несмотря на отчетливую положительную динамику, результаты исследования КОМЕТА свидетельствуют, что у значительного числа пациентов с АГ и особенно с АГ+ИБС отмечается тревожная и депрессивная симптоматика. Эти данные согласуются с результатами многих международных исследований. В частности, в исследованиях последних лет показана значительная распространенность тревожных состояний у больных ССЗ. По некоторым оценкам, частота панических расстройств у больных ИБС может достигать до 22% [23]. При этом тревожная симптоматика (всего возможного спектра) ассоциирована с существенно большим риском развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти у пациентов с ССЗ [1, 2, 22, 24, 25]. Установлено, что распространенность депрессивной симптоматики, в том числе мягкой, среди больных ИБС значительно выше, чем в общей популяции (по данным некоторых исследований, в 4 раза) [26]. Показано, что около 1/3 пациентов с ИБС имеют депрессивную симптоматику, а более чем у 1/5 пациентов развивается клиническая депрессия, в большей мере это характерно для больных, перенесших ИМ, другие осложнения и операцию аортокоронарного шунтирования [27, 28]. Наши данные согласуются с результатами

зарубежных работ относительно большей подверженности тревожным и депрессивным состояниям пациентов с ССЗ женского пола, при этом, однако, следует иметь в виду, что наличие депрессивной симптоматики оказывает на прогноз ИБС более неблагоприятный эффект именно у мужчин [29]. В крупных мета-анализах, а также российском исследовании КООРДИНАТА показано повышение риска развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений в 1,5–6 раз у пациентов с ИБС с тревожной и депрессивной симптоматикой по данным отдаленного наблюдения [22, 30, 31]. Именно отрицательное влияние тревоги, депрессии и других психосоциальных ФР на прогноз ССЗ диктует необходимость более пристального внимания клиницистов как к своевременному выявлению этих факторов, так и к оказанию адекватной помощи пациентам с использованием немедикаментозных и медикаментозных методов.

Заключение

В исследовании КОМЕТА получена актуальная информация о распространенности психосоциальных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний – низкого социально-экономического и образовательного уровня, социальной изоляции, депрессивной и тревожной симптоматики, стресса и типа личности D

у амбулаторных пациентов с наиболее распространенными сердечно-сосудистыми заболеваниями – артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца в условиях первичного звена здравоохранения Российской Федерации. Эти данные могут использоваться при планировании скрининга и оказания помощи этим категориям пациентов. Несмотря на отчетливую позитивную динамику по сравнению с более ранними исследованиями, распространенность психосоциальных факторов риска у больных указанных категорий остается значительной и может ограничивать эффективность мероприятий по первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в целевых группах. Показано, что при примерно одинаковом уровне дохода и образования и количестве психотравмирующих ситуаций в течение последнего года, у пациентов с ишемической болезнью сердца наблюдается менее благоприятная ситуация в отношении многих других психосоциальных факторов риска – социальной изоляции, типа личности D и депрессивной симптоматики по сравнению с пациентами с изолированной артериальной гипертензией. Уровни стресса по визуальной аналоговой шкале и доли пациентов с тревожной симптоматикой при изолированной артериальной гипертензии и артериальной гипертензии в сочетании ишемической болезнью сердца были сопоставимы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*. 2016;37(29):2315–81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106
2. Boytsov S.A., Pogosova N.V., Bubnova M.G., Drapkina O.M., Gavrilova N.E., Yeganyan R.A. et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(6):7–122. [Russian: Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г., Драпкина О.М., Гаврилова Н.Е., Егян Р.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(6):7–122]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
3. Pogosova N, Saner H, Pedersen SS, Cupples ME, McGee H, Höfer S et al. Psychosocial aspects in cardiac rehabilitation: From theory to practice. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2015;22(10):1290–306. DOI: 10.1177/2047487314543075
4. Chida Y, Steptoe A. Positive Psychological Well-Being and Mortality: A Quantitative Review of Prospective Observational Studies. *Psychosomatic Medicine*. 2008;70(7):741–56. DOI: 10.1097/PSY.0b013e31818105ba
5. Cohen R, Bavishi C, Rozanski A. Purpose in Life and Its Relationship to All-Cause Mortality and Cardiovascular Events: A Meta-Analysis. *Psychosomatic Medicine*. 2016;78(2):122–33. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000274
6. Silverman AL, Herzog AA, Silverman DI. Hearts and Minds: Stress, Anxiety, and Depression. *Unsung Risk Factors for Cardiovascular Disease*. *Cardiology in Review*. 2018;1. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000228
7. Gan Y, Gong Y, Tong X, Sun H, Cong Y, Dong X et al. Depression and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Psychiatry*. 2014;14(1):371. DOI: 10.1186/s12888-014-0371-z
8. Tully PJ, Cosh SM, Baumeister H. The anxious heart in whose mind? A systematic review and meta-regression of factors associated with anxiety disorder diagnosis, treatment and morbidity risk in coronary heart disease. *Journal of Psychosomatic Research*. 2014;77(6):439–48. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2014.10.001
9. Angermann CE, Gelbrich G, Störk S, Gunold H, Edelmann F, Wachter R et al. Effect of Escitalopram on All-Cause Mortality and Hospitalization in Patients With Heart Failure and Depression: The MOOD-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(24):2683–93. DOI: 10.1001/jama.2016.7635
10. Pogosova N, Kotseva K, De Bacquer D, von Känel R, De Smedt D, Bruthans J et al. Psychosocial risk factors in relation to other cardiovascular risk factors in coronary heart disease: Results from the EUROASPIRE IV survey. A registry from the European Society of Cardiology. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2017;24(13):1371–80. DOI: 10.1177/2047487317711334
11. Dennison RA, Feldman AL, Usher-Smith JA, Griffin SJ. The association between psychosocial factors and change in lifestyle behaviour following lifestyle advice and information about cardiovascular disease risk. *BMC Public Health*. 2018;18(1):731. DOI: 10.1186/s12889-018-5655-7
12. Klainin-Yobas P, Ng SH, Stephen PDM, Lau Y. Efficacy of psychosocial interventions on psychological outcomes among people with cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis.

- sis. Patient Education and Counseling. 2016;99(4):512–21. DOI: 10.1016/j.pec.2015.10.020
13. Bangalore S, Shah R, Pappadopulos E, Deshpande CG, Shelbaya A, Prieto R et al. Cardiovascular hazards of insufficient treatment of depression among patients with known cardiovascular disease: a propensity score adjusted analysis. *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes*. 2018;4(4):258–66. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcy023
14. Pogossova N.V., Boytsov S.A., Oganov R.G., Yufereva Yu.M., Kostyuk G.P., Kursakov A.A. et al. Clinical-Epidemiological Program of Studying Psychosocial Risk Factors in Cardiologic Practice in Patients With Arterial Hypertension and Ischemic Heart Disease: First Results of a Multicenter Study in Russia. *Kardiologiia*. 2018;58(9):47–58. [Russian: Погосова Н.В., Бойцов С.А., Оганов Р.Г., Юферева Ю.М., Костюк Г.П., Курсаков А.А. и др. Клинико-эпидемиологическая программа изучения психосоциальных факторов риска в кардиологической практике у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КОМЕТА): первые результаты российского многоцентрового исследования. *Кардиология*. 2018;58(9):47–58]. DOI: 10.18087/cardio.2018.9.10171
15. Pogossova N.V., Boytsov S.A., Oganov R.G., Kostyuk G.P., Sokolova O.Yu., Yufereva Yu.M. et al. Psychosocial Risk Factors in Ambulatory Patients With Arterial Hypertension and Ischemic Heart Disease of 30 Cities in Russia: Data from the KOMETA (Comet) Study. *Kardiologiia*. 2018;58(11):5–16. [Russian: Погосова Н.В., Бойцов С.А., Оганов Р.Г., Костюк Г.П., Соколова О.Ю., Юферева Ю.М. и др. Психосоциальные факторы риска у амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца в 30 городах России: по данным исследования КОМЕТА. *Кардиология*. 2018;58(11):5–16]. DOI: 10.18087/cardio.2018.11.10193
16. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1983;67(6):361–70. PMID: 6880820
17. Denollet J. DS14: Standard Assessment of Negative Affectivity, Social Inhibition, and Type D Personality: Psychosomatic Medicine. 2005;67(1):89–97. DOI: 10.1097/01.psy.0000149256.81953.49
18. Shulman KI, Pushkar Gold D, Cohen CA, Zuccherro CA. Clock-drawing and dementia in the community: A longitudinal study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 1993;8(6):487–96. DOI: 10.1002/gps.930080606
19. Sogaro E, Schininà F, Burgisser C, Orso F, Pallante R, Aloï T et al. Type D personality impairs Quality of Life, coping and short-term psychological outcome in patients attending an outpatient intensive program of cardiac rehabilitation. *Monaldi Archives for Chest Disease*. 2015;74(4):181–91. DOI: 10.4081/monaldi.2010.259
20. Oliva F, Versino E, Gammino L, Colombi N, Ostacoli L, Carletto S et al. Type D Personality and Essential Hypertension in Primary Care: A Cross-Sectional Observational Study Within a Cohort of Patients Visiting General Practitioners. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 2016;204(1):43–8. DOI: 10.1097/NMD.0000000000000421
21. Pogossova N.V., Koltunov I.E., Sokolova O.Yu. Secondary prevention of arterial hypertension and coronary heart disease in real clinical practice of the Russian Federation. -M.: Vikas-print; 2009. - 151p. [Russian: Погосова Г.В., Колтунов И.Е., Соколова О.Ю. Вторичная профилактика артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца в реальной клинической практике Российской Федерации. - М.: Викас-принт, 2009. – 151с]
22. Chazov E.I., Oganov R.G., Pogossova N.V., Shal'nova S.A., Romasenko L.V., Deev A.D. Clinico-Epidemiological Program of the Study of Depression in Cardiologic Practice in Patients With Arterial Hypertension and Ischemic Heart Disease (COORDINATA): results of multicenter prospective. *Kardiologiia*. 2007;47(3):28–37. [Russian: Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Шальнова С.А., Ромасенко Л.В., Деев А.Д. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты многоцентрового исследования. *Кардиология*. 2007;47(3):28–37]
23. Celano CM, Millstein RA, Bedoya CA, Healy BC, Roest AM, Huffman JC. Association between anxiety and mortality in patients with coronary artery disease: A meta-analysis. *American Heart Journal*. 2015;170(6):1105–15. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.09.013
24. Player MS, Peterson LE. Anxiety Disorders, Hypertension, and Cardiovascular Risk: A Review. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*. 2011;41(4):365–77. DOI: 10.2190/PM.41.4.f
25. Caldirola D, Schruers KR, Nardi AE, De Berardis D, Fornaro M, Perna G. Is there cardiac risk in panic disorder? An updated systematic review. *Journal of Affective Disorders*. 2016;194:38–49. DOI: 10.1016/j.jad.2016.01.003
26. Whooley MA, Wong JM. Depression and Cardiovascular Disorders. *Annual Review of Clinical Psychology*. 2013;9(1):327–54. DOI: 10.1146/annurev-clinpsy-050212-185526
27. Seligman F, Nemeroff CB. The interface of depression and cardiovascular disease: therapeutic implications: Depression and cardiovascular disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2015;1345(1):25–35. DOI: 10.1111/nyas.12738
28. Cohen BE, Edmondson D, Kronish IM. State of the Art Review: Depression, Stress, Anxiety, and Cardiovascular Disease. *American Journal of Hypertension*. 2015;28(11):1295–302. DOI: 10.1093/ajh/hpv047
29. Doyle F, McGee H, Conroy R, Conradi HJ, Meijer A, Steeds R et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis of Sex Differences in Depression and Prognosis in Persons With Myocardial Infarction: A MINDMAPS Study. *Psychosomatic Medicine*. 2015;77(4):419–28. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000174
30. Nasifowska-Barud A, Zapolski T, Barud M, Wysokiński A. Overt and Covert Anxiety as a Toxic Factor in Ischemic Heart Disease in Women: The Link Between Psychological Factors and Heart Disease. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2017;23:751–8. PMID: 28187122
31. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, Carney RM, Doering LV, Frasure-Smith N et al. Depression as a Risk Factor for Poor Prognosis Among Patients With Acute Coronary Syndrome: Systematic Review and Recommendations: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(12):1350–69. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000019

Поступила 15.02.19 (Received 15.02.19)

Вышлов Е. В., Рябов В. В.

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

КАРДИОГЕННЫЙ ШОК ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

Ключевые слова: инфаркт миокарда, кардиогенный шок.

Ссылка для цитирования: Вышлов Е. В., Рябов В. В.

Кардиогенный шок при инфаркте миокарда. Кардиология. 2019;59(8):64–71.

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены современные критерии диагностики кардиогенного шока у больных инфарктом миокарда, шкалы прогноза при этом осложнении, проанализированы современные клинические рекомендации по ведению этих пациентов, обсуждены основные результаты исследований, на которых основаны эти рекомендации, сделан акцент на спорных и необоснованных положениях рекомендаций и вопросах, требующих дальнейшего изучения.

Vyshlov E. V., Ryabov V. V.

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

CARDIOGENIC SHOCK IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

Keywords: myocardial infarction; cardiogenic shock.

For citation: Vyshlov E. V., Ryabov V. V. Cardiogenic Shock in Patients with Myocardial Infarction. Kardiologiia. 2019;59(8):64–71.

SUMMARY

This review article contains presentation of modern diagnostic criteria and prognostic scales for cardiogenic shock in patients with myocardial infarction as well as analysis of current clinical guidelines. Main results of clinical trials underlying recommendations of these guidelines are discussed. The article focuses on controversial and unfounded recommendations and issues requiring further research.

Information about the corresponding author: Vyshlov Evgeny V. – MD. E-mail: evv@cardio-tomsk.ru

Несмотря на достижения в лечении острого инфаркта миокарда (ИМ) в последние годы, кардиогенный шок (КШ) остается основной причиной смерти, составляя не менее 50% от всех летальных исходов при ИМ [1, 2]. Частота развития КШ у больных ИМ, согласно последним публикациям, составляет от 4 до 15% [1, 3]. По данным некоторых регистров, отмечается повышение частоты развития КШ в последние годы, несмотря на более частое выполнение инвазивных процедур, что может быть обусловлено увеличением возраста пациентов и прогностического риска [4, 5]. Согласно другим регистрам, летальность от КШ снижается [6, 7].

Основы патофизиологии и критерии диагностики

Никаких принципиально новых подходов, объясняющих механизмы развития КШ, в последние годы не предложено. Основу патофизиологии КШ составляет исходное снижение сократительной способности миокарда при его ишемическом повреждении, в результате чего развивается порочный круг: снижение артериального давления (АД) усиливает ишемию миокарда, что приводит к дальнейшему снижению сердечного выброса (СВ). Компенсаторная периферическая вазоконстрикция поддерживает коронарный кровоток за счет повы-

шения посленагрузки на сердце, что усиливает ишемию миокарда. Однако даже системная вазоконстрикция не способна компенсировать резкого снижения СВ, обеспечить адекватное АД, и в результате развивается артериальная гипотония. При этом централизация кровообращения ведет к выраженной ишемии всех органов и тканей организма, полиорганной недостаточности. Вследствие тканевой гипоксии, анаэробного гликолиза происходит накопление кислых продуктов обмена. Развитие ацидоза приводит к изменению чувствительности рецепторов к катехоламинам, в результате чего происходят дилатация прекапиллярных артериол и спазм посткапиллярных венул. Это ведет к сладж-синдрому в системе микроциркуляции, развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания, дальнейшему ухудшению тканевого дыхания и усугублению полиорганной недостаточности.

Критерии для диагностики КШ следующие [8]:

1. Систолическое АД <90 мм рт. ст. в течение >30 мин или необходимость инфузии вазопрессоров для достижения АД ≥90 мм рт. ст.
2. Отек легких или повышение давления заклинивания в капиллярах легочной артерии – ЛА >18 мм рт. ст.
3. Как минимум один из следующих признаков гипоперфузии органов: нарушение сознания; периферические при-

знаки нарушения микроциркуляции: бледность, цианоз, похолодание кожных покровов, липкий холодный пот; олигурия <30 мл/ч; лактат сыворотки >2,0 ммоль/л.

4. Сниженный сердечный индекс: <1,8 л/мин/м² без поддержки или 2,0–2,2 л/мин/м² с поддержкой гемодинамики.

При ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) КШ развивается в среднем через 5–6 ч от начала заболевания [9], у больных ИМ без подъема ST – в среднем через 94 ч [10]. Согласно данным аутопсии, требуется потеря >40% миокарда для развития КШ [11]. Большой вклад в развитие КШ вносят механические осложнения ИМ: разрыв межжелудочковой перегородки, отрыв или дисфункция папиллярных мышц с митральной регургитацией [12].

Прогноз

Разброс показателей летальности при КШ, по данным литературы, очень широкий: от 10 до 80%, что обусловлено, вероятно, разными подходами в диагностике этого осложнения в разных клиниках. Большинство регистров при современных алгоритмах помощи показывают летальность при КШ около 50–60% [1–3]. Для прогноза заболевания при развитии КШ в «эру фибринолиза», т. е. до повседневного применения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), группой исследования GUSTO был предложен алгоритм, который включал нарушенное сознание, липкий и холодный пот, олигурию, а также данные зондирования правых отделов сердца [13]. Основные факторы, влияющие на летальность в настоящее время, те же, что и в эру до ЧКВ: более старший возраст пациента, признаки тканевой гипоперфузии, гипоксическое повреждение мозга и функция левого желудочка (ЛЖ). Кроме того, появились дополнительные факторы по показателям гемодинамики. Относительно недавно предложен наиболее показательный предиктор летального исхода – это сердечный индекс мощности (cardiac power index), который вычисляется по формуле:

$$\text{сердечный индекс} \times \text{среднее АД} \times 0,0022$$

и выражается как Вт/м² (W/m²) [14]. Независимыми предикторами смерти у больных с КШ, подвергнутых ЧКВ, являются время от начала заболевания до ЧКВ и степень кровотока в инфарктсвязанной коронарной артерии (КА) после ЧКВ по шкале TIMI. Другими прогностическими параметрами служат уровень глюкозы в крови при поступлении независимо от диабетического статуса, клиренс креатинина, уровень гемоглобина при поступлении, лактат крови и уровень интерлейкинов как показатель системного воспалительного ответа [15–19].

Недавно предложена валидизированная шкала CardShock для оценки летального исхода при КШ у больных ИМ при выполнении ЧКВ [20]. Эта шкала включает следующие показатели: возраст >75 лет (1 балл), помутнение сознания (1 балл), ИМ или аортокоронарное шунтирование

(АКШ) в анамнезе (1 балл), фракция выброса (ФВ) ЛЖ <40% (1 балл), острый коронарный синдром как этиология КШ (1 балл), лактат сыворотки крови (<2 ммоль/л – 0 баллов; 2–4 ммоль/л – 1 балл; >4 ммоль/л – 2 балла), скорость клубочковой фильтрации (>60 мл/мин – 0 баллов; 30–60 мл/мин – 1 балл; <30 мл/мин – 2 балла). Риск смерти составляет от 15% при оценке 2 балла до 100% при 9 баллах.

Медикаментозная терапия

При КШ для начальной стабилизации состояния используют нагрузку объемом, вазопрессоры, инотропы, а также препараты для купирования полиорганной недостаточности. Использование инфузии жидкости, а также катехоламинов основано на патофизиологии КШ и не подкреплено рандомизированными исследованиями. В рекомендациях от 2017 г. отмечено: «инотропные/вазопрессорные препараты могут быть рассмотрены для стабилизации гемодинамики» (класс рекомендаций IIA, уровень доказательности C) [21].

При сравнении допамина и норадреналина в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ), включавшем 1 679 пациентов с КШ различного генеза, обнаружено, что допамин ассоциировался с более частыми случаями аритмии (фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков): 6,1% против 1,6% (p<0,001). В общей группе статистически значимого различия по летальности на 28-е сутки заболевания не получено: 52,5 и 48,5% в группах допамина и норадреналина соответственно (p<0,1), но при этом в подгруппе 280 пациентов с ИМ обнаружено снижение летальности при применении норадреналина по сравнению с допамином (p<0,03) [22]. В тексте Европейских рекомендаций по ИМпST отмечено, что у больных с КШ норадреналин может быть более безопасным и более эффективным, чем допамин, но без указания класса и уровня доказательности [21]. Норадреналин должен титроваться до достижения уровня систолического АД 80 мм рт. ст. Одновременно с норадреналином может назначаться и допамин с целью улучшения сократимости миокарда, так как он является не только вазопрессором, но и агонистом β₂-адренорецепторов.

В недавно опубликованном исследовании В. Levy и соавт. для сравнения эффективности и безопасности адреналина и норадреналина при КШ рандомизировали больных ИМ в группы адреналина (n=27) и норадреналина (n=30). Перед рандомизацией всем пациентам проведено успешное стентирование инфарктсвязанной КА. Адреналин ассоциировался с более частым развитием рефрактерного КШ: 37% против 7% (p=0,011), который определялся в случае сохранения артериальной гипотензии и полиорганной недостаточности, несмотря на использование катехоламинов в дозах >1 мг/кг/мин в отсутствие гиповолемии. Статистически значимых раз-

личий по динамике АД и сердечного индекса между группами не обнаружено. В группе адреналина достоверно выше была частота сердечных сокращений. Летальность на 28-е сутки заболевания была недостоверно выше в группе адреналина: 48% против 27% ($p=0,097$) [23].

Несмотря на положительные гемодинамические эффекты катехоламинов, летальность при их применении остается очень высокой. Возможно, это обусловлено тем, что они повышают потребность миокарда в кислороде, а также концентрацию циклического аденозинмонофосфата, который в свою очередь ведет к повышению концентрации внутриклеточного кальция, что повышает вероятность летальных аритмий [24]. Поэтому катехоламины должны использоваться в минимально необходимых дозах; кроме того, актуальным остается вопрос о новых инотропных препаратах без недостатков катехоламинов [25].

Добутамин является селективным β_1 -адреномиметиком, оказывает изолированное инотропное действие, не повышая периферический сосудистый тонус. По сравнению с норадреналином и допамином добутамин менее выражено повышает АД. Ввиду того что доказательная база его преимущества перед другими инотропными препаратами отсутствует, в тексте текущих рекомендаций указано, что терапия добутином может быть рассмотрена у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C) [21].

Относительно новым инотропным препаратом является кальциевый сенситизатор левосимендан; кроме того он «открывает» калиевые каналы на мембране кардиомиоцита и таким образом улучшает его сократимость. В отличие от катехоламинов левосимендан не повышает потребность миокарда в кислороде. В небольших исследованиях у пациентов с КШ левосимендан в комбинации с катехоламинами показал улучшение параметров гемодинамики, но это не реализовалось в повышении выживаемости в более крупных исследованиях [26]. Место левосимендана в терапии КШ определено нечетко; в частности, указывается, что левосимендан может обсуждаться как альтернатива, особенно у пациентов, получающих β -адреноблокаторы, так как его инотропный эффект не зависит от β -адренергической стимуляции [21].

Реваскуляризация

Согласно современным рекомендациям, у больных ИМпСТ, осложненным КШ, предпочтительным методом реперфузии является первичное ЧКВ [21]. Тромболизис используется только при невозможности выполнить первичное ЧКВ в течение 120 мин от первого контакта медицинского работника с больным. В отличие от случаев без КШ, когда при появлении косвенных признаков реперфузии миокарда в виде уменьшения подъема сегмента ST $\geq 50\%$ коронарография откладывается на 2–24 ч, в случае КШ ЧКВ проводится экстренно, без задержки,

несмотря на динамику ЭКГ. При ИМ без подъема ST также рекомендуется выполнить экстренное ЧКВ [27]. Если коронарная анатомия не позволяет выполнить ЧКВ, необходимо обсудить вопрос об экстренном АКШ. Регистр SHOCK – одно из самых важных исследований по КШ у больных ИМ [12]. Улучшение исходов в группе экстренной реваскуляризации (ЧКВ или АКШ) по сравнению с группой предварительной медикаментозной стабилизации, оцениваемое по показателю 30-дневной летальности, было статистически незначимым: 46,7% против 56,0% ($p=0,11$). Однако через 6 мес это различие достигло статистической значимости: летальность составила 50,3 и 63,1% ($p<0,03$) в «инвазивной» и «консервативной» группах соответственно [9]. Пользу ранней реваскуляризации при КШ подтверждают и данные клинической практики французского и швейцарского регистров [2, 3]. Польза ранней реваскуляризации при КШ была показана и у больных старческого возраста [28].

Проведенные исследования при КШ не ставили задачу сравнения эффективности разных методов реваскуляризации – ЧКВ или АКШ, поэтому этот вопрос остается открытым [29]. Результаты 4 наблюдательных исследований свидетельствуют об одинаковой эффективности этих методов реваскуляризации [30]. Как предыдущие Европейские рекомендации по реваскуляризации (2014 г.), так и новые рекомендации от 2018 г. при развитии КШ указывают на необходимость выполнения ЧКВ, если позволяет анатомия КА, и только в противном случае рекомендуют АКШ; при этом обе рекомендации имеют класс I, уровень доказательности B [31, 32]. В одном из последних исследований по КШ IABP/SHOCK II доля больных, которым было выполнено АКШ, составила всего 4% [8].

Более 70% пациентов с КШ имеют многососудистое поражение коронарного русла и/или гемодинамически значимый стеноз ствола левой КА [8, 33]. Предыдущие рекомендации указывали на необходимость стентирования при КШ всех гемодинамически значимых стенозов [31]. Эти рекомендации были основаны на патофизиологии КШ, при котором основную роль играет снижение сократительной способности ЛЖ, и имели класс рекомендации IIa, уровень доказательности C. При этом результаты наблюдательных исследований и регистров не свидетельствуют о снижении летальности при многососудистом ЧКВ [34, 35]. Только одно наблюдательное исследование выявило пользу многососудистого ЧКВ у больных с КШ после остановки сердца и успешной реанимации [36]. Таким образом, доказательная база для обоснованных рекомендаций по стентированию всех гемодинамически значимых стенозов при КШ отсутствует.

Недавно опубликованы результаты исследования CULPRIT/SHOCK, в котором пациентов с ИМ, многососудистым коронарным атеросклерозом и КШ рандо-



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Небиволол 5 мг №14, №28
Небилет®

Высокоселективный β_1 – адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами¹



Эффективное снижение АД²



Хорошая переносимость²



**Благоприятное воздействие
на метаболические показатели³**



**Один раз в сутки¹
Два механизма действия¹
Три показания: АГ,
ИБС: профилактика приступов
стенокардии напряжения;
ХСН (в составе
комбинированной терапии)¹**

АГ-артериальная гипертензия, ИБС-ишемическая болезнь сердца, ХСН-хроническая сердечная недостаточность

Краткая инструкция по применению препарата Небилет® МНН: небиволол. Фармакотерапевтическая группа : селективный блокатор β_1 – адренорецепторов. Показания к применению: артериальная гипертензия; ИБС: профилактика приступов стенокардии напряжения; хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии). Способ применения и дозы: внутрь, один раз в сутки, желательно в одно и то же время, независимо от приема пищи, запивая достаточным количеством воды. Средняя суточная доза для лечения АГ и ИБС – 2,5 – 5 мг/сут. Максимальная суточная доза – 10 мг/сут. Препарат Небилет® может применяться как в монотерапии, так и в сочетании с другими антигипертензивными средствами. Лечение ХСН необходимо начинать с медленного увеличения дозы до достижения индивидуальной оптимальной поддерживающей дозы. Начальная доза при этом – 1,25 мг/сут. Далее осуществляется титрование доз до 2,5 – 5 мг/сут, а затем до 10 мг/сут (максимальная суточная доза). Противопоказания: повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому компоненту препарата; острая сердечная недостаточность; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (требующая внутривенного введения препаратов, обладающих положительным инотропным действием); выраженная артериальная гипотензия (САД менее 90 мм рт ст); синдром слабости синусового узла, включая синоаурикулярную блокаду, атриовентрикулярная блокада 2 и 3 степ. (без наличия искусственного водителя ритма); брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин); кардиогенный шок; феохромоцитомы (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов); метаболический ацидоз; тяжелые нарушения функции печени; бронхоспазм и бронхиальная астма в анамнезе; тяжелые облитерирующие заболевания периферических сосудов («перемежающаяся хромота», синдром Рейно); миастения; депрессия; непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены). С осторожностью: почечная недостаточность; сахарный диабет; гиперфункция щитовидной железы; аллергические заболевания в анамнезе; псориаз; ХОБЛ; АВ-блокада 1 степ.; стенокардия Принцметала (вазоспастическая); возраст старше 75 лет. Побочные эффекты: (частые; более подробную информацию см. в инструкции препарата): со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, повышенная утомляемость, слабость, парестезии. Со стороны ЖКТ: тошнота, запор, диарея. Со стороны ССС: частых нет (нечасто: брадикардия, острая сердечная недостаточность, АВ-блокада, ортостатическая гипотензия, синдром Рейно).

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Небилет® П N011417/01 от 03.04.11 с внесенными изменениями от 04.06.12
2. Van Bortel L. M. et al.; Am J Cardiovasc Drugs 2008; 8 (1): 35-44
3. Schmidt A. C. et al.; Clin Drug Invest 2007; 27 (12):841-849



Адрес компании: ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» 123317, г. Москва, Пресненская набережная, д. 10 БЦ «Башня на набережной», блок Б
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01 <http://www.berlin-chemie.ru>
Материал предназначен для специалистов здравоохранения.
Отпускается по рецепту врача. Подробная информация о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Небилет® П N011417/01 от 03.04.11 с внесенными изменениями от 04.06.12
Одобрено 01.2018 RU_Neb_1_2018

мизировали в группу многососудистого стентирования (n=341) и группу стентирования только инфарктсвязанной КА (n=344). Обнаружено, что комбинированная конечная точка в виде частоты смерти и острого повреждения почек, которое потребовало заместительной терапии (искусственная почка), в группе многососудистого стентирования была значительно выше, чем при однососудистом стентировании: 55,4% против 45,9% (p=0,01) [37]. На основании этого результата в новых Европейских рекомендациях по реваскуляризации миокарда от 2018 г. не рекомендуется рутинное стентирование неинфарктсвязанных КА (класс III, уровень доказательности B) [32].

Мониторинг гемодинамики

Доказательной базы о пользе инвазивного мониторинга АД у больных с КШ не существует, но при этом в рекомендациях инвазивный мониторинг, включая контроль АД, указан как класс I, уровень доказательности C [21] и класс IIa, уровень доказательности C [38], т.е. мнение экспертов склоняется к целесообразности такого мониторинга. Катетеризация ЛА может обсуждаться для оценки СВ или в случае непонятной причины КШ. Мета-анализ показал, что использование катетеризации ЛА при КШ не улучшает исходов заболевания [39], поэтому подход должен быть очень индивидуальным (класс рекомендации IIb, уровень доказательности B). Доступной альтернативой является ультразвуковое исследование (УЗИ) сердца с определением давления в ЛА и давления заклинивания при использовании доплер-эхокардиографии [40]. Выполнение УЗИ сердца также необходимо для оценки функции желудочков, клапанов, процессов наполнения и исключения механических дефектов (класс I, уровень доказательности C) [21, 38, 41].

Респираторная поддержка

Искусственная вентиляция легких показана пациентам с дыхательной недостаточностью или истощением, ведущим к гипоксемии, гиперкапнии или ацидозу (класс рекомендации I, уровень доказательности C). Неинвазивная вентиляция с положительным давлением (постоянное давление воздуха, двухфазное положительное давление воздуха) должна обсуждаться у пациентов с респираторным дистрессом (частота дыхательных движений >25 в 1 мин, сатурация крови O₂ <90%) без артериальной гипотензии (класс IIa, уровень доказательности B) [21].

Механическая поддержка кровообращения

Большие надежды в лечении КШ возлагались на внутриаортальную баллонную контрпульсацию (ВАБК), которая улучшает показатели гемодинамики. Однако мета-анализ, в котором проанализированы данные более 10 000 больных ИМ и КШ, показал, что проведение ВАБК ассоциируется с уменьшением 30-дневной летальности

в группе больных с тромболизисом, увеличением летальности при первичном ЧКВ, при этом в общей группе наблюдалось отсутствие пользы этого метода поддержки [42]. В исследовании Н. Thiele и соавт. при сравнении групп пациентов с ВАБК (n=301) и пациентов контрольной группы (n=299) на фоне современной терапии различий в исходах заболевания (смерть, рецидивы ИМ, повторная реваскуляризация, инсульты) не обнаружено [8]. Поэтому класс рекомендаций для ее использования снизился с I, уровень доказательности B (рекомендации от 2006 г.) до отказа от ее использования в качестве обычной практики (рекомендации от 2014 г.) [31, 32]. Другие авторы уточняют, что ВАБК не улучшает исходы заболевания у пациентов с ИМпST и КШ без механических повреждений [8, 43]. Поэтому рутинная ВАБК не рекомендуется, но может обсуждаться для гемодинамической поддержки отдельных пациентов с тяжелой митральной недостаточностью или дефектом межжелудочковой перегородки [21].

Теоретически более эффективным должно быть использование механических устройств насосов – обходов левого желудочка (ОЛЖ). Этот метод улучшает метаболизм миокарда за счет уменьшения преднагрузки путем перекачки части объема левого сердца из левого предсердия или ЛЖ в аорту или бедренную артерию с помощью роликового или центрифужного насоса.

Проведен мета-анализ трех небольших исследований по сравнению ВАБК и ОЛЖ (в одном исследовании – Impella, в двух – TandemHeart) у пациентов с ИМ и КШ. После имплантации устройств ОЛЖ по сравнению с группой ВАБК увеличился сердечный индекс в среднем на 0,35 л/мин/м², среднее АД на 12,8 мм рт. ст., и снизилось давление заклинивания в ЛА на 5,3 мм рт. ст. Но при этом конечные точки – 30-дневная летальность, частота ишемии конечности, кровотечений – между группами не различались. Авторы сделали вывод, что нет оснований использовать ОЛЖ как аппараты первого выбора [44].

В недавно опубликованном исследовании D. M. Ouwenel и соавт. 48 больных ИМ и КШ были рандомизированы в группы ОЛЖ (Impella; n=24) и ВАБК (n=24). Обнаружено, что 30-дневная летальность в группах была сопоставима: 46 и 50% соответственно. Через 6 мес летальность была одинаковой – по 50% [45].

Поэтому краткосрочная механическая поддержка может обсуждаться как спасительная терапия (отчаяния) с целью стабилизации пациента и сохранения перфузии органов, как «мост» к восстановлению функции миокарда, трансплантации сердца. Есть мнение, что применение ОЛЖ целесообразно сочетать с ВАБК – это позволяет повысить коронарный перфузионный градиент и улучшить метаболизм миокарда, но убедительных доказательств этого нет.

В последнее время перспективным является использование нового метода механической поддержки при КШ –

экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), которая не только поддерживает циркуляцию, но и обеспечивает оксигенацию, т.е. является заменителем/помощником всего комплекса сердце–легкие. Однако РКИ по оценке эффективности/безопасности этого метода лечения не проводилось. В литературе представлены результаты только отдельных небольших наблюдений по этому вопросу.

Исследователи из Тайваня представили опыт в двух публикациях, в которых сравнивалась эффективность ЭКМО+ВАБК по сравнению с одной ВАБК у больных ИМ и КШ в наблюдательных/регистрационных исследованиях: 46 больных против 25 [46] и 33 против 25 [47] соответственно. В первом исследовании 30-дневная выживаемость в группах сравнения составила 60,9% против 28%, во втором – выписка из стационара 44% против 32% в группах ЭКМО + ВАБК и только ВАБК соответственно без статистической значимости этих различий.

Японские исследователи выполнили ретроспективный анализ данных о 98 пациентах с ИМ и КШ, из которых 36,7% перенесли остановку сердца и реанимационные мероприятия. У всех этих пациентов применялась ЭКМО, у 95,9% дополнительно проводилась ВАБК, и также у 95,9% удалось выполнить стентирование КА. Выписаны из стационара 32,7% больных. Наблюдались следующие осложнения: 3,1% – геморрагический инсульт, 7,1% – ишемия конечности, 4,1% – ретроперитонеальное кровотечение, 21% – кровотечение из мест канюляции сосудов [48].

G. Muller и соавт. представили результаты проспективного наблюдения 138 больных ИМ с остановкой сердца после реанимации. У всех выполнялись ЧКВ и ЭКМО. У 69% пациентов дополнительно устанавливалась ВАБК, у 2,2% – ОЛЖ Impella, а у 11,6% больных веноартериальное ЭКМО переключали на центральную канюляцию. Отключить от ЭКМО удалось 35,5% больных. Наблюдались следующие осложнения: 12,3% – кровотечения из мест канюляции, 10,9% – ишемия конечности, 11,6% – инфекция места канюляции [49].

Авторы из Германии провели ретроспективный анализ данных о 24 больных ИМ и КШ, из которых 12 выполнялась ЭКМО и 12 – ВАБК. Обнаружено, что 30-дневная выживаемость составила 67% против 33%, кровотечения – 3 против 2 в группах сравнения соответственно [50].

Еще в одном сообщении из Германии представлен анализ данных о 45 больных ИМ и КШ и различными кардиохирургическими вмешательствами (АКШ, протезирование клапанов, ушивание дефекта межжелудочковой перегородки, их сочетаниями, трансплантацией сердца). Как «мост» к этим процедурам проводилась ЭКМО. У 30 из этих пациентов дополнительно проводилась ВАБК. Средний возраст больных составил $60,1 \pm 13,6$ года; 35 – мужчины. Средняя продолжительность ЭКМО составила $6,4 \pm 4,5$ дня. Из 45 пациентов 25 смогли успешно отключить от ЭКМО. Госпитальная летальность составила 71% (умерли 32 из 45 больных). Через 3 года выживаемость составила 22% (10 больных). Группы сравнения не было, но авторы делают вывод, что этот метод не уступает по эффективности другим методам механической поддержки, а при увеличении опыта, более раннем начале ЭКМО, использовании периферического доступа и уменьшении антикоагуляции можно добиться более высокой выживаемости [51].

В отечественной литературе описаны отдельные случаи использования ЭКМО у больных ИМ и КШ при ЧКВ с хорошим результатом [52–54].

В настоящее время в Чехии проводится многоцентровое РКИ у больных с КШ различного генеза по сравнению ЭКМО с консервативной терапией [55]. Планируется рандомизировать 120 пациентов, и первые результаты ожидаются в 2019 г.

В Европейских рекомендациях по ИМпСТ от 2017 г. и по коронарной реваскуляризации от 2018 г. указано, что «возможно кратковременное использование системы вспомогательного кровообращения при остром коронарном синдроме и КШ» (класс рекомендации IIb, уровень доказательности C) [21, 32].

Таким образом, несмотря на большое количество публикаций, РКИ по КШ мало, многие алгоритмы являются спорными и основаны в большинстве только на мнении экспертов. Это обусловлено невозможностью получить от больного информированное согласие при этом состоянии и исключением из РКИ наиболее тяжелых больных [56], поэтому требуются дальнейшие исследования для снижения летальности и улучшения прогноза при этом тяжелом осложнении ИМ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Goldberg RJ, Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Yarzebski J. Thirty-Year Trends (1975 to 2005) in the Magnitude of, Management of, and Hospital Death Rates Associated With Cardiogenic Shock in Patients With Acute Myocardial Infarction: A Population-Based Perspective. *Circulation*. 2009;119(9):1211–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.814947
- Jeger RV, Radovanovic D, Hunziker PR, Pfisterer ME, Stauffer J-C, Erne P et al. Ten-Year Trends in the Incidence and Treatment of Cardiogenic Shock. *Annals of Internal Medicine*. 2008;149(9):618–26. DOI: 10.7326/0003-4819-149-9-200811040-00005
- Aissaoui N, Puymirat E, Tabone X, Charbonnier B, Schiele F, Lefevre T et al. Improved outcome of cardiogenic shock at the acute stage of myocardial infarction: a report from the USIK 1995, USIC 2000, and FAST-MI French Nationwide Registries. *European Heart Journal*. 2012;33(20):2535–43. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs264
- Redfors B, Angerås O, Råmunddal T, Dworkin C, Haraldsson I, Ioanes D et al. 17-year trends in incidence and prognosis of cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction in western Sweden. *International Journal of Cardiology*. 2015;185:256–62. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.03.106

5. Wayangankar SA, Bangalore S, McCoy LA, Jneid H, Latif F, Karrowni W et al. Temporal Trends and Outcomes of Patients Undergoing Percutaneous Coronary Interventions for Cardiogenic Shock in the Setting of Acute Myocardial Infarction. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2016;9(4):341–51. DOI: 10.1016/j.jcin.2015.10.039
6. Aissaoui N, Puymirat E, Juilliere Y, Jourdain P, Blanchard D, Schiele F et al. Fifteen-year trends in the management of cardiogenic shock and associated 1-year mortality in elderly patients with acute myocardial infarction: the FAST-MI programme. *Cardiogenic shock in the elderly with AMI: the FAST-MI programme. European Journal of Heart Failure*. 2016;18(9):1144–52. DOI: 10.1002/ehf.585
7. Puymirat E, Fagon JY, Aegerter P, Diehl JL, Monnier A, Hauw-Berlemont C et al. Cardiogenic shock in intensive care units: evolution of prevalence, patient profile, management and outcomes, 1997–2012. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(2):192–200. DOI: 10.1002/ehf.646
8. Thiele H, Zeymer U, Neumann F-J, Ferenc M, Olbrich H-G, Hausleiter J et al. Intra-aortic Balloon Support for Myocardial Infarction with Cardiogenic Shock. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(14):1287–96. DOI: 10.1056/NEJMoa1208410
9. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD et al. Early Revascularization in Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(9):625–34. DOI: 10.1056/NEJM199908263410901
10. Ronner E, Boersma E, Laarman G-J, Somsen GA, Harrington RA, Deckers JW et al. Early angioplasty in acute coronary syndromes without persistent st-segment elevation improves outcome but increases the need for six-month repeat revascularization: an analysis of the PURSUIT Trial. Platelet glycoprotein IIB/IIIA in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(12):1924–9. DOI: 10.1016/S0735-1097(02)01897-1
11. Wackers FJ, Lie KI, Becker AE, Durrer D, Wellens HJ. Coronary artery disease in patients dying from cardiogenic shock or congestive heart failure in the setting of acute myocardial infarction. *Heart*. 1976;38(9):906–10. DOI: 10.1136/hrt.38.9.906
12. Hochman JS, Buller CE, Sleeper LA, Boland J, Dzavik V, Sanborn TA et al. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction – etiologies, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(3):1063–70. DOI: 10.1016/S0735-1097(00)00879-2
13. Hasdai D, Holmes DR, Califf RM, Thompson TD, Hochman JS, Pfisterer M et al. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: predictors of death. GUSTO Investigators. *Global Utilization of Streptokinase and Tissue-Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. American Heart Journal*. 1999;138(1 Pt 1):21–31. PMID: 10385759
14. Fincke R, Hochman JS, Lowe AM, Menon V, Slater JN, Webb JG et al. Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: A report from the SHOCK trial registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(2):340–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.03.060
15. Vis MM, Engström AE, Sjaauw KD, Tjong FV, Baan J, Koch KT et al. Plasma glucose and not hemoglobin or renal function predicts mortality in patients with STEMI complicated with cardiogenic shock. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2010;11(11):827–31. DOI: 10.2459/JCM.0b013e32833cd6cd
16. Vis MM, VD Schaaf R, Sjaauw K, Tijssen JG, Baan J, Koch K et al. Creatinine clearance is independently associated with one year mortality in a primary PCI cohort with cardiogenic shock. *Acute Cardiac Care*. 2009;11(2):107–12. DOI: 10.1080/17482940902915600
17. Andrié RP, Becher UM, Frommold R, Tiyerili V, Schrickel JW, Nickenig G et al. Interleukin-6 is the strongest predictor of 30-day mortality in patients with cardiogenic shock due to myocardial infarction. *Critical Care*. 2012;16(4):R152. DOI: 10.1186/cc11467
18. Prondzinsky R, Unverzagt S, Lemm H, Wegener N-A, Schlitt A, Heinroth KM et al. Interleukin-6, -7, -8 and -10 predict outcome in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Clinical Research in Cardiology*. 2012;101(5):375–84. DOI: 10.1007/s00392-011-0403-3
19. Attanà P, Lazzeri C, Chiostri M, Picariello C, Gensini GF, Valente S. Lactate clearance in cardiogenic shock following ST elevation myocardial infarction: A pilot study. *Acute Cardiac Care*. 2012;14(1):20–6. DOI: 10.3109/17482941.2011.655293
20. Harjola V-P, Lassus J, Sionis A, Kober L, Tarvasmäki T, Spinar J et al. Clinical picture and risk prediction of short-term mortality in cardiogenic shock: Clinical picture and outcome of cardiogenic shock. *European Journal of Heart Failure*. 2015;17(5):501–9. DOI: 10.1002/ehf.260
21. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018;39(2):119–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
22. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C et al. Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(9):779–89. DOI: 10.1056/NEJMoa0907118
23. Levy B, Clere-Jehl R, Legras A, Morichau-Beauchant T, Leone M, Frederique G et al. Epinephrine Versus Norepinephrine for Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(2):173–82. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.051
24. Overgaard CB, Dzavik V. Inotropes and Vasopressors: Review of Physiology and Clinical Use in Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2008;118(10):1047–56. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728840
25. Hasenfuss G, Teerlink JR. Cardiac inotropes: current agents and future directions. *European Heart Journal*. 2011;32(15):1838–45. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr026
26. De Luca L, Colucci WS, Nieminen MS, Massie BM, Gheorghiadu M. Evidence-based use of levosimendan in different clinical settings. *European Heart Journal*. 2006;27(16):1908–20. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi875
27. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016;37(3):267–315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320
28. Dzavik V. Early revascularization is associated with improved survival in elderly patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a report from the SHOCK Trial Registry. *European Heart Journal*. 2003;24(9):828–37. DOI: 10.1016/S0195-668X(02)00844-8
29. Thiele H, Allam B, Chatellier G, Schuler G, Lafont A. Shock in acute myocardial infarction: the Cape Horn for trials? *European Heart Journal*. 2010;31(15):1828–35. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq220
30. Mehta RH, Lopes RD, Ballotta A, Frigiola A, Sketch MH, Bossone E et al. Percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass surgery for cardiogenic shock and multivessel coronary artery disease? *American Heart Journal*. 2010;159(1):141–7. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.10.035
31. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European Heart Journal*. 2014;35(37):2541–619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu278
32. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019;40(2):87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394

33. Sanborn TA, Sleeper LA, Webb JG, French JK, Bergman G, Parikh M et al. Correlates of one-year survival inpatients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: angiographic findings from the SHOCK trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(8):1373–9. DOI: 10.1016/S0735-1097(03)01051-9
34. Cavender MA, Milford-Beland S, Roe MT, Peterson ED, Weintraub WS, Rao SV. Prevalence, Predictors, and In-Hospital Outcomes of Non-Infarct Artery Intervention During Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (from the National Cardiovascular Data Registry). *The American Journal of Cardiology*. 2009;104(4):507–13. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.04.016
35. Bauer T, Zeymer U, Hochadel M, Möllmann H, Weidinger F, Zahn R et al. Use and Outcomes of Multivessel Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock (from the EHS-PCI Registry). *The American Journal of Cardiology*. 2012;109(7):941–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.11.020
36. Mylotte D, Morice M-C, Eltchaninoff H, Garot J, Louvard Y, Lefèvre T et al. Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Acute Myocardial Infarction, Resuscitated Cardiac Arrest, and Cardiogenic Shock. The role of primary multivessel revascularization. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2013;6(2):115–25. DOI: 10.1016/j.jcin.2012.10.006
37. Thiele H, Akin I, Sandri M, Fuernau G, de Waha S, Meyer-Saraei R et al. PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(25):2419–32. DOI: 10.1056/NEJMoa1710261
38. 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
39. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, Binanay C, O'Connor CM, Sopko G et al. Impact of the Pulmonary Artery Catheter in Critically Ill Patients: Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA*. 2005;294(13):1664–70. DOI: 10.1001/jama.294.13.1664
40. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Medicine*. 2014;40(12):1795–815. DOI: 10.1007/s00134-014-3525-z
41. Engström AE, Vis MM, Bouma BJ, van den Brink RBA, Baan J, Claessen BEPM et al. Right ventricular dysfunction is an independent predictor for mortality in ST-elevation myocardial infarction patients presenting with cardiogenic shock on admission. *European Journal of Heart Failure*. 2010;12(3):276–82. DOI: 10.1093/eurjhf/hfp204
42. Sjauw KD, Engstrom AE, Vis MM, van der Schaaf RJ, Baan J, Koch KT et al. A systematic review and meta-analysis of intra-aortic balloon pump therapy in ST-elevation myocardial infarction: should we change the guidelines? *European Heart Journal*. 2008;30(4):459–68. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn602
43. Patel MR, Smalling RW, Thiele H, Barnhart HX, Zhou Y, Chandra P et al. Intra-aortic Balloon Counterpulsation and Infarct Size in Patients With Acute Anterior Myocardial Infarction Without Shock: The CRISP AMI Randomized Trial. *JAMA*. 2011;306(12):1329–37. DOI: 10.1001/jama.2011.1280
44. Cheng JM, den Uil CA, Hoeks SE, van der Ent M, Jewbali LSD, van Domburg RT et al. Percutaneous left ventricular assist devices vs. intra-aortic balloon pump counterpulsation for treatment of cardiogenic shock: a meta-analysis of controlled trials. *European Heart Journal*. 2009;30(17):2102–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp292
45. Ouwenel DM, Eriksen E, Sjauw KD, van Dongen IM, Hirsch A, Packer EJS et al. Percutaneous Mechanical Circulatory Support Versus Intra-Aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(3):278–87. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.10.022
46. Sheu J-J, Tsai T-H, Lee F-Y, Fang H-Y, Sun C-K, Leu S et al. Early extracorporeal membrane oxygenator-assisted primary percutaneous coronary intervention improved 30-day clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction complicated with profound cardiogenic shock. *Critical Care Medicine*. 2010;38(9):1810–7. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181e8ac7
47. Tsao N-W, Shih C-M, Yeh J-S, Kao Y-T, Hsieh M-H, Ou K-L et al. Extracorporeal membrane oxygenation-assisted primary percutaneous coronary intervention may improve survival of patients with acute myocardial infarction complicated by profound cardiogenic shock. *Journal of Critical Care*. 2012;27(5):530.e1–530.e11. DOI: 10.1016/j.jccr.2012.02.012
48. Sakamoto S, Taniguchi N, Nakajima S, Takahashi A. Extracorporeal Life Support for Cardiogenic Shock or Cardiac Arrest Due to Acute Coronary Syndrome. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2012;94(1):1–7. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.01.032
49. Muller G, Flecher E, Lebreton G, Luyt C-E, Trouillet J-L, Bréchet N et al. The ENCOURAGE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after VA-ECMO for acute myocardial infarction with cardiogenic shock. *Intensive Care Medicine*. 2016;42(3):370–8. DOI: 10.1007/s00134-016-4223-9
50. Sattler S, Khaladj N, Zaruba M-M, Fischer M, Hausleiter J, Mehili J et al. Extracorporeal life support (ECLS) in acute ischaemic cardiogenic shock. *International Journal of Clinical Practice*. 2014;68(4):529–31. DOI: 10.1111/ijcp.12380
51. Bakhtiyar F, Keller H, Dogan S, Dzembali O, Oezaslan F, Meininger D et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiogenic shock: Clinical experiences in 45 adult patients. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2008;135(2):382–8. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2007.08.007
52. Osiev A.G., Baystrukov V.I., Biryukov A.V., Krestyaninov O.V., Redkin D.A., Kornilov I.A. et al. ECMO in Urgent Percutaneous Coronary Intervention in a Patient with AMI Complicated by Cardiogenic Shock. *International Journal of Interventional Cardioangiography*. 2012;30:46–50. [Russian: Осиев А.Г., Байстрюков В.И., Бирюков А.В., Крестьянинов О.В., Редькин Д.А., Корнилов И.А. и др. Использование экстракорпоральной мембранной оксигенации при проведении экстренного чрескожного коронарного вмешательства у пациента с острым инфарктом миокарда, осложненным кардиогенным шоком. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. 2012;30:46–50]
53. Kornilov I.A., Grazhdankin I.O., Redkin D.A., Deryagin M.N., Efremov S.M., Lomivorotov V.V. Extracorporeal Membrane Oxygenation In Acute Myocardial Infarction Complicated By Cardiogenic Shock. *General reanimatology*. 2013;9(3):54–7. [Russian: Корнилов И.А., Гражданкин И.О., Редькин Д.А., Дерягин М.Н., Ефремов С.М., Ломиворотов В.В. Экстракорпоральная мембранная оксигенация при остром инфаркте миокарда, осложненном кардиогенным шоком. *Общая реаниматология*. 2013;9(3):54–7]
54. Druzhyna O.M., Loskutov O.A., Shlapak I.P., Todurov B.M. Experience in the use of extracorporeal membrane oxygenation in the treatment of acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Emergency Medicine*. 2015;1(64):174–8. [Russian: Дружина А.Н., Лоскутов О.А., Шлапак И.П., Тодуров Б.М. Опыт использования экстракорпоральной мембранной оксигенации в лечении острого инфаркта миокарда, осложненного кардиогенным шоком. *Медицина неотложных состояний*. 2015;1(64):174–8]
55. Ostadal P, Rokytka R, Kruger A, Vondrakova D, Janotka M, Smid O et al. Extra corporeal membrane oxygenation in the therapy of cardiogenic shock (ECMO-CS): rationale and design of the multicenter randomized trial. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(2):124–7. DOI: 10.1002/ehf.857
56. van Diepen S, Cook DJ, Jacka M, Granger CB. Critical Care Cardiology Research: A Call to Action. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2013;6(2):237–42. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.969501

Поступила 06.09.18 (Received 06.09.18)

Лопина Е. А., Душина А. Г., Либис Р. А.

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

ЦЕЛЕВЫЕ УРОВНИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРОЕ НАРУШЕНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Ключевые слова: артериальная гипертензия, острое нарушение мозгового кровообращения, целевой уровень артериального давления.

Ссылка для цитирования: Лопина Е. А., Душина А. Г., Либис Р. А. Целевые уровни артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения. Кардиология. 2019;59(8):72–76.

РЕЗЮМЕ

Число пациентов с артериальной гипертензией (АГ), перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, неуклонно растет. Несмотря на это, целевые уровни артериального давления (АД) для пациентов, перенесших мозговой инсульт, окончательно не установлены. В обзорной статье представлены результаты клинических исследований и данные мета-анализов по изучаемой проблеме. Вопросы целевых уровней АД для пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, также рассмотрены в рамках российских (2010), европейских (2018) и американских (2017) рекомендаций по диагностике и лечению АГ.

Lopina E. A., Dushina A. G., Libis R. A.

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

TARGET LEVELS OF ARTERIAL PRESSURE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND STROKE

Keywords: arterial hypertension; stroke; arterial pressure; target level.

For citation: Lopina E. A., Dushina A. G., Libis R. A. Target Levels of Arterial Pressure in Patients with Arterial Hypertension and Stroke. Kardiologiya. 2019;59(8):72–76.

SUMMARY

Number of patients with arterial hypertension and stroke steadily grows. “Target” levels of arterial pressure are not established in patients after stroke. In this review, we present results of clinical trials and data of meta-analyses on this problem. Problems related to target levels of arterial pressure after stroke are also covered in a framework of present Russian (2010), European (2018) and American (2017) recommendations on diagnosis and treatment of arterial hypertension.

Information about the corresponding author: Lopina Ekaterina A. – PhD. E-mail: ekaterina_lopina@mail.ru

Артериальная гипертензия (АГ), которая, по данным исследования ЭССЕ–РФ, встречается в России у 44% взрослого населения, является ведущей причиной ишемической болезни сердца, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), хронической болезни почек (ХБП), ретинопатии, когнитивных нарушений, инвалидизации и социальной дезадаптации пациентов [1].

АГ – один из важнейших факторов риска (ФР) развития инсульта [2]. У лиц старше 50 лет систолическое артериальное давление (САД) оказывается более точным, чем диастолическое артериальное давление (ДАД), предиктором сердечно-сосудистых осложнений – ССО (инсульта, инфаркта миокарда – ИМ, внезапной смерти, сердечной недостаточности), периферических поражений артерий, а также терминальной стадии ХБП [3].

Ключевой механизм, позволяющий снизить риск развития осложнений АГ, – достижение целевого уровня артериального давления (АД) [4].

По результатам эпидемиологического исследования С. А. Бойцова и соавт., в Российской Федерации наблюдается относительно высокая осведомленность пациентов о наличии у них АГ – 67,5% у мужчин и 78,9% у женщин. Однако антигипертензивные препараты принимают лишь 39,5% мужчин и 60,9% женщин, из них достигают целевых уровней АД только 14,4 и 30,9% соответственно [5].

Результаты рандомизированных контролируемых исследований (PATS, ACCESS) выявили значительное снижение частоты развития повторных инсультов у пациентов, страдающих АГ, регулярно получающих антигипертензивную терапию (АГТ) [6].

Поиск ранних методик выявления АГ, определение целевых уровней АД и способов лечения для разных групп населения в зависимости от коморбидной патологии, возраста, половой принадлежности является краеугольным камнем дискуссий для врачей-экспертов всего мира.

Данные исследований INVEST, ONTARGET подтвердили, что снижение АД у пациентов с АГ сопровождается уменьшением сердечно-сосудистой смертности. Это привело к утверждению, что чем ниже снижается АД, тем меньше частота развития ССО – концепция «чем меньше, тем лучше» [7].

Противники данной концепции являются сторонниками гипотезы J-образной кривой, согласно которой преимущества от снижения САД или ДАД до явно низких значений будут меньше, чем от их снижения до средних значений. В связи с этим предостерегающе выглядят данные, полученные при дополнительном изучении результатов исследования MOSES. Установлено, что минимальный риск развития повторных цереброваскулярных осложнений зарегистрирован при САД 120–140 мм рт. ст. Ниже указанного уровня САД риск сосудистых катастроф вновь возрастал [8].

Результаты крупного исследования HOT продемонстрировали отсутствие J-образной зависимости между уровнем АД и частотой развития ССО. С помощью фелодипина удалось снизить АД у 90% пациентов. По результатам этого исследования, целевой уровень АД должен составлять 139/83 мм рт. ст. Однако в данном исследовании большее внимание уделялось изучению влияния ДАД на степень риска развития осложнений АГ. Удалось снизить ДАД до 83 мм рт. ст., при этом риск развития ССО снижался максимально, а при дальнейшем снижении АД не изменялся [9].

В конечном счете, если допустить существование J-образной кривой, то ее точка изгиба должна быть схожа в различных исследованиях у пациентов со схожим уровнем риска развития ССО. Однако обзор международных данных A. Zanchetti [10] продемонстрировал очень разные пороговые значения: САД – от 112 до 169 мм рт. ст., ДАД – от 72 до 94 мм рт. ст.

Диверсификация результатов клинических исследований, изучающих наиболее благоприятные уровни АД для пациентов с АГ, свидетельствует о необходимости определения целевого уровня АД у пациентов с АГ без опасной гипоперфузии мозга. В наибольшей степени это относится к перенесшим инсульт больным, у которых АГТ может обеспечивать как большую пользу, так и высокий риск развития ССО [10], так как у данной группы пациентов существует реальная опасность ухудшения церебральной гемодинамики и нарастания неврологического дефекта при чрезмерном снижении АД [11].

Среди проведенных исследований, посвященных влиянию АГТ на риск развития повторного инсульта, особое место занимает исследование PROGRESS – первое и самое крупное в этом ряду. В исследовании изучалось влияние периндоприла на риск повторного инсульта у больных с анамнезом цереброваскулярного заболевания [12]. Анализ данных в подгруппах убедительно продемонстрировал, что снижение САД всего на 7% (в среднем от 136 до 127 мм рт. ст.) значительно (на 43%) снижает риск развития повторного инсульта у больных с цереброваскулярными заболеваниями и сопровождается статистически значимым снижением риска развития повторных сердечно-сосудистых катастроф (на 27%).

На волне всех этих дискуссий в 2010 г. Всероссийское научное общество кардиологов выпустило 4-й пересмотр рекомендаций по диагностике и лечению АГ. Согласно этим рекомендациям, целевой уровень АД, достигнутый в течение 4 нед при лечении больных АГ с очень высоким риском развития ССО, должен составлять 140/90 мм рт. ст. и менее. В дальнейшем при хорошей переносимости рекомендуется снижение АД до 130–139/80–89 мм рт. ст. Минимальный уровень допустимого снижения АД составляет 110–115/70–75 мм рт. ст. У пациентов старшей возрастной группы целевой уровень АД должен составлять 130–139/80–89 мм рт. ст. При изолированной систолической АГ целевой уровень САД должен быть менее 150 мм рт. ст. Оптимальный уровень ДАД у пожилых пациентов окончательно не определен.

Следует отметить, что в рассматриваемых рекомендациях целевой уровень АД для пациентов, перенесших мозговой инсульт, окончательно не установлен. Рекомендации от 2010 г. констатируют, что в «настоящее время нет убедительных данных о пользе снижения АД в остром периоде мозгового инсульта, поэтому АГТ следует начинать после стабилизации состояния пациента» [13].

В январе 2011 г. были опубликованы новые рекомендации по профилактике инсульта у больных с ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА), подготовленные экспертами American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA). Центральное место в разделе по контролю ФР занимают вопросы по применению АГТ и контролю АД [14].

Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) Российской Федерации» в 2013 г. опубликовала клинические рекомендации «Диагностика и тактика при инсульте», согласно которым целевой уровень САД должен составлять менее 140 мм рт. ст., ДАД – менее 90 мм рт. ст., поскольку эти уровни связаны с более низким риском развития инсульта и ССО (для пациентов с очень высоким риском [15]).

Мета-анализ рандомизированных исследований (Dutch TIA) [16, 17], включавших пациентов с ишемическим

инсультом, ТИА или внутримозговым кровоизлиянием, рандомизированных в период от 3 нед до 14 мес после острого события и находящихся под наблюдением в течение 2–5 лет, показал, что лечение антигипертензивными препаратами ассоциировалось со значительным снижением риска развития повторного инсульта (относительный риск – ОР 0,76 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,63 до 0,92), ИМ (ОР 0,79 при 95% ДИ от 0,63 до 0,98) и всех сосудистых осложнений (ОР 0,79 при 95% ДИ от 0,66 до 0,95) [18].

В 2017 г. АСС/АНА обнародовали новые рекомендации по диагностике и лечению АГ. Наиболее значимым фактом в этих рекомендациях стало уменьшение порогового уровня АД для диагностики АГ. Согласно новым рекомендациям, АГ 1-й степени диагностируется при АД 130–139/80–89 мм рт. ст. Изменился подход к целевым уровням АД в случае применения АГТ, которые должны составлять 130/80 мм рт. ст. [19].

Ключевую роль в таких кардинальных изменениях сыграли результаты исследований SPRINT и ACCORD. В исследовании ACCORD принимали участие пациенты с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и высоким риском развития ССО. В исследовании проводилось сравнение 2 целевых уровней АД: >120 мм рт. ст. и >140 мм рт. ст. При среднем уровне АД 119/67 мм рт. ст. отмечалось снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 30 мл/мин/1,73 м² [20].

В исследовании SPRINT был рандомизирован 9361 пациент из группы высокого риска развития ССО, которые были разделены на 2 группы: в одной САД снижали до <120 мм рт. ст. (интенсивная терапия), а в другой до <140 мм рт. ст. В результате количество тяжелых ССО было на 25% меньше в группе интенсивной терапии [21].

На Европейском конгрессе кардиологов, прошедшем в 2018 г. в Мюнхене, наиболее обсуждаемым вопросом стали новые подходы к ведению пациентов с АГ.

В свете новых европейских рекомендаций диагностически значимый уровень АД остается неизменным – АГ определяется как повышение офисного САД более 140 мм рт. ст., а ДАД – более 90 мм рт. ст.

Классификация АГ по степени тяжести также осталась в неизменном виде.

В Европейских рекомендациях от 2018 г. сохраняется подход к определению общего риска развития ССЗ. Однако в новых рекомендациях вновь стали учитывать уровень мочевой кислоты, наступление ранней менопаузы, психосоциальные и экономические факторы, частоту сердечных сокращений в покое более 80 уд/мин, как ФР развития ССО. К бессимптомному поражению органов-мишеней, связанных с АГ, отнесены умеренная ХБП с СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и тяжелая ХБП с СКФ <30 мл/мин/1,73 м² (расчет по формуле СКД-EPI), а так-

же выраженная ретинопатия с геморрагиями или экссудатами, отеком диска зрительного нерва. Бессимптомное поражение почек также определяется по наличию микроальбуминурии или повышенному отношению альбумин/креатинин в моче. Перечень установленных ССЗ дополнен наличием атеросклеротических бляшек, обнаруженных при проведении визуализирующих исследований, и фибрилляцией предсердий.

Как и прежде, используют классификацию АГ, основанную на поражении органов-мишеней и наличии клинически ассоциированных состояний с учетом риска развития ССО.

Ранее, согласно европейским рекомендациям от 2013 г., диагноз АГ устанавливали на основании трехкратного измерения клинического АД с расчетом среднего значения, которое и соответствовало степени тяжести АГ.

Ссылаясь на новые рекомендации, диагноз АГ будет правомерен только при повторных измерениях офисного АД, за исключением уровня АД, соответствующего 3-й степени. К тому же учет показателей домашнего и амбулаторного АД будет иметь дополнительную весомую роль в постановке диагноза, так как будет выравнивать недочеты клинического измерения АД.

Новшеством в европейских рекомендациях от 2018 г. стали целевые уровни АД для пациентов моложе 65 лет. В качестве первичной цели устанавливается достижение целевого уровня АД менее 140/90 мм рт. ст., однако при хорошей переносимости достигнутого уровня АГТ следует усилить до достижения уровня АД – 130/80 мм рт. ст. В 2013 г., опираясь на данные нескольких рандомизированных исследований [22, 23], рекомендуемый целевой уровень АД определяли равным 140/90 мм рт. ст.

В своих рекомендациях европейские эксперты опирались и на недавно опубликованный анализ исследования FEVER. По его данным, имелось снижение частоты развития ССО за 10 лет при САД менее 137 мм рт. ст. по сравнению с уровнем 142 мм рт. ст. у больных без ССЗ и СД, у которых риск развития ССО составлял от 11 до 17% [24]. Кроме того, в рекомендациях приводятся данные крупного мета-анализа рандомизированных клинических исследований [25], показавшего статистически значимое снижение риска развития основных ассоциированных с АГ ССО при снижении САД на каждые 10 мм рт. ст. при исходном уровне 130–139 мм рт. ст.: риска развития ишемической болезни сердца на 12%, инсульта – на 27%, сердечной недостаточности – на 25%, основных ССО – на 13%, смерти от любой причины – на 11%.

В качестве целевого уровня ДАД по рекомендациям 2018 г. следует рассматривать уровень менее 80 мм рт. ст. у всех пациентов с АГ независимо от уровня риска или коморбидных состояний.

Изучая американские рекомендации, европейские эксперты уделали пристальное внимание результатам исследования SPRINT, которые были приняты во внимание в США при формулировании новых критериев диагностики АГ и целевых уровней АД. В отличие от американских коллег европейские эксперты указывают, что офисное измерение АД в отсутствие медперсонала ранее не использовалось ни в одном из рандомизированных клинических исследований, послуживших доказательной базой для принятия решений по лечению АГ. При измерении АД без присутствия медперсонала нет эффекта «белого халата», и уровень САД может быть ниже на 5–15 мм рт. ст. по сравнению с таковым при обычном измерении. Предполагается, что уровни САД в исследовании SPRINT могут соответствовать уровням САД при обычном измерении 130–140 и 140–150 мм рт. ст. в группах более и менее интенсивной АГТ.

Как в 2013 г., так и в рекомендациях от 2018 г. нет четких данных о целевом уровне АД для пациентов, перенесших мозговую инсульт. Европейские эксперты, опираясь на результаты нескольких небольших клинических исследований с участием пациентов, перенесших лакунарный ишемический инсульт [26, 27], рекомендуют придерживаться уровня САД <130 мм рт. ст. (класс IIa, уровень доказательности B).

В 2013–2016 гг. мы проводили оценку эффективности и безопасности АГТ у пациентов, перенесших ОНМК. В исследовании принимали участие 88 пациентов с АГ, перенесших ОНМК давностью от 1 до 6 мес. В зависимости от целевого уровня офисного САД все пациенты были разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошли 28 пациентов с целевым САД ниже 124 мм рт. ст., 2-ю группу составили 19 пациентов с целевым САД в диапазоне 125–134 мм рт. ст., 3-ю группу – 41 пациент с САД 135–154 мм рт. ст. Результаты продемонстрировали, что достижение уровня САД в диапазоне 125–134 мм рт. ст. способствовало улучшению суточного профиля АД: после стабилизации АД в заданных рамках показатели суточного мониторинга АД (индекс времени САД днем, величина утреннего подъема САД и ДАД) оставались в пределах допустимых значений на протяжении всего периода наблюдения, а индекс време-

ни ДАД днем, скорость утреннего подъема САД и ДАД нормализовались к концу исследования. Кроме того, заданный уровень АД способствовал достоверному снижению индекса резистивности сосудистой стенки сонных артерий и снижению скорости кровотока в сонных артериях. В период наблюдения пациентов проводился контроль функционального состояния почек, которое оценивалось по СКФ, альбумин-креатининовому соотношению. Уровень АД 125–134 мм рт. ст. способствовал улучшению функционального состояния почек: в начале периода наблюдения ХБП 1-й и 2-й стадии имела у 41,7 и 58,3% пациентов соответственно. В конце периода наблюдения число пациентов с ХБП 2-й стадии сократилось до 28,6%, а число пациентов с ХБП 1-й стадии увеличилось до 71,4%. Кроме того, обсуждаемый уровень АД приводил к достоверному улучшению когнитивных функций и статистически значимо снижал уровень депрессивного расстройства.

Таким образом, основные положения европейских рекомендаций по диагностике и лечению АГ от 2018 г. требуют пристального внимания и тщательного изучения. Европейские эксперты сохранили классификацию АГ по степени тяжести, стадиям и риску развития сердечно-сосудистого континуума. В этом году был расширен перечень ФР, провоцирующих развитие АГ. Для большинства пациентов с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений целевой уровень АД составляет <140/80 мм рт. ст. (первостепенная цель), а при хорошей переносимости АГТ АД необходимо снижать до 130/80 мм рт. ст.

До сих пор мало работ, посвященных изучению влияния течения АГ на состояние органов-мишеней у пациентов, перенесших ОНМК. Данная когорта пациентов входит в группу очень высокого риска развития ССО, в связи с чем большинство экспертов рекомендуют достижение целевого уровня АД ниже 140/90 мм рт. ст. Степень дальнейшего снижения АД и влияние достигнутого уровня на течение и прогноз основного заболевания не определены.

Актуальность данной проблемы с каждым годом растет и представляет все больший интерес для практикующих врачей в связи с увеличивающейся численностью пациентов с АГ, перенесших ОНМК.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Oshepkova E.V., Shal'nova S.A., Yarovaia E.B., Konradi A.O. et al. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Russian Population of Patients With Arterial Hypertension. *Kardiologiya*. 2014;54(10):4–12. [Russian: Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В., Шальнова С.А., Яровая Е.Б., Конради А.О. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014;54(10):4–12]
2. Parfenov V.A., Starchina Yu.A. Cognitive disorders in patients with essential hypertension and their treatment. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2011;1:27–33. [Russian: Парфенов В.А., Старчина Ю.А. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и их лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011;1:27–33]
3. Vishram JKK, Borglykke A, Andreassen AH, Jeppesen J, Ibsen H, Jørgensen T et al. Impact of Age on the Importance of Systolic and Diastolic Blood Pressures for Stroke Risk: The MOnica,

- Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) Project. Hypertension. 2012;60(5):1117–23. DOI: 10.1161/HYPERTENSION.112.201400
4. Nedogoda S.V., Sabanov A.V. Achievement of target blood pressure in patients with arterial hypertension on the background of antihypertensive therapy in real clinical practice. Russian Journal of Cardiology. 2018;23(11):100–9. [Russian: Недогода С.В., Сабанов А.В. Достижение целевого артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией на фоне антигипертензивной терапии в условиях реальной клинической практики. Российский кардиологический журнал. 2018;23(11):100–9]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-11-100-109
5. Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shal'nova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V., Gatagonova T.M. et al. Arterial hypertension among persons aged 25–64: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(4):4–14. [Russian: Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гагатовна Т.М. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль по материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4–14]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14
6. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. Chinese Medical Journal. 1995;108(9):710–7. PMID: 8575241
7. Bangalore S, Messerli FH, Wun C-C, Zuckerman AL, DeMicco D, Kostis JB et al. J-curve revisited: an analysis of blood pressure and cardiovascular events in the Treating to New Targets (TNT) Trial. European Heart Journal. 2010;31(23):2897–908. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq328
8. Zanchetti A. Blood pressure targets of antihypertensive treatment: up and down the J-shaped curve. European Heart Journal. 2010;31(23):2837–40. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq281
9. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and β -blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. The Lancet. 2000;356(9227):359–65. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02526-5
10. Zanchetti A. Evidence and wisdom: recommendations for forthcoming guidelines. Journal of Hypertension. 2011;29(1):1–3. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328341fb35
11. Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu. The treatment of congestive heart failure in XXI century: questions and lessons of evidence based medicine. Cardiology. 2008;48(2):6–16. [Russian: Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Лечение сердечной недостаточности в XXI веке: достижения, вопросы и уроки доказательной медицины. Кардиология. 2008;48(2):6–16]
12. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. The Lancet. 2001;358(9287):1033–41. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06178-5
13. Chazova I.E., Ratova L.G., Boytsov S.A., Nebieridze D.V., Karpov Yu.A., Belousov Yu.B. et al. Diagnosis and treatment of arterial hypertension (Recommendations of the Russian Medical Society on Arterial Hypertension and the All-Russian Scientific Society of Cardiology). Systemic Hypertensions. 2010;3:5–26. [Russian: Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В., Карпов Ю.А., Белоусов Ю.Б. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии. 2010;3:5–26]
14. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2011;42(1):227–76. DOI: 10.1161/STR.0b013e3281f7d043
15. Denisov I.N., Kandyba D.V., Kuznetsova O.Yu. Diagnostics and tactics at stroke in conditions of general medical practice, including primary and secondary prevention. Clinical recommendations. Kazan. 2013. - 33p. [Russian: Денисов И.Н., Кандыба Д.В., Кузнецова О.Ю. Диагностика и тактика при инсульте в условиях общей врачебной практики, включая первичную и вторичную профилактику. Клинические рекомендации утверждены на IV Всероссийском съезде врачей общей практики (семейных врачей) Российской Федерации 15 ноября 2013 года, г. Казань. 2013. - 33с. Доступно на: www.roszdravnadzor.ru/i/upload/images/2015/9/17/1442485136.0604-1-23992.doc]
16. The Dutch TIA Trial Study Group. Trial of secondary prevention with atenolol after transient ischemic attack or nondisabling ischemic stroke. Stroke. 1993;24(4):543–8. PMID: 8465360
17. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Lancet (London, England). 2000;355(9200):253–9. PMID: 10675071
18. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood Pressure Reduction and Secondary Prevention of Stroke and Other Vascular Events: A Systematic Review. Stroke. 2003;34(11):2741–8. DOI: 10.1161/01.STR.0000092488.40085.15
19. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. Journal of the American College of Cardiology. 2018;71(19):e127–248. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.006
20. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. New England Journal of Medicine. 2010;362(17):1575–85. DOI: 10.1056/NEJMoa1001286
21. The SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. New England Journal of Medicine. 2015;373(22):2103–16. DOI: 10.1056/NEJMoa1511939
22. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Medical Research Council Working Party. BMJ. 1985;291(6488):97–104. DOI: 10.1136/bmj.291.6488.97
23. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group*. The Effect of Treatment on Mortality in Mild Hypertension: Results of the Hypertension Detection and Follow-up Program. New England Journal of Medicine. 1982;307(16):976–80. DOI: 10.1056/NEJM198210143071603
24. Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zanchetti A, for the FEVER Study Group. Is a systolic blood pressure target <140 mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial. European Heart Journal. 2011;32(12):1500–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq39
25. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. The Lancet. 2016;387(10022):957–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8
26. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2014;45(7):2160–236. DOI: 10.1161/STR.0000000000000024
27. Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. Journal of Hypertension. 2006;24(6):1201–8. DOI: 10.1097/01.hjh.0000226212.34055.86

Поступила 12.02.19 (Received 12.02.19)

Алесенко А. В.¹, Затеищников Д. А.^{2,3}, Лебедев А. Т.⁴, Курочкин И. Н.¹

¹ ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н. М. Эммануэля» РАН, Москва, Россия

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 51» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

³ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента России, Москва, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва, Россия

УЧАСТИЕ СФИНГОЛИПИДОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Ключевые слова: атеросклероз, сфинголипиды, церамиды, сфингозин, масс-спектрометрия.

Ссылка для цитирования: Алесенко А. В., Затеищников Д. А., Лебедев А. Т., Курочкин И. Н.

Участие сфинголипидов в патогенезе атеросклероза. Кардиология. 2019;59(8):77–87.

РЕЗЮМЕ

Наиболее клинически значимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является нарушение липидного обмена. В процессе диагностики ишемической болезни сердца и других ССЗ проводится определение уровня общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности, триглицеридов. Однако в последние годы пристальное внимание уделяется пересечению метаболических путей биосинтеза холестерина и сфинголипидов – группы липидов, в состав которых входит молекула алифатического спирта сфингозина. К ним относятся сфингомиелины, цереброзиды, ганглиозиды и церамиды, сфингозины и сфингозин-1-фосфат (С1Ф). Церамиды и сфингозины обладают проапоптотическими свойствами, а С1Ф защищает клетки от апоптоза. Особое внимание в качестве индуктора ССЗ привлекает церамид. Установлено, что агрегированные липопротеины, изолированные из атеросклеротических зон, обогащены церамидами. Уровень церамида и сфингозина повышается при ишемии/реперфузии сердца, в зоне инфаркта и в крови, а также при гипертонической болезни. С1Ф обладает ярко выраженными кардиопротективными свойствами. Его содержание резко уменьшается при ишемии и инфаркте миокарда. Особую функцию С1Ф выполняет в структуре липопротеидов высокой плотности, являясь одним из главных липидных компонентов этих липопротеидов, что определяет их множественные функции. В последнее время интенсивно ведутся работы по созданию препаратов, способных корректировать метаболизм С1Ф. Наиболее удачными являются препараты, которые в качестве мишени используют рецепторы С1Ф, поскольку все его действия осуществляются через рецепторы. Увеличение содержания церамида и сфингозина и снижение уровня С1Ф в плазме крови может быть важным фактором в развитии атеросклероза. Предлагается использовать определение уровня сфинголипидов в плазме крови для ранней диагностики ишемии сердца и при артериальной гипертензии. В качестве основного метода тестирования этих липидов предполагается использование хромато-масс-спектрометрии.

Alessenko A. V.¹, Zateyshchikov D. A.^{2,3}, Lebedev A. T.⁴, Kurochkin I. N.¹

¹ N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics, Moscow, Russia

² City Clinical Hospital № 51, Moscow, Russia

³ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

⁴ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

PARTICIPATION OF SPHINGOLIPIDS IN THE PATHOGENESIS OF ATHEROSCLEROSIS

Keywords: atherosclerosis; cardiovascular diseases; lipoproteins; sphingomyelins.

For citation: Alessenko A. V., Zateyshchikov D. A., Lebedev A. T., Kurochkin I. N.

Participation of Sphingolipids in the Pathogenesis of Atherosclerosis. Kardiologiia. 2019;59(8):77–87.

SUMMARY

Lipid metabolism disorders are the most significant risk factor of development of cardiovascular diseases (CVD). In the process of diagnosing ischemic heart disease and other cardiovascular pathologies, levels of total cholesterol, low- and high- density lipoprotein cholesterol, triglycerides are determined. However, in recent years, close attention has been paid to the intersection of the metabolic pathways of the biosynthesis of cholesterol and sphingolipids. Sphingolipids – a group of lipids, which include a molecule of aliphatic alcohol sphingosine. This group includes sphingomyelins, cerebroside, gangliosides and ceramides, sphingosines and sphingosine-1-phosphate (S-1-P). Ceramides and sphingosines have pro-apoptotic properties, and S-1-P protects cells from apoptosis. Particular attention as inducer CVD attracts ceramide. It has been established that aggregated lipoproteins isolated from atherosclerotic zones are enriched with ceramides. The level of ceramide and sphingosine increases with ischemia/reperfusion of the heart, in the infarction zone and in the blood, and also in hypertensive disease. S-1-P has a pronounced cardioprotective properties. Its content sharply decreases with ischemia and myocardial infarction. S-1-P performs a special function in the structure of high-density lipoproteins

(HDL), being one of the main lipid components of these lipoproteins, which determines their multiple functions. Recently, work has been underway to create drugs that can correct the metabolism of S-1-P. The most successful drugs are those that use the S-1-P receptor as a target, since all of its actions are carried out through receptors. Increasing ceramide and sphingosine and reducing blood plasma level of S-1-P can be an important factor in the development of atherosclerosis. It is proposed to use the determination of the level of sphingolipids in blood plasma for early diagnosis of cardiac ischemia and in arterial hypertension. Chromatography-mass spectrometry has been suggested as the main method for testing these lipids.

Information about the corresponding author: Alessenko Alisa V. – MD, professor. E-mail: ales@sky.chph.ras.ru

Несмотря на то что исследования, посвященные роли нарушения обмена липидов при развитии атеросклероза, имеют длительную историю, до настоящего времени не существует единого мнения по поводу точных механизмов их участия. Более того, у значительного числа больных атеросклеротический процесс не сопровождается сдвигами уровня стандартных факторов (уровня общего холестерина – ХС, ХС липопротеидов низкой плотности – ЛНП).

Существует несколько классификаций липидов [1]. В настоящее время все липиды разделяют на 8 подклассов – жирные кислоты, глицеролипиды, глицерофосфолипиды, сфинголипиды, стеролы, пренольные липиды, сахаролипиды и поликетиды [2]. В начале 2018 г. в базе данных «Lipid Maps» (<http://www.lipidmaps.org>) содержалось описание более 40 тыс. различных веществ, относящихся к липидам [3].

В последние годы после разработки относительно простых методик, позволяющих анализировать изменения в липидоме, появилась возможность исследовать пересечение метаболических путей биосинтеза ХС и сфинголипидов. Сфинголипиды – группа липидов, в состав которых входит молекула алифатического спирта сфингозина. К ним относятся сфингомиелины, цереброзиды, ганглиозиды, церамиды, сфингозины, сфингозин-1-фосфат (С1Ф) и т.д. [4]. Установлено, что катаболизм сфинголипидов связан с катаболизмом ХС [5]. Однако точный механизм этого взаимодействия до сих пор неизвестен. Показано, что нарушения в одном из них четко отражаются на катаболизме другого липида. Например, гидролиз сфинголипидов влияет на метаболизм ХС. Активация сфингомиелиназы увеличивает этерификацию ХС без увеличения количества клеточного ХС [6]. А сфингозин, который является продуктом ферментативной деградации церамида, ингибирует этерификацию ХС [7]. Генетически обусловленные метаболические расстройства, такие, как болезни Фабри, Ниманна–Пика, Гоше и др., при которых обнаружены дефекты ферментных систем метаболизма сфинголипидов, имеют одним из своих проявлений развитие сердечной недостаточности и потенциально фатальные аритмии.

Таким образом, существенными факторами, влияющими на процессы атерогенеза, могут быть нарушения метаболизма сфинголипидов. Настоящий обзор посвящен анализу накопленных данных, касающихся этого вопроса.

Метаболизм сфинголипидов

Сфинголипиды представляют собой высокоактивные соединения, которые не только служат компонентами мембраны, но и участвуют в регулировании пролиферации, дифференцировке клеток, межклеточных взаимодействиях, миграции клеток, внеклеточной и внутриклеточной передаче сигналов и в гибели клеток [4, 8]. Участие в перечисленных процессах специфично для определенных подклассов сфинголипидов, но внутри каждого подкласса наличие или отсутствие определенных двойных связей может иметь существенное влияние на их функции [4].

Основным структурным элементом сфинголипидов является сфингозин. В его состав входят заряженные группы, такие как этаноламин, серин или холин, которые через амидную связь связываются с жирными кислотами. Церамиды состоят из жирной кислоты, прикрепленной посредством амидной связи к сфингозину. Церамид является предшественником сфингомиелина, в составе которого фосфоэтихолин или фосфоэтанолламин прикреплены к 1-гидроксигруппе церамида. Церамиды могут деацилироваться до сфингозина, который фосфорилируется, образуя С1Ф. Глико-сфинголипиды также являются производными церамида, к которому добавляется один или несколько сахарных остатков, присоединенных с помощью гликозидной связи к концевой гидроксильной группе церамида (рис. 1).

Сфинголипидный метаболизм является чрезвычайно сложным процессом и включает сотни соединений и метаболических путей [8] (рис. 2). Синтез церамида *de novo* осуществляется на плазматическом ретикулуме путем конденсации серина и пальмитоил-СоА с помощью пальмитоилтрансферазы с образованием 3-кето-дигидросфингозина, с последующим его восстановлением до дигидросфингози-

Рисунок 1. Структурные формулы сфинголипидов

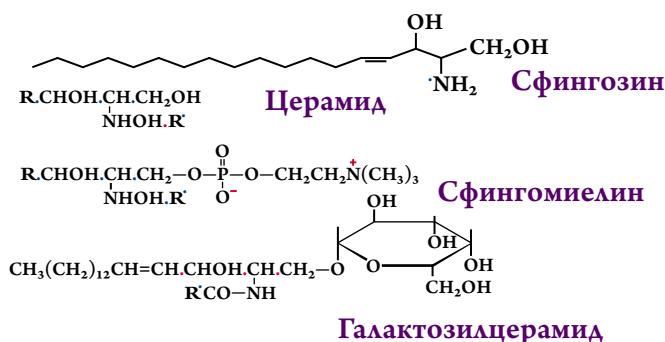
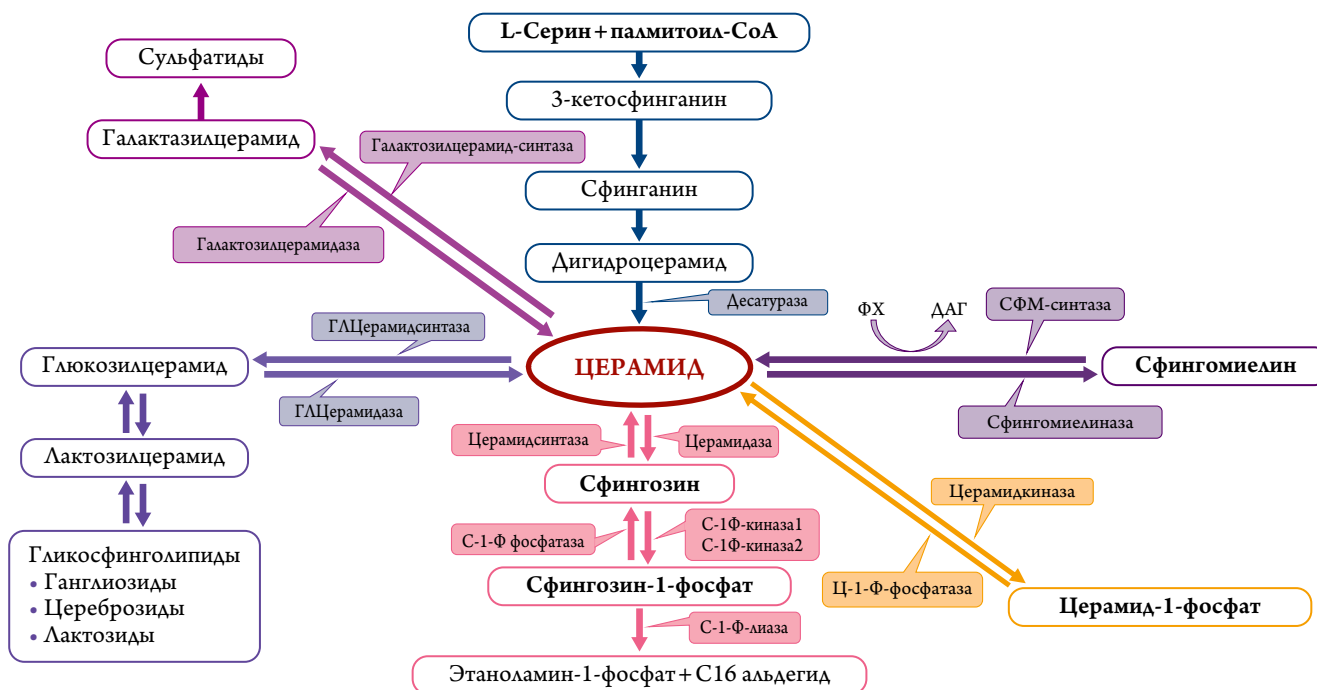


Рисунок 2. Метаболизм сфинголипидов



ГЛЦ – глюкозилцерамид; ДАГ – диацилглицерин; СФМ – сфингомиелин; ФХ – фосфатидилхолин.

на с помощью 3-кето-дигидросфингозинредуктазы, который N-ацилируется церамидсинтазой до дигидроцерамида. Этот метаболит превращается в церамид с помощью дигидроцерамиддесатуразы. У млекопитающих ацильная цепь церамида содержит от 16 до 26 углеродных атомов, в зависимости от типа церамидсинтазы, участвующей в синтезе церамида. Известно 6 церамидсинтаз (CerS1–CerS6), которые включают жирные кислоты с разным количеством углеродных атомов. CerS1 включает жирную кислоту C18, CerS2: C20–C26, CerS3: C18 и C24, CerS4: C18 и C20, CerS5: C16, CerS6: C14 и C16. Однако кроме перечисленных церамидсинтаз в синтезе церамида участвуют и другие ферменты, в частности, сфингомиелиназы и церамидазы [9].

Сфингомиелиназы гидролизуют сфингомиелин до церамида и фосфохолина [4, 8, 10]. Сфингомиелиназы (нейтральная, кислая и щелочная) характеризуются определенными различиями по pH, при которых они достигают максимума активности, по локализации в клетке и зависимости от ионов металлов. Семейство нейтральных сфингомиелиназ, наивысшая активность которых проявляется при pH 7,4, представлено 3 видами. Нейтральная сфингомиелиназа-1 является Mg^{2+} -зависимой с молекулярной массой 47,5 кДа и локализуется в эндоплазматическом ретикулуме, а нейтральная сфингомиелиназа-2 – в аппарате Гольджи [4, 8]. Нейтральную сфингомиелиназу-3 можно обнаружить в аппарате Гольджи, эндоплазматическом ретикулуме и плазматической мембране. Кислая сфингомиелиназа является Zn^{2+} -зависимой и преимущественно локализуется в лизосомах [4, 10]. Структура

щелочной сфингомиелиназы отличается от других типов сфингомиелиназ (она принадлежит семейству нуклеотид пирофосфатаз/фосфодиэстераз), но ее ферментативные свойства совпадают с другими ферментами, расщепляющими сфингомиелин до церамида [4]. О функциональной роли нейтральных сфингомиелиназ-1 и -3 до сих пор мало сведений, в то время как роль нейтральной сфингомиелиназы-2 вполне доказана в передаче внутриклеточного сигнала и патогенезе ряда неврологических заболеваний [4].

Церамид превращается в сфингомиелин путем переноса фосфохолиновой группы с помощью фосфатидилхолинтрансферазы из фосфатидилхолина на церамид. Такой тип фосфатидилхолинтрансферазы называется сфингомиелинсинтазой (СМС). Обнаружено два типа фермента – СМС1 и СМС2. У человека СМС1 локализуется в аппарате Гольджи, в то время как СМС2 первоначально появляется на плазматической мембране [11].

Кроме участия в синтезе сфингомиелина, церамид может превращаться в сфингозин и жирные кислоты при действии церамидаз. Подобно сфингомиелиназам церамидазы также различаются по pH оптимуму их ферментативной активности и локализации в клеточном пространстве. К настоящему времени известно 5 церамидаз [9]. Кислая церамидаза локализована в лизосомальных компартментах, нейтральная церамидаза преимущественно находится в плазматической мембране, 3 щелочных церамидазы обнаружены в аппарате Гольджи и плазматической мембране. Установлено, что церамид и сфингозин обладают проапоптотическими свойствами.

Сфингозин превращается с помощью сфингозинкиназы в С1Ф [9, 12]. Уровень С1Ф регулируется активностью двух ферментов: сфингозинкиназы [13] и сфингозин-1-фосфатазы [14]. Существует значительное количество данных, указывающих, что продукты данного метаболического пути принимают участие в процессах регуляции апоптоза, воспаления, миграции клеток, процессах клеточной дифференцировки, формирования чувствительности клеток к инсулину, т. е. в том комплексе реакций, которые принимают участие в атерогенезе. В то же время ключевая роль этих факторов не очевидна и нуждается в дальнейшем изучении. Кроме того, поскольку в метаболизме сфинголипидов принимает участие значительное число ферментов (по некоторым сведениям, их насчитывается около 40), нельзя исключить, что варианты соответствующих генов могут играть патологическую роль и отвечать за наследование атеросклероза. Возможно, исследования в этой области смогут раскрыть механизм его развития в отсутствие значительных изменений традиционных маркеров нарушения липидного обмена. По крайней мере уже описано участие сфингомиелинсинтазы в развитии экспериментального атеросклероза [15].

Анализ сфинголипидов методами масс-спектрометрии

Исследования липидома подразумевают последовательность действий, на первом этапе которых стоит выбор анализируемого образца ткани, клетки или биологические жидкости. После экстракции липидов последние могут быть подвергнуты сепарации с помощью газовой или жидкостной хроматографии, с последующим проведением масс-спектрометрического анализа, который иногда можно выполнять без предшествующей хроматографии [3].

Развитие методов жидкостной хроматографии ультравысокого разрешения и масс-спектрометрии [16] дало толчок к изучению значительно большего числа липидных маркеров, возможно, ассоциированных с ранним развитием атеросклероза [1, 17, 18]. Получены результаты исследований на животных моделях и культуре тканей. Проведены пилотные исследования липидомики атеросклеротических бляшек человека, а также исследования липидома плазмы крови [18, 19]. На животных моделях в эксперименте было показано, что глицерофосфолипиды, сфинголипиды, жирные кислоты и пренолы могут быть маркерами, ассоциированными с развитием атеросклероза. Нарушение липидного состава мембраны тромбоцитов может предрасполагать к тромбозу коронарных артерий и обострению ишемической болезни сердца (ИБС). Таким образом, интерес к липидам в развитии различных патологических состояний, включая сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), возрос не только потому,

что липиды в патогенезе этих заболеваний играют определяющую роль, но и благодаря развитию метода масс-спектрометрии.

Для анализа липидов использовались практически все известные методы ионизации. Тем не менее наиболее распространенными методами анализа липидов в настоящее время являются ионизация электрораспылением, химическая ионизация при атмосферном давлении, матрично активированная лазерная десорбция/ионизация, а также методы масс-спектрометрии с ионизацией на воздухе [20].

В настоящее время в липидомике существует два основных подхода. Первый из них основан на предварительном хроматографическом разделении образца, как правило, методом жидкостной хроматографии, и вводе элюата в масс-спектрометр в онлайн-режиме, а второй – на прямом вводе всей пробы непосредственно в ионный источник. Основное достоинство второго подхода заключается в возможности получения сигнала молекулярного иона конкретного липида с постоянной интенсивностью. Это позволяет провести любые тандемные эксперименты, необходимые для установления структурных особенностей молекулы. Тем не менее следует учитывать, что при одновременном вводе сложных смесей в источник возможна дискриминация отдельных компонентов [20]. Безусловно, наиболее информативны подходы с использованием тандемной масс-спектрометрии и масс-спектрометрии высокого разрешения. Структурная близость липидов одного типа позволяет использовать для идентификации и определения методы вычислительной липидомики. В частности, предложен вариант одновременного полуколичественного определения более 800 фосфолипидов в клеточных экстрактах.

Сфинголипиды исследуют методами масс-спектрометрии последние 40 лет [21, 22]. Эти липиды очень просто анализировать, поскольку они легко ионизируются, а фрагментация ионов дает исчерпывающую информацию об углеводородном составе молекул и типе гидрофобной части молекулы. Проведение фрагментации как простых, так и сложных сфинголипидов позволяет узнать тип гидрофильной части молекулы и жирнокислотный состав.

При анализе молекул со сфингоидным основанием, а также С1Ф методом анализа ионов-предшественников, необходимо помнить, что молекулы, содержащие 4 двойные связи и более, образуют ионы-продукты, более интенсивные, чем молекулы с меньшим количеством двойных связей. Это означает, что при проведении количественного анализа необходимо использовать стандарты как для молекул без двойных связей, так и для молекул с двойными связями.

Для анализа сфинголипидов широко используются два типа хроматографического анализа: с обращенной фазой (разделение основано на гидрофобности молекул,

например, для отделения сфингозина от сфинганина) и с нормальной фазой (разделение происходит по типу полярной части молекулы, например, для отделения церамидов от сфингомиелинов) [21].

Взаимодействие метаболических путей ХС и сфинголипидов

Для работы клетки чрезвычайно важны не только ХС и сфинголипиды как отдельные представители клеточного и мембранного липидома, но и их комплексы. Они представляют динамический дуэт, образующийся в ответ на воздействия, которым подвергается клетка. Однако они могут выступать в качестве «недружелюбных» партнеров в случае их дисбаланса в результате различных патологических состояний сердечно-сосудистой системы и мозга [5, 23].

Как правило, в качестве комплекса ХС и сфингомиелин существуют в структурах рафтов – специфических мембранных образований, на которых расположены сигнальные комплексы. Существует две молекулярные модели рафтов, объясняющие их природу и поведение [24, 25]. В первой модели в структуру рафта в качестве липидной составляющей включены ХС и сфинголипиды, которые ассоциированы с белками. В таких рафтах основным компонентом сфинголипидов является керамид или сфингомиелин, который состоит из гидрофобного керамиды и гидрофильной головки фосфориохолина. Тесное взаимодействие между стерольным кольцом ХС и керамидной последовательностью сфингомиелина обеспечивает латеральное взаимодействие между сфингомиелином и ХС, образуя специфический домен.

В этих микродоменах ХС выполняет стабилизирующую функцию, заполняя пустоты между большим объемом сфинголипидов. Холестерин-сфингомиелиновое взаимодействие определяет переход этих доменов в жидкоупорядоченную или желеобразную фазу, что определяет уникальную характеристику рафтов. Другие же домены клеточной мембраны существуют в более дезорганизованных жидких фазах из-за отсутствия холестерин-сфингомиелиновых взаимодействий [25].

В многочисленных исследованиях показано, что множественные перекрестные пути биосинтеза ХС и сфинголипидов происходят не только на генетическом уровне, но и в составе рафтов. Содержание ХС в мембране четко коррелирует с содержанием сфинголипидов [5, 26]. При снижении уровня сфингомиелина и керамиды содержание ХС также падает.

Установлено, что катаболизм сфинголипидов связан с катаболизмом ХС. Однако точный механизм этого взаимодействия до сих пор не установлен [27]. Известно, что нарушения в одном из них четко отражаются на катаболизме другого липида. Например, гидролиз сфинго-

липидов влияет на метаболизм ХС. Активация сфингомиелиназы ускоряет этерификацию ХС без увеличения содержания клеточного ХС [6]. При этом сфингозин, который является продуктом ферментативной деградации керамиды, ингибирует этерификацию ХС [7].

Таким образом, начальный этап атерогенеза – накопление ХС в субэндотелиальном слое – может быть связан в том числе с нарушением метаболизма сфинголипидов [26–28]. Исследование уровня сфинголипидов может иметь даже большее значение, чем определение уровня стандартных липидов сыворотки крови.

Сфинголипиды и воспаление

По современным представлениям, процессы воспаления играют ключевую роль как в инициации атеросклероза, так и в развитии его осложнений. Сфинголипиды принимают активное участие в этих процессах, являясь, в частности, медиаторами апоптоза [29]. Увеличение внутриклеточного уровня керамидов обнаружено при апоптозе, индуцированном α -фактором некроза опухоли (α -ФНО). При этом α -ФНО может стимулировать синтез керамидов внутри клетки [30]. α -ФНО – это цитокин, экспрессирующийся в виде двух форм – трансмембранной и секретируемой [31].

α -ФНО является мощным провоспалительным цитокином и играет решающую роль в процессе воспаления как активный участник реакций иммунного ответа и апоптоза. Даже небольшие колебания экспрессии α -ФНО за счет полиморфизма некодирующей части его гена, например G(-308), при котором носительство аллеля А ассоциировано с более выраженной транскрипционной активностью по сравнению с носительством генотипа GG [32], сопровождается значительно более неблагоприятным течением осложнений атеросклероза [33]. В контексте данного обзора α -ФНО интересен тем, что его уровень может быть связан с уровнем сфинголипидов [34], определяя развитие инсулинорезистентности и проатерогенные изменения липидов крови. Есть основания считать, что регуляция экспрессии провоспалительных цитокинов сфинголипидами осуществляется на уровне взаимодействия последних с промотерными областями генов [35] внутри клеточного ядра. Кроме того, показано, что увеличение уровня дигидроцерамидов, индуцируемое витамином Е, снижает воздействие α -ФНО на такие внутриклеточные медиаторы воспаления, как NF- κ B [36].

Аналогичным образом С1Ф угнетает продукцию α -ФНО, а также интерлейкинов-6 и -8 [37]. В то же время показано, что в некоторых клинических ситуациях (таких, как бронхиальная астма) С1Ф выступает в роли провоспалительного агента, что, возможно, связано с действием через разные типы рецепторов [37]. Сфинголипиды

участвуют в регуляции функции нейтрофилов на всех этапах участия этих клеток в воспалительных реакциях – от постоянного обновления пула клеток, фагоцитоза до их управляемой гибели [38]. Таким образом, хотя вовлеченность сфинголипидов в процессы воспаления не вызывает сомнений, механизм такого участия и то, от чего зависит конечный эффект, остается неясным.

Сфинголипиды и факторы риска развития атеросклероза

Сфинголипиды могут быть тем самым недостающим звеном, которое объясняет механизм ускорения атерогенеза при наличии факторов риска его развития у больного. Так, в отсутствие проатерогенных сдвигов в уровне липопротеидов крови при артериальной гипертензии зафиксированы генетически обусловленные сдвиги в липидоме [39]. Артериальная гипертензия также может быть ассоциирована с изменениями сфинголипидов. На экспериментальных моделях гипертензии у мышей и крыс обнаружено изменение сфинголипидов, в частности, церамида [40]. В нескольких клинических исследованиях было установлено повышение уровня церамида в плазме у пациентов с гипертонической болезнью, при этом его уровень коррелировал с тяжестью заболевания [40]. Интересный факт касается роли церамида в плазме и в стенке сосуда [41]. Выяснилось, что препараты, снижающие уровень артериального давления, лозартан и гидралазин, снижают уровень церамида только в стенке сосудов, не влияя на его содержание в плазме крови [42]. При этом наблюдается снижение жесткости сосудистой стенки и, как следствие, снижение так называемого центрального давления, которое, по современным представлениям, существенно лучше коррелирует с сердечно-сосудистыми осложнениями артериальной гипертензии. Перспективной представляется гипотеза, согласно которой именно различия в воздействии на церамиды могут лежать в основе различий в действии гипотензивных лекарств на жесткость сосудистой стенки. Кроме того, такие данные предполагают поиск лекарств, воздействующих на артериальное давление через метаболизм сфинголипидов [43].

Связь между гипертензией, церамидом и С1Ф предполагает новый патофизиологический механизм, осуществляющий дисфункцию эндотелия и патологическую регуляцию артериального давления [40]. Однако этот механизм нуждается в экспериментальном подтверждении и поиске мишеней, на которые в данном случае оказывает действие церамид. Подтверждение предложенного механизма может открыть новые возможности для поиска новых препаратов, которые корректируют сфинголипидный метаболизм и смогут эффективнее лечить гипертоническую болезнь. С1Ф активирует NO-синтазу через рецепторы С1Ф 1-го типа, при этом регуляция данного

взаимодействия осуществляется, по-видимому, через экспрессию рецепторов [44]. Правда, оценивая эти сведения, следует иметь в виду, что эндотелиальная регуляция тонуса сосудов имеет разное значение в различных сосудистых регионах. Подобный механизм может скорее иметь значение для формирования гипертензии малого круга кровообращения, чем для большого.

При сахарном диабете (СД) выявлено увеличение содержания так называемого аполипотеида (апо) М (основной переносчик С1Ф) в липопротеидах высокой плотности (ЛВП) и увеличение содержания С1Ф в этих липидных частицах [45]. В то же время показано, что генетический полиморфизм апоМ ассоциирован с развитием СД [46]. Значение этого факта до конца неясно. С одной стороны, возможно, таким образом, компенсаторно усиливается опосредованная С1Ф защита эндотелия. С другой стороны, этот сфинголипид может обладать и проатерогенными свойствами, и быть тем патологическим фактором, который отвечает за ускорение атерогенеза при СД.

Еще один принципиальный фактор риска развития атеросклероза, привлекающий в последнее время все больше внимания, – сниженная функция почек. Имеются убедительные данные, что основные сигнальные сфинголипиды (церамиды, сфингозин и С1Ф) могут быть включены в патогенез хронической болезни почек. Одна из возможностей такого участия – взаимодействие с участниками свободно-радикального окисления. Показано, что дисфункция метаболизма сфинголипидов, развивающаяся при СД, может вносить существенный вклад в развитие диабетической нефропатии. В зависимости от условий С1Ф демонстрирует как про-, так и антифибротическое действие в отношении развития интерстициального фиброза почек [47].

Наследственные нарушения липидного обмена и липидом

Формирование неблагоприятной наследственности в отношении раннего развития осложнений атеросклероза может быть связано с неблагоприятными изменениями в регуляции липидома. Эта гипотеза подтверждается в исследовании, объединившем данные 42 мексиканских семей с общим числом участников 1212 человек. При наблюдении в течение 23 лет было продемонстрировано, что особенности липидома имеют наследственный характер, при этом степень ассоциации с наследственностью каждого из компонентов различается. Максимально ассоциированными с наследственностью оказались сфинголипиды. Иерархический кластерный анализ выделил 12 наследуемых кластеров липидома, по-разному ассоциированных с сердечно-сосудистой смертностью [48].

Аналогичные данные, демонстрирующие связь генетических особенностей и особенностей липидомного профиля, были получены при анализе близнецовых

пар [49]. Выявлены отличия в метаболизме экзогенного сфингомиелина в культуре фибробластов больных семейной формой гиперхолестеринемии по сравнению с фибробластами здоровых лиц [50]. Нарушение соотношения сфингомиелина и фосфатидилхолина в ЛВП, зафиксированное у больных с семейной формой гиперхолестеринемии, может нарушать обратный транспорт ХС дополнительно к дефекту захвата ЛНП, обусловленному нарушениями в гене LDLR [51]. В то же время сфинголипиды могут выступать в качестве фактора, защищающего носителя патологического варианта гена, который вызывает развитие семейной гиперхолестеринемии, от клинической манифестации заболевания [52], что может быть потенциально использовано в лечении таких больных.

Церамиды и атеросклероз

Среди сфинголипидов особое внимание в качестве индуктора ССЗ привлекает церамид, который обладает проапоптотическими свойствами [30, 53].

Установлено, что при атеросклерозе наблюдается увеличение концентрации церамидов в плазме крови [5, 54], а агрегированные липопротеины, изолированные из атеросклеротических зон, обогащены этими сфинголипидами [55]. Об участии церамидов в развитии ССЗ свидетельствуют эксперименты по их влиянию на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, которая играет одну из ключевых ролей в регуляции сосудистого тонуса и водно-солевого обмена, обуславливая развитие артериальной гипертензии [56]. Церамиды могут вызывать апоптоз клеток сердца и сосудов [43, 57]. Риск развития ССЗ был обнаружен при тех метаболических расстройствах, которые связаны с генетическими нарушениями в метаболизме сфинголипидов на модели ишемии сердца животных (мышей и крыс) и ИБС человека, где показано повышение уровня церамида [58].

При реперфузии кардиомиоцитов до 50% снижается уровень сфингомиелина и одновременно повышается содержание церамида. При реперфузии ишемизированного сердца крысы наблюдали снижение активности кислотной и нейтральной сфингомиелиназ и повышение уровня церамида [59]. У крыс при экспериментальном инфаркте миокарда (ИМ) повышалось содержание церамида в плазме, мембранах эритроцитов и тромбоцитов. При этом уровень С1Ф снижался [60]. У пациентов с ИМ значительно увеличивался уровень церамидов в крови через 7 дней после первого приступа по сравнению с таковым у здоровых. Активность сфингомиелиназы, генерирующей церамид, повышалась уже на 3-й день после ИМ. Наблюдение в течение 2 лет за пациентами, перенесшими ИМ, показало, что уровень церамида и С1Ф в плазме возвращается к контрольным значениям [61]. Авторы этого исследования полагают, что увеличение уровня церамида и повыше-

ние активности сфингомиелиназы при ИБС может быть важным фактором в прогрессировании атеросклероза, а изменение содержания сфинголипидов может указывать на их участие в молекулярном механизме дестабилизации атеросклеротических бляшек. Кроме того, предлагается использовать определение уровня церамидов в плазме крови для ранней диагностики ИБС [62].

Есть основания полагать, что с участием церамидов происходят процессы кальцификации атеросклеротических бляшек [63]. С одной стороны, остеофикация атеромы считается патологическим процессом, с другой, нельзя исключить, что в данном случае происходит «укрепление» покрышки бляшки, что потенциально снижает ее уязвимость.

Церамиды, связанные с ЛНП, могут уменьшать агрегацию этих липопротеидных частиц при попадании в субинтимальный слой [64]. Считается, что именно этот процесс вкупе с привязкой к структурам внеклеточного матрикса защищает ЛНП от «обычного» эндоцитоза и требует участия макрофагов в «очистке» субинтимального слоя. В результате макрофаги трансформируются в тучные клетки, что является первым этапом формирования атеросклеротического поражения. Таким образом, участие церамидов в данном процессе может замедлять атерогенез, а их накопление в атеросклеротических бляшках может указывать на своеобразный «срыв» данного компенсаторного механизма.

Сфингозин-1-фосфат и атеросклероз

С1Ф образуется из сфингозина внутри клетки. В настоящее время известно 5 мембранных рецепторов, локализованных на поверхности клеток (некоторые найдены и на внутриклеточных мембранах), через которые может реализовываться действие С1Ф [65]. При этом в кровотоке имеется 3 области скопления С1Ф: наибольшее его количество содержится в ЛВП [66], чуть меньше ассоциировано с альбуминами плазмы, а небольшая часть содержится в липопротеидных частицах, содержащих апобелок В. При этом в ЛВП он содержится в той их фракции, в которой имеется так называемый апо М [67]. По-видимому, именно этот апобелок отвечает за доставку С1Ф к эндотелиальным рецепторам. АпоМ может не только выполнять функцию переносчика, но и участвовать в регуляции содержания С1Ф внутри клеток. До настоящего времени механизм такой регуляции остается неизвестным [65]. Частицы ЛВП, содержащие наибольшее количество С1Ф, относятся к подфракции ЛВП₃, для которой и характерны все индуцируемые С1Ф эффекты [68]. Основными источниками внеклеточного С1Ф в плазме крови служат эритроциты, в меньшей степени – тромбоциты и эндотелиальные клетки [69], при этом концентрация С1Ф в плазме крови варьирует от 200 до 1000 пмоль/мл [70].

С1Ф является участником значительного количества процессов, которые условно можно считать как анти-, так и проатерогенными.

К потенциально антиатерогенным реакциям относятся антиапоптотическое действие в отношении эндотелиальных клеток, участие в активации эндотелиальной NO-синтазы. Показано снижение под действием С1Ф адгезивной активности эндотелиальных клеток за счет уменьшения экспрессии молекул клеточной адгезии. Известно, что именно эти молекулы служат ключевыми участниками самой ранней стадии атеросклероза [71]. В то же время в качестве проатерогенного агента С1Ф может участвовать в провоспалительных реакциях, выступая в роли хемоаттрактанта для лимфоцитов в месте воспаления, стимулирует экспрессию фактора некроза опухоли в макрофагах и моноцитах. Выявлено участие С1Ф в стимуляции тромбообразования за счет увеличения экспрессии тканевого фактора на поверхности эндотелиоцитов и участия в активации тромбоцитов. С1Ф, связываясь с рецепторами 1-го и 3-го типа, активирует миграцию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, тогда как взаимодействие с рецепторами 2-го типа ее угнетает [72].

Какие из эффектов С1Ф (про- или антиатерогенные) будут проявляться в каждом конкретном случае, может зависеть от исходных условий, например, от диеты. Так, ингибирование сфингозинкиназы в эксперименте на мышах, находящихся на диете с высоким содержанием ХС, уменьшает атеросклеротическое поражение, чего не происходит, если экспериментальное животное находится на обычной диете. Такой дуализм действия служит препятствием для использования вещества в качестве антиатеросклеротического агента. Есть основания полагать, что антиатерогенные свойства потенцируются присутствием апоМ, по крайней мере, этот апобелок может подавлять хемотаксические свойства С1Ф [73]. Снижение уровня С1Ф, связанного с ЛВП, ассоциировано с большей выраженностью атеросклеротического поражения коронарного русла [74]. Иначе говоря, использование С1Ф как потенциального биомаркера при атеросклерозе требует принципиального понимания участия этого сфинголипида в патогенезе атеросклероза.

Изменения в липидоме на фоне применения статинов

Статины – группа гиполипидемических средств, специфической (и до последнего времени уникальной) особенностью которых является снижение общей и сердечно-сосудистой смертности, коррелирующее со степенью снижения ЛНП. До настоящего времени нет

полной ясности, только ли снижение проатерогенной фракции в данном случае имеет значение. Механизм действия лекарств этого класса – блокада гидроксиметил-КоА-редуктазы – подразумевает значительные сдвиги не только в уровне внутриклеточного синтеза ХС, но и других метаболитов мевалоновой кислоты. Подобное воздействие получило в литературе наименование плеiotропного эффекта, проявлениями которого служат противовоспалительное и антитромботическое действие этих препаратов.

Несмотря на длительную историю исследований статинов, их влиянию на липидом посвящено малое число работ. Однако показано, что применение статинов приводит к снижению в липопротеидных частицах потенциально окисляемых липидных компонентов, а также к увеличению способности ЛВП противостоять окислительному стрессу [75]. Важной характеристикой влияния статинов на компоненты липидома является отсутствие параллелизма между их изменением и изменением основных фракций липопротеидов плазмы крови [76]. Представляется весьма перспективным продолжение исследований фармакодинамики гиполипидемических средств с точки зрения их влияния на компоненты липидома.

Заключение

Таким образом, исследование липидома при сердечно-сосудистых заболеваниях может изменить представления об их патогенезе и вплотную подойти к выявлению новых мишеней для их медикаментозной терапии. Открытым остается вопрос о роли изменений липидома в формировании риска развития атеросклероза при врожденных нарушениях липидного обмена. Представляется перспективной гипотеза, касающаяся участия ферментных систем, определяющих метаболизм сфинголипидов, в формировании отягощенной наследственности в отсутствие значимых изменений стандартных липидных маркеров. Недостаточно знаний, касающихся влияния современных гиполипидемических препаратов на компоненты сфинголипидов и возможности использования этих параметров для индивидуализации лечения. Развитие и упрощение методик определения компонентов липидного обмена, прежде всего, масс-спектрометрии, делают все более реальным получение недостающих сведений и внедрение полученных знаний в клиническую практику.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-04-00870 «Сфинголипидный анализ маркеров сердечно-сосудистых заболеваний».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hinterwirth H, Stegmann C, Mayr M. Lipidomics: Quest for Molecular Lipid Biomarkers in Cardiovascular Disease. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2014;7(6):941–54. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.114.000550
2. Fahy E, Subramaniam S, Brown HA, Glass CK, Merrill AH, Murphy RC et al. A comprehensive classification system for lipids. *Journal of Lipid Research*. 2005;46(5):839–62. DOI: 10.1194/jlr.E400004-JLR200
3. Lydic TA, Goo Y-H. Lipidomics unveils the complexity of the lipidome in metabolic diseases. *Clinical and Translational Medicine*. 2018;7(1):4. DOI: 10.1186/s40169-018-0182-9
4. Hannun YA, Obeid LM. Sphingolipids and their metabolism in physiology and disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2017;19(3):175–91. DOI: 10.1038/nrm.2017.107
5. Barenholz Y. Sphingomyelin and cholesterol: from membrane biophysics and rafts to potential medical applications. *Sub-Cellular Biochemistry*. 2004;37:167–215. PMID: 15376621
6. Stein O, Ben-Naim M, Dabach Y, Hollander G, Stein Y. Modulation of sphingomyelinase-induced cholesterol esterification in fibroblasts, CaCo2 cells, macrophages and smooth muscle cells. *Biochimica Et Biophysica Acta*. 1992;1126(3):291–7. PMID: 1637857
7. Härmälä AS, Pörn MI, Slotte JP. Sphingosine inhibits sphingomyelinase-induced cholesteryl ester formation in cultured fibroblasts. *Biochimica Et Biophysica Acta*. 1993;1210(1):97–104. PMID: 8257725
8. Hannun YA, Obeid LM. Principles of bioactive lipid signalling: lessons from sphingolipids. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2008;9(2):139–50. DOI: 10.1038/nrm2329
9. Mao C. Ceramidases: regulators of cellular responses mediated by ceramide, sphingosine, and sphingosine-1-phosphate. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2008;1781(9):424–34. DOI: 10.1016/j.bbalip.2008.06.002
10. Grösch S, Alessenko AV, Albi E. The Many Facets of Sphingolipids in the Specific Phases of Acute Inflammatory Response. *Mediators of Inflammation*. 2018;2018:1–12. DOI: 10.1155/2018/5378284
11. Huitema K, van den Dikkenberg J, Brouwers JFHM, Holthuis JCM. Identification of a family of animal sphingomyelin synthases. *The EMBO Journal*. 2004;23(1):33–44. DOI: 10.1038/sj.emboj.7600034
12. Maceyka M, Harikumar KB, Milstien S, Spiegel S. Sphingosine-1-phosphate signaling and its role in disease. *Trends in Cell Biology*. 2012;22(1):50–60. DOI: 10.1016/j.tcb.2011.09.003
13. Maceyka M, Sankala H, Hait NC, Le Stunff H, Liu H, Toman R et al. SphK1 and SphK2, Sphingosine Kinase Isoenzymes with Opposing Functions in Sphingolipid Metabolism. *Journal of Biological Chemistry*. 2005;280(44):37118–29. DOI: 10.1074/jbc.M502207200
14. Harris CM, Mittelstadt S, Banfor P, Bousquet P, Duignan DB, Gintant G et al. Sphingosine-1-Phosphate (S1P) Lyase Inhibition Causes Increased Cardiac S1P Levels and Bradycardia in Rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2016;359(1):151–8. DOI: 10.1124/jpet.116.235002
15. Dong J, Liu J, Lou B, Li Z, Ye X, Wu M et al. Adenovirus-mediated overexpression of sphingomyelin synthases 1 and 2 increases the atherogenic potential in mice. *Journal of Lipid Research*. 2006;47(6):1307–14. DOI: 10.1194/jlr.M600040-JLR200
16. Wang S, Zhou L, Wang Z, Shi X, Xu G. Simultaneous metabolomics and lipidomics analysis based on novel heart-cutting two-dimensional liquid chromatography-mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta*. 2017;966:34–40. DOI: 10.1016/j.aca.2017.03.004
17. Ellims AH, Wong G, Weir JM, Lew P, Meikle PJ, Taylor AJ. Plasma lipidomic analysis predicts non-calcified coronary artery plaque in asymptomatic patients at intermediate risk of coronary artery disease. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2014;15(8):908–16. DOI: 10.1093/ehjci/jeu033
18. Tham YK, Huynh K, Mellett NA, Henstridge DC, Kiriazis H, Ooi JYY et al. Distinct lipidomic profiles in models of physiological and pathological cardiac remodeling, and potential therapeutic strategies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2018;1863(3):219–34. DOI: 10.1016/j.bbalip.2017.12.003
19. Haus JM, Kashyap SR, Kasumov T, Zhang R, Kelly KR, DeFronzo RA et al. Plasma Ceramides Are Elevated in Obese Subjects With Type 2 Diabetes and Correlate With the Severity of Insulin Resistance. *Diabetes*. 2009;58(2):337–43. DOI: 10.2337/db08-1228
20. Lebedev A.T. Mass-spectrometry in organic chemistry. -M.: Tehnosfera; 2015. - 704p. [Russian: Лебедев А.Т. Масс-спектрометрия в органической химии. М.: Техносфера, 2015. -704с]. ISBN 978-5-94836-409-4
21. Merrill Jr. AH, Sullards MC, Allegood JC, Kelly S, Wang E. Sphingolipidomics: High-throughput, structure-specific, and quantitative analysis of sphingolipids by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Methods*. 2005;36(2):207–24. DOI: 10.1016/j.ymeth.2005.01.009
22. Zheng W, Kollmeyer J, Symolon H, Momin A, Munter E, Wang E et al. Ceramides and other bioactive sphingolipid backbones in health and disease: Lipidomic analysis, metabolism and roles in membrane structure, dynamics, signaling and autophagy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*. 2006;1758(12):1864–84. DOI: 10.1016/j.bbamem.2006.08.009
23. Gulati S, Liu Y, Munkacsy AB, Wilcox L, Sturley SL. Sterols and sphingolipids: Dynamic duo or partners in crime? *Progress in Lipid Research*. 2010;49(4):353–65. DOI: 10.1016/j.plipres.2010.03.003
24. Jin S, Zhou F, Katirai F, Li P-L. Lipid Raft Redox Signaling: Molecular Mechanisms in Health and Disease. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2011;15(4):1043–83. DOI: 10.1089/ars.2010.3619
25. Megha, London E. Ceramide Selectively Displaces Cholesterol from Ordered Lipid Domains (Rafts): implications for lipid raft structure and function. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279(11):9997–10004. DOI: 10.1074/jbc.M309992200
26. Slotte JP, Bierman EL. Depletion of plasma-membrane sphingomyelin rapidly alters the distribution of cholesterol between plasma membranes and intracellular cholesterol pools in cultured fibroblasts. *Biochemical Journal*. 1988;250(3):653–8. DOI: 10.1042/bj2500653
27. Marmillot P, Patel S, Lakshman MR. Reverse cholesterol transport is regulated by varying fatty acyl chain saturation and sphingomyelin content in reconstituted high-density lipoproteins. *Metabolism*. 2007;56(2):251–9. DOI: 10.1016/j.metabol.2006.09.021
28. Subbiah PV, Gesquiere LR, Wang K. Regulation of the selective uptake of cholesteryl esters from high density lipoproteins by sphingomyelin. *Journal of Lipid Research*. 2005;46(12):2699–705. DOI: 10.1194/jlr.M500263-JLR200
29. Hannun YA. Functions of Ceramide in Coordinating Cellular Responses to Stress. *Science*. 1996;274(5294):1855–9. DOI: 10.1126/science.274.5294.1855
30. Bismuth J, Lin P, Yao Q, Chen C. Ceramide: A common pathway for atherosclerosis? *Atherosclerosis*. 2008;196(2):497–504. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.09.018
31. Kalliolias GD, Ivashkiv LB. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nature Reviews Rheumatology*. 2016;12(1):49–62. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.169
32. Bayley J-P, Ottenhoff THM, Verweij CL. Is there a future for TNF promoter polymorphisms? *Genes & Immunity*. 2004;5(5):315–29. DOI: 10.1038/sj.gene.6364055
33. Gerasimova O.N., Sigalovich E.Yu., Dankovtseva E.N., Nakonechnikov S.N., Nikitin A.G., Ivanova Z.V. et al. Carriage of A Allele of Polymorphic Marker G(-238)A of TNF-alfa Gene Is Associated With Unfavorable Prognosis in Patients With Chronic Systolic Heart Failure. *Kardiologiya*. 2015;55(9):25–30. [Russian: Герасимова О.Н., Сигалович Е.Ю., Данковцева Е.Н., Наконечников С.Н., Никитин А.Г., Иванова З.В. и др. Связь носительства аллеля А полиморфного маркера G(-238) А гена

- TNF-а с неблагоприятным прогнозом у больных с хронической систолической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2015;55(9):25-30]
34. Majumdar I, Mastrandrea LD. Serum sphingolipids and inflammatory mediators in adolescents at risk for metabolic syndrome. *Endocrine*. 2012;41(3):442-9. DOI: 10.1007/s12020-011-9589-4
 35. Fu P, Ebenezer DL, Ha AW, Suryadevara V, Harijith A, Natarajan V. Nuclear lipid mediators: Role of nuclear sphingolipids and sphingosine-1-phosphate signaling in epigenetic regulation of inflammation and gene expression. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2018;119(8):6337-53. DOI: 10.1002/jcb.26707
 36. Wang Y, Park N-Y, Jang Y, Ma A, Jiang Q. Vitamin E γ -Tocotrienol Inhibits Cytokine-Stimulated NF- κ B Activation by Induction of Anti-Inflammatory A20 via Stress Adaptive Response Due to Modulation of Sphingolipids. *The Journal of Immunology*. 2015;195(1):126-33. DOI: 10.4049/jimmunol.1403149
 37. Chiricozzi E, Loberto N, Schiumarini D, Samarani M, Mancini G, Tamanini A et al. Sphingolipids role in the regulation of inflammatory response: From leukocyte biology to bacterial infection. *Journal of Leukocyte Biology*. 2018;103(3):445-56. DOI: 10.1002/JLB.3MR0717-269R
 38. Espaillat MP, Kew RR, Obeid LM. Sphingolipids in neutrophil function and inflammatory responses: Mechanisms and implications for intestinal immunity and inflammation in ulcerative colitis. *Advances in Biological Regulation*. 2017;63:140-55. DOI: 10.1016/j.jbior.2016.11.001
 39. Kulkarni H, Meikle PJ, Mamtani M, Weir JM, Barlow CK, Jowett JB et al. Plasma Lipidomic Profile Signature of Hypertension in Mexican American Families: Specific Role of Diacylglycerols. *Hypertension*. 2013;62(3):621-6. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01396
 40. Spijkers LJA, van den Akker RFP, Janssen BJA, Debets JJ, De Mey JGR, Stroes ESG et al. Hypertension Is Associated with Marked Alterations in Sphingolipid Biology: A Potential Role for Ceramide. *PLoS ONE*. 2011;6(7):e21817. DOI: 10.1371/journal.pone.0021817
 41. Spijkers LJA, Janssen BJA, Nelissen J, Meens MJPM, Wijesinghe D, Chalfant CE et al. Antihypertensive Treatment Differentially Affects Vascular Sphingolipid Biology in Spontaneously Hypertensive Rats. *PLoS ONE*. 2011;6(12):e29222. DOI: 10.1371/journal.pone.0029222
 42. Fenger M, Linneberg A, Jørgensen T, Madsbad S, Søbye K, Eugen-Olsen J et al. Genetics of the ceramide/sphingosine-1-phosphate rheostat in blood pressure regulation and hypertension. *BMC Genetics*. 2011;12(1):44. DOI: 10.1186/1471-2156-12-44
 43. Borodicz S, Czarzasta K, Kuch M, Cudnoch-Jedrzejewska A. Sphingolipids in cardiovascular diseases and metabolic disorders. *Lipids in Health and Disease*. 2015;14(1):55. DOI: 10.1186/s12944-015-0053-y
 44. Igarashi J, Michel T. Sphingosine-1-phosphate and modulation of vascular tone. *Cardiovascular Research*. 2009;82(2):212-20. DOI: 10.1093/cvr/cvp064
 45. Tong X, Peng H, Liu D, Ji L, Niu C, Ren J et al. High-density lipoprotein of patients with Type 2 Diabetes Mellitus upregulates cyclooxygenase-2 expression and prostacyclin I-2 release in endothelial cells: relationship with HDL-associated sphingosine-1-phosphate. *Cardiovascular Diabetology*. 2013;12(1):27. DOI: 10.1186/1475-2840-12-27
 46. Zhou J-W, Tsui SKW, Ng MCY, Geng H, Li S-K, So W-Y et al. Apolipoprotein M Gene (APOM) Polymorphism Modifies Metabolic and Disease Traits in Type 2 Diabetes. *PLoS ONE*. 2011;6(2):e17324. DOI: 10.1371/journal.pone.0017324
 47. Bhat OM, Yuan X, Li G, Lee R, Li P-L. Sphingolipids and Redox Signaling in Renal Regulation and Chronic Kidney Diseases. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2018;28(10):1008-26. DOI: 10.1089/ars.2017.7129
 48. Bellis C, Kulkarni H, Mamtani M, Kent JW, Wong G, Weir JM et al. Human Plasma Lipidome Is Pleiotropically Associated With Cardiovascular Risk Factors and Death. *Circulation*: Cardiovascular Genetics. 2014;7(6):854-63. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.114.000600
 49. Draisma HH, Reijmers TH, Meulman JJ, van der Greef J, Hankemeier T, Boomsma DI. Hierarchical clustering analysis of blood plasma lipidomics profiles from mono- and dizygotic twin families. *European Journal of Human Genetics*. 2013;21(1):95-101. DOI: 10.1038/ejhg.2012.110
 50. Mazière JC, Mazière C, Mora L, Polonovski J. Impairment of exogenous sphingomyelin degradation in cultured fibroblasts from familial hypercholesterolemia. *FEBS letters*. 1984;173(1):159-63. PMID: 6745424
 51. Bellanger N, Orsoni A, Julia Z, Fournier N, Frisdal E, Duchene E et al. Atheroprotective Reverse Cholesterol Transport Pathway Is Defective in Familial Hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2011;31(7):1675-81. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.227181
 52. Versmissen J, Vongpromek R, Yahya R, van der Net JB, van Vark-van der Zee L, Blommesteijn-Touw J et al. Familial hypercholesterolaemia: cholesterol efflux and coronary disease. *European Journal of Clinical Investigation*. 2016;46(7):643-50. DOI: 10.1111/eci.12643
 53. Pan W, Yu J, Shi R, Yan L, Yang T, Li Y et al. Elevation of ceramide and activation of secretory acid sphingomyelinase in patients with acute coronary syndromes. *Coronary Artery Disease*. 2014;25(3):1. DOI: 10.1097/MCA.000000000000079
 54. Baranowski M, Górski J. Heart sphingolipids in health and disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2011;721:41-56. DOI: 10.1007/978-1-4614-0650-1_3
 55. Bojic L, McLaren D, Shah V, Previs S, Johns D, Castro-Perez J. Lipidome of Atherosclerotic Plaques from Hypercholesterolemic Rabbits. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014;15(12):23283-93. DOI: 10.3390/ijms151223283
 56. Czarny M, Schnitzer JE. Neutral sphingomyelinase inhibitor scyphostatin prevents and ceramide mimics mechanotransduction in vascular endothelium. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2004;287(3):H1344-52. DOI: 10.1152/ajpheart.00222.2004
 57. Park T-S, Goldberg IJ. Sphingolipids, Lipotoxic Cardiomyopathy, and Cardiac Failure. *Heart Failure Clinics*. 2012;8(4):633-41. DOI: 10.1016/j.hfc.2012.06.003
 58. Zhang DX, Fryer RM, Hsu AK, Zou AP, Gross GJ, Campbell WB et al. Production and metabolism of ceramide in normal and ischemic-reperfused myocardium of rats. *Basic Research in Cardiology*. 2001;96(3):267-74. PMID: 11403420
 59. Baranowski M, Zabielski P, Blachnio A, Gorski J. Effect of exercise duration on ceramide metabolism in the rat heart. *Acta Physiologica*. 2008;192(4):519-29. DOI: 10.1111/j.1748-1716.2007.01755.x
 60. Knapp M, Żendzian-Piotrowska M, Blachnio-Zabielska A, Zabielski P, Kurek K, Górski J. Myocardial infarction differentially alters sphingolipid levels in plasma, erythrocytes and platelets of the rat. *Basic Research in Cardiology*. 2012;107(6):294. DOI: 10.1007/s00395-012-0294-0
 61. Knapp M, Lisowska A, Zabielski P, Musiał W, Baranowski M. Sustained decrease in plasma sphingosine-1-phosphate concentration and its accumulation in blood cells in acute myocardial infarction. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*. 2013;106:53-61. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2013.10.001
 62. Egom EE, Mamas MA, Chacko S, Stringer SE, Charlton-Menys V, El-Omar M et al. Serum sphingolipids level as a novel potential marker for early detection of human myocardial ischaemic injury. *Frontiers in Physiology*. 2013;4:130. DOI: 10.3389/fphys.2013.00130
 63. Song Y, Hou M, Li Z, Luo C, Ou J-S, Yu H et al. TLR4/NF- κ B/Ceramide signaling contributes to Ox-LDL-induced calcification of human vascular smooth muscle cells. *European Journal of Pharmacology*. 2017;794:45-51. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.11.029
 64. Singh RK, Haka AS, Brumfield A, Grosheva I, Bhardwaj P, Chin HF et al. Ceramide activation of RhoA/Rho kinase impairs actin

- polymerization during aggregated LDL catabolism. *Journal of Lipid Research*. 2017;58(10):1977–87. DOI: 10.1194/jlr.M076398
65. Kurano M, Yatomi Y. Sphingosine 1-Phosphate and Atherosclerosis. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2018;25(1):16–26. DOI: 10.5551/jat.RV17010
 66. Sattler K, Levkau B. Sphingosine-1-phosphate as a mediator of high-density lipoprotein effects in cardiovascular protection. *Cardiovascular Research*. 2008;82(2):201–11. DOI: 10.1093/cvr/cvp070
 67. Christoffersen C, Obinata H, Kumaraswamy SB, Galvani S, Ahnstrom J, Sevvana M et al. Endothelium-protective sphingosine-1-phosphate provided by HDL-associated apolipoprotein M. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(23):9613–8. DOI: 10.1073/pnas.1103187108
 68. Perségol L, Darabi M, Dauteuille C, Lhomme M, Chantepie S, Rye K-A et al. Small dense HDLs display potent vasorelaxing activity, reflecting their elevated content of sphingosine-1-phosphate. *Journal of Lipid Research*. 2018;59(1):25–34. DOI: 10.1194/jlr.M076927
 69. Pappu R, Schwab SR, Cornelissen I, Pereira JP, Regard JB, Xu Y et al. Promotion of Lymphocyte Egress into Blood and Lymph by Distinct Sources of Sphingosine-1-Phosphate. *Science*. 2007;316(5822):295–8. DOI: 10.1126/science.1139221
 70. Knapp M, Baranowski M, Czarnowski D, Lisowska A, Zabielski P, Górski J et al. Plasma sphingosine-1-phosphate concentration is reduced in patients with myocardial infarction. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2009;15(9):CR490-493. PMID: 19721401
 71. Hillis GS, Flapan AD. Cell adhesion molecules in cardiovascular disease: a clinical perspective. *Heart*. 1998;79(5):429–31. DOI: 10.1136/hrt.79.5.429
 72. Peters S, Alewijnse A. Sphingosine-1-phosphate signaling in the cardiovascular system. *Current Opinion in Pharmacology*. 2007;7(2):186–92. DOI: 10.1016/j.coph.2006.09.008
 73. Ryo Terao, Megumi Honjo, Makoto Aihara. Apolipoprotein M Inhibits Angiogenic and Inflammatory Response by Sphingosine 1-Phosphate on Retinal Pigment Epithelium Cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;19(1):112. DOI: 10.3390/ijms19010112
 74. Sattler K, Lehmann I, Gräler M, Bröcker-Preuss M, Erbel R, Heusch G et al. HDL-Bound Sphingosine 1-Phosphate (S1P) Predicts the Severity of Coronary Artery Atherosclerosis. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2014;34(1):172–84. DOI: 10.1159/000362993
 75. Orsoni A, Théron P, Tan R, Giral P, Robillard P, Kontush A et al. Statin action enriches HDL3 in polyunsaturated phospholipids and plasmalogens and reduces LDL-derived phospholipid hydroperoxides in atherogenic mixed dyslipidemia. *Journal of Lipid Research*. 2016;57(11):2073–87. DOI: 10.1194/jlr.P068585
 76. Meikle PJ, Wong G, Tan R, Giral P, Robillard P, Orsoni A et al. Statin action favors normalization of the plasma lipidome in the atherogenic mixed dyslipidemia of MetS: potential relevance to statin-associated dysglycemia. *Journal of Lipid Research*. 2015;56(12):2381–92. DOI: 10.1194/jlr.P061143

Поступила 28.07.18 (Received 28.07.18)

Обрезан А. Г.^{1,2}, Баранов Д. З.¹

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

² ООО «Международный медицинский центр «СОГАЗ», Санкт-Петербург, Россия

ДЕФОРМАЦИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, спекл-трекинг эхокардиография, стрейн, стрейн рейт, твист.

Ссылка для цитирования: Обрезан А. Г., Баранов Д. З. Деформация миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2019;59(8):88–96.

РЕЗЮМЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является причиной госпитализации каждого пятого кардиологического пациента. Все больше пациентов с симптомами ХСН имеют сохраненную или промежуточную фракцию выброса левого желудочка, т. е. растет удельный вес диастолической ХСН. Технологии исследования деформации миокарда в серошкальном режиме предоставляют возможность раннего выявления дисфункции миокарда, когда отсутствуют клинически значимые симптомы и неинформативна стандартная эхокардиография. Целью данной работы являются обзор параметров деформации миокарда у пациентов с ХСН, а также их клиническая применимость.

Obrezan A. G.^{1,2}, Baranov D. Z.¹

¹ St.-Petersburg State University, St.-Petersburg, Russia

² International Medical Center “SOGAZ”, St.-Petersburg, Russia

MYOCARDIAL STRAIN PROPERTIES IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Keywords: chronic heart failure; speckle tracking echocardiography; myocardial strain; strain rate; twist.

For citation: Obrezan A. G., Baranov D. Z. Myocardial Strain Properties in Patients with Chronic Heart Failure. Kardiologiia. 2019;59(8):88–96.

SUMMARY

Chronic heart failure is the cause of hospitalization of every fifth cardiological patient. Number of patients with heart failure symptoms that have preserved or intermediate left ventricle ejection fraction increases, i.e. grows portion of diastolic heart failure grows. Gray scale myocardial strain techniques provide an opportunity to detect myocardial dysfunction on early stages when absence of clinically significant symptoms are absent and conventional echocardiography is not informative. The goal of this study is to review parameters of myocardial strain and its clinical applicability in patients with chronic heart failure.

Information about the corresponding author: Obrezan Andrey G. – MD, PhD, SciD, professor. E-mail: obrezan1@yandex.ru

Общая характеристика спекл-трекинг эхокардиографии

Изучение деформации миокарда ведется с 70-х годов XX века. Основоположниками этого направления являются I. Mirsky и W.W. Parmley [1]. С целью оценки деформации миокарда G.R. Sutherland и соавт. предложили методику цветового двухмерного доплеровского картирования. Позднее ему на смену пришла уникальная методика двухмерного ультразвукового отслеживания пятен серой шкалы (спекл-трекинг) [2, 3].

Современная морфофункциональная характеристика сердца была предложена испанскими учеными T.G. Francisco и соавт., которые рассматривали его как спирально скрученный орган, миокард которого состоит из трех слоев [4].

Глубокий слой представлен продольно расположенными мышечными волокнами; средний слой миокарда состоит из циркулярно расположенных волокон; снаружи от него располагается слой кардиомиоцитов (КМЦ), имеющих косое направление [2, 5]. Спиралевидное строение сердца обуславливает его разнонаправленное вращение во время систолы и диастолы [6]. Согласованное сокращение всех мышечных слоев приводит к уменьшению полости желудочков и изгнанию крови в систолу в аорту и легочный ствол [4].

Доплеровское определение деформационных свойств миокарда имело ряд недостатков, препятствующих широкому применению данного метода в диагностических целях. К ним относятся значительное влияние профессиональных навыков исследователя на точность получа-

емых результатов, искажение деформации, полученной при оценке скорости, а также требование к сонаправленному расположению ультразвукового луча и изучаемого вектора деформации миокарда.

Основной принцип работы двухмерной В-модальной спекл-трекинг эхокардиографии (ЭхоКГ) заключается в фиксации уникальной картины пятен в миокарде, которая является относительно стабильной на протяжении сердечного цикла [4, 7]. Движение этой картины в процессе сокращения миокарда позволяет регистрировать показатели деформации сердечной мышцы [8]. Одним из самых главных преимуществ описываемого метода служит возможность разграничить собственно сокращение миокардиального волокна от его пассивного подтягивания соседними участками. Оптимальным частотным диапазоном для данного метода является 50–110/с.

Применительно к КМЦ, которые в рамках двухмерного спекл-трекинг ультразвукового исследования (УЗИ) представляются в форме продолговатого цилиндра, стрейн определяется как изменение одной из сторон объекта во время сокращения (систолическая деформация) или расслабления (диастолическая деформация). При обсуждении трехмерных объектов, к которым собственно можно отнести и волокно миокарда, мы имеем дело не только с тремя линейными стрейнами, но и с шестью деформациями органа [4].

Стрейн является безразмерной величиной, отражающей изменение длины относительно первоначального состояния [9, 10]. Продольный стрейн отражает изменение длины участка миокарда по длинной оси. Определяемый по короткой оси циркулярный стрейн демонстрирует сокращение циркулярно расположенных волокон миокарда. Поперечный (радиальный) стрейн описывает процессы утолщения/истончения миокардиальных волокон в различные фазы цикла, что происходит благодаря принципу несжимаемости сердечной мышцы.

Стрейн рейт – это величина, отражающая скорость деформации определенного участка миокарда за промежуток времени [6]. Данная величина выражается в секундах⁻¹. Относительно направления сокращения мышечных волокон выделяют продольный, циркулярный и поперечный (радиальный) стрейн рейт. В зависимости от фазы сердечного цикла стрейн рейт бывает систолическим и диастолическим [7].

При описании ротационных движений миокарда следует отметить, что апикальные отделы сердца вращаются против часовой стрелки, если смотреть на сердце со стороны верхушки. По направлению к основанию вращение против часовой стрелки постепенно убывает, и базальные отделы сердца вращаются по часовой стрелке [2]. В начале систолы желудочков верхушка

вращается по часовой стрелке. В течение фазы изгнания апикальные отделы меняют направление вращения: оно происходит против часовой стрелки.

Вращение измеряется в градусах поворота относительно длинной оси левого желудочка (ЛЖ). Положительные значения вращения соответствуют движению против часовой стрелки, тогда как отрицательные – по часовой стрелке.

Твист (скручивание) – это параметр деформации миокарда, который является алгебраической разностью между вращением верхушки и базальных отделов ЛЖ. Твист измеряется в градусах скручивания [11]. Вследствие морфологических различий была предложена дополнительная величина вращательной деформации ЛЖ – индекс твиста. Последний представляет собой отношение твиста данной камеры сердца к его длинной оси и измеряется в градусах, отнесенных к сантиметрам [2]. Гемодинамическое значение твиста очень велико. Он создает до 60–70% фракции выброса (ФВ) ЛЖ [12].

В диастолу верхушка сердца и его основание вращаются в направлениях, противоположных таковым в систолу. Диастолическое раскручивание имеет большое значение: оно обеспечивает поступление крови из левого предсердия (ЛП) в полость желудочка [2].

Оценка деформации миокарда возможна также с помощью трехмерного спекл-трекинг УЗИ. Трехмерная спекл-трекинг ЭхоКГ является сравнительно более новой и менее изученной технологией, чем ее двухмерный предшественник. Благодаря трехмерной ЭхоКГ возможно отслеживание одномоментно всех трех линейных параметров деформации и их скоростей, а также ротационных величин ЛЖ [11, 13, 14]. Она предлагает оценку качественно нового параметра – площади стрейна. Он рассчитывается как разность между площадью сегмента в конце систолы и в конце диастолы, отнесенная к площади в диастолу, и характеризуется отрицательными значениями. Данная величина включает в себя два двухмерных параметра: продольный и циркулярный стрейны. По данным разных исследований, нормальные значения площади стрейна составляют от –29 до –42% [15]. Для площади стрейна также рассчитывается производная скорость деформации.

Очевидно, что трехмерная спекл-трекинг ЭхоКГ имеет ряд преимуществ. Так, появляется возможность анализа всех параметров за одно исследование, что позволяет исключить различия, вызванные изменениями движения сердца в разные отрезки времени. При данном исследовании исключается эффект движения пятна вне плоскости, что предоставляет нам более точные результаты [15]. Стрейн площади позволяет правильно оценивать подвижность участков миокарда, при этом точность не уступает таковой при стандартной ЭхоКГ. Кроме того, стрейн площади хорошо определяет диссинхронию миокарда [16].

Вместе с тем трехмерная визуализация предъявляет более высокие требования к качеству изображения, увеличивает время исследования. Ряд пациентов не могут быть подвергнуты этому исследованию в силу наличия нерегулярного ритма, невозможности осуществить задержку дыхания. К ограничениям данного метода также относятся трудность в оценке базальных сегментов, невозможность ручной корректировки зоны интереса [15, 17].

Стрейны, полученные с помощью двух- и трехмерного разрешения, обладают одинаковой динамикой при различных состояниях, однако могут различаться количественно. Продольный стрейн, полученный при двухмерной спекл-трекинг ЭхоКГ, выше аналогичного показателя при трехмерном исследовании и лучше соотносится со стрейном площади и ФВ ЛЖ [16, 17].

Переходя к применению показателей деформации в клинической практике, важно помнить, что не всегда их отклонения обусловлены патологическим процессом. Трехмерные спекл-трекинг исследования демонстрируют снижение стрейнов с возрастом [15, 18]. Кроме того, деформационные характеристики имеют гендерные различия [15, 19]. Более того, показатели деформации различаются в зависимости от слоя миокарда. Продольный и циркулярный стрейны имеют градиент уменьшения по направлению от эндокарда к эпикарду [19].

Гипертрофия ЛЖ является распространенным изменением нормальной структуры миокарда, сопровождающим различные состояния [10]. Увеличение мышечной массы сердца вызывает перестройку взаиморасположения мышечных волокон и кровеносных сосудов, в результате которой может нарушаться кровоснабжение отдельных сегментов миокарда [13], нарушает расслабление и сокращение миокарда. Гипертрофия и нарушения внутримиекардиального кровотока составляют основу деформационных отклонений.

Применение спекл-трекинг ЭхоКГ для оценки гипертрофии и ремоделирования миокарда – начальных проявлений диастолической и систолической дисфункции ЛЖ

Поскольку практически любая патология сердца может приводить к развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН), целесообразно рассмотреть изменение деформационных свойств миокарда не только при выраженной систолической дисфункции, но и в дебюте заболевания, когда можно проследить постепенное развитие разнообразных деформационных изменений, характерных для конкретных заболеваний, в достаточно однотипную картину серозкальных изменений, присущую тяжелой ХСН.

Нарушение диастолического расслабления миокарда служит первым маркером ХСН и встречается при многих состояниях. Артериальная гипертензия (АГ) как широко

распространенная патология вносит существенный вклад в развитие гипертрофии миокарда, что создает предпосылки для дальнейшего развития ХСН. Даже у молодых лиц с высокими нормальными значениями артериального давления (АД) было зарегистрировано снижение глобальной продольной деформации ЛЖ [20, 21]. Это снижение было тем более выраженным, чем выше были определяемые значения систолического АД и продолжительность повышения АД до высоких нормальных значений. Примечательно, что снижение продольного стрейна у пациентов с АГ зависит от степени гипертрофии и ремоделирования ЛЖ. При нормальной структуре ЛЖ показатели деформации практически не отличаются от параметров здорового миокарда, в то время как при эксцентрической гипертрофии они снижаются наиболее значимо [10].

Ключевой вклад в патогенез гипертрофии вносит перегрузка любой камеры сердца объемом и/или давлением. Следствием этого служат дефицит коронарного кровоснабжения и наступающая вслед за этим ишемия участков миокарда. Поскольку продольно расположенные миокардиальные волокна ЛЖ наиболее чувствительны к снижению коронарного кровотока, так как расположены субэндокардиально, именно в этом слое миокарда раньше всего развиваются ишемия и фиброзное замещение нормальной структуры [13].

С помощью двухмерного спекл-трекинг при УЗИ сердца становится возможным определение продольных стрейна и стрейн рейта, снижение которых отражает патологические процессы в субэндокардиальных слоях [20]. Снижение продольных деформационных свойств происходит не только в гипертрофированных, но и в соседних с ними нормальных сегментах. Снижение продольной функции миокарда длительное время компенсируется увеличением циркулярных и радиальных деформационных изменений, что позволяет поддерживать ФВ ЛЖ на нормальном или даже увеличенном уровне [13].

Изменения механики движения патологически увеличенного ЛЖ касаются не только вышеописанных стрейнов и стрейн рейтов. Они затрагивают процессы ротации таким образом, что происходит нарастание вращения основания сердца в систолу, вследствие чего возрастает скручивание ЛЖ. Компенсация насосной функции сердца с поддержанием нормальной или увеличенной ФВ ЛЖ сопровождается проявлением диастолической дисфункции (ДД) [22, 23], ультразвуковым маркером которой является замедление диастолического раскручивания. В ее дебюте ротационные характеристики (твист, скручивание и раскручивание) имеют тенденцию к незначительному увеличению. Однако в дальнейшем наступает закономерное снижение данных показателей до нормальных или субнормальных величин [9].

Изменения серой шкалы, определяемые у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП), во многом являются идентичными таковым у пациентов с вторичной гипертрофией ЛЖ [14]. Оба процесса протекают с прогрессирующим снижением продольного систолического стрейна, проявлениями ДД (замедление диастолического раскручивания). Несмотря на сходство морфологии, функциональных изменений и сдвигов параметров спекл-трекинг ЭхоКГ, существуют и определенные различия между двумя сравниваемыми патологиями [11]. ГКМП чаще сопровождается смещением переходной зоны направления ротации в сторону верхушки за счет вращения средних отделов миокарда по часовой стрелке. Существуют и количественные различия между гипертрофическими процессами: снижение систолического продольного стрейна менее -10% свидетельствует в пользу кардиомиопатии [13]. Для дифференциальной диагностики ГКМП и гипертрофии ЛЖ предложено значение продольного стрейна ЛП $-10,82\%$, величина ниже будет указывать на кардиомиопатию [24]. В ряде случаев при ГКМП наблюдается неравномерное распределение миокарда. В случае его преимущественного развития в апикальных отделах локально может регистрироваться парадоксальное систолическое удлинение, сопровождаемое положительным продольным сегментарным стрейном, чего обычно не бывает у пациентов с вторичной гипертрофией ЛЖ [9].

В силу того что ДД является причиной ХСН у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ, но ее определение в клинической практике представляет сложности, исследование сердца с помощью технологии серошкального отслеживания пятен может быть ключевым для раннего выявления пациентов с доклиническим расстройством функции сердца, когда показатели обычной ЭхоКГ могут быть в пределах референтных значений [9, 22].

Деформационные свойства миокарда при его ишемии

Атеросклеротическое поражение коронарного бассейна, лежащее в основе развития и прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС), неизбежно приводит к развитию ХСН. Именно поэтому важна методика, позволяющая оценить степень ишемического поражения различных отделов миокарда на начальном этапе, когда отсутствуют выраженные изменения гипертрофированного миокарда.

В связи с таким условием анализ электрокардиограммы (ЭКГ) и оценка показателей ЭхоКГ не являются идеальными, поскольку регистрируют уже выраженные изменения миокарда. Выполнение коронарографии с диспансерной целью также невозможно в связи с дороговизной и низкой доступностью этого исследования сре-

ди больших групп населения. Двухмерная спекл-трекинг ЭхоКГ способна зарегистрировать ишемические изменения сердца на ранних этапах [13, 14]. При этом получаемые данные хорошо соотносятся с результатами инвазивных исследований. Например, давление наполнения ЛЖ коррелирует с продольным стрейном [25].

Нормальное значение глобального продольного систолического стрейна составляет приблизительно -20% [9]. У пациентов, страдающих ИБС с поражением ствола левой коронарной артерии или многососудистым поражением, этот показатель снижен. Информативность выявления такого снижения высока, поскольку признаки ишемии на ЭКГ, как и зоны а-/гипокинезии у таких пациентов отсутствуют. Ориентировочные показатели стрейнов и их скоростей, характерные для здоровых лиц, составляют: циркулярный стрейн $-24,5\%$, поперечный стрейн $-33,5\%$; продольная скорость деформации $-1,5 \text{ с}^{-1}$, циркулярная скорость стрейна $-1,6 \text{ с}^{-1}$, радиальный стрейн $-2,1 \text{ с}^{-1}$ [6].

В случае клинической манифестации ишемического поражения снижение продольного стрейна ЛЖ прогрессирует. В силу того что систолический продольный стрейн является ультразвуковым выражением ФВ сегмента ЛЖ, представляется закономерным его снижение у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), коррелирующее с уменьшением ФВ ЛЖ. Дисфункция деформации миокарда в продольном направлении пропорциональна объему поражения миокарда [26]. Наряду со снижением продольного систолического стрейна, характерного для пациентов с ИБС, при мелкоочаговых ИМ возникает также уменьшение показателей радиального стрейна ЛЖ в систолу [9].

Трансмуральное поражение миокарда характеризуется вовлечением в патологический процесс всех слоев сердечной мышцы и сопровождается снижением не только продольного и поперечного стрейнов, но и уменьшением показателей циркулярного стрейна [5], а также нарушением процессов скручивания и раскручивания ЛЖ. В рамках спекл-трекинг методики были предложены дифференциальные критерии между трансмуральным и нетрансмуральным поражением миокарда [11, 26]. Величиной разграничивающей эти состояния является значение систолического продольного стрейна, равное 15% . Значение меньше приведенного указывает на крупноочаговое поражение сердца. Величина менее $-16,5\%$ для сегментарного поперечного стрейна и менее $-11,1\%$ для циркулярного стрейна также, вероятно, будет свидетельствовать в пользу трансмурального ИМ [13].

Определение сегментарных значений деформации миокарда ЛЖ обладает высокой ценностью при топической диагностике ИМ. Пораженные сегменты имеют

меньшие значения стрейна по сравнению со здоровым миокардом [7, 9, 26, 27]. При этом в окружающей зону поражения КМЦ может наблюдаться компенсаторное увеличение показателей деформации.

Ишемия является предиктором нарушения сократимости миокарда. При этом степень вовлечения в процесс различных участков миокарда влияет на их функциональную гармонию. Очевидно, что более ишемизированные волокна будут сокращаться хуже тех, кровоснабжение которых страдает в меньшей степени. Это может приводить к диссинхронии миокарда при сокращении [28]. Определенный вклад в возрастание гетерогенности могут вносить также нарушения проводимости, которые наблюдаются у многих пациентов с ИБС. Некая неоднородность сокращения имеется даже у здоровых лиц, она обусловлена физиологическим запаздыванием деформации миокарда базальных отделов. Мерой неоднородности сократимости миокарда служит постсистолическое утолщение [26].

Постсистолическое утолщение характеризуется отрицательной продольной деформацией участков ЛЖ, возникающей после закрытия створок аортального клапана [26]. Индекс постсистолического утолщения представляет собой отношение продольного постсистолического укорочения к систолическому стрейну. Физиологические значения такого индекса варьируют около 10%, не превышая 20%. Ишемизированные КМЦ характеризуются снижением и запаздыванием по времени сокращения (систолическая дисфункция), а также замедленной релаксацией (ДД) [9]. Окружающие их нормальные участки миокарда сокращаются быстрее и могут способствовать вовлечению в процесс ишемизированных сегментов. Последние, таким образом, начнут деформироваться позже, что может отразиться на возрастании постсистолического утолщения. Замедление релаксации еще больше усилит асинхронность патологических участков и миокарда нормально кровоснабжаемых сегментов. Вместе с тем при обширном поражении сердечной мышцы, когда возможно преобладание некротизированных и рубцово-измененных участков миокарда над нормальными, увеличения постсистолического стрейна может не быть, так как в таких условиях отсутствует возможность влияния здоровых участков миокарда на патологически измененные [13].

Наличие постсистолического утолщения не всегда свидетельствует об ишемической природе поражения миокарда [14, 26]. Появление постсистолического укорочения сегментов характерно для перегрузки выносящего тракта ЛЖ давлением, которое возможно у пациентов с аортальным стенозом или АГ.

Диагностическая ценность продольной дисфункции подчеркивается тем, что степень снижения

стрейна отражает длительность острой сосудистой катастрофы и перекликается с таким лабораторным параметром острого коронарного синдрома (ОКС), как уровень тропонина Т в крови. При проведении реперфузионной терапии у пациентов с ОКС было отмечено транзитное снижение продольного систолического стрейна во время выполнения оперативного вмешательства с последующим восстановлением исходных значений. Определение деформационных свойств миокарда следует учитывать при отборе пациентов на реперфузионную терапию и стратификации риска развития осложнений [13, 26, 29]. Значения продольного стрейна ниже $-10,2\%$ указывают на некротизированный участок миокарда, не способный к дальнейшему восстановлению функции. После восстановления коронарного кровотока целесообразно повторное выполнение спекл-трекинг ЭхоКГ с целью прогнозирования развития и прогрессирования симптомов ХСН. Так, индекс скручивания ЛЖ менее $1,44^\circ/\text{см}$ и продольный стрейн менее -12% являются предиктором позднего ремоделирования миокарда [7]. Напротив, максимальный поперечный стрейн $-17,2\%$ и выше является благоприятным в плане восстановления функции сердца [9]. Параметры деформации миокарда позволяют оценить ишемию КМЦ и могут успешно применяться для диагностики ее начальных проявлений, при ургентных состояниях (ОКС), установить распространенность ишемического и склеротического поражения миокарда, которые сопутствуют ХСН на разных ее стадиях.

Изменения серой шкалы миокарда при прогрессировании ХСН

Декомпенсация ХСН значительно снижает качество жизни пациента и влияет на трудовой прогноз, что диктует необходимость внедрения технологии, позволяющей оценить прогрессирование дисфункции миокарда.

Так, длительное течение заболевания сердца или значительное его поражение могут привести к снижению сократительной функции ЛЖ, т. е. развитию систолической ХСН. Ее прогрессирование, а, следовательно, и снижение толерантности к физическим нагрузкам находит отражение в результатах двухмерного УЗИ. При этом у пациентов с ХСН III–IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) отмечается снижение не только глобального продольного систолического стрейна, но и аналогичных показателей для циркулярного и радиального стрейна [11]. Степень снижения стрейнов и их скоростей, определенных для ЛЖ, ассоциирована с ФК ХСН, объемом и массой данной камеры [30]. ФК также хорошо коррелирует со стрейном ЛП [24].

В исследовании S.-N. Chang и соавт. [18] описаны достоверные количественные различия показателей деформации ЛЖ при двух формах ХСН. Определенные методом трехмерной спекл-трекинг ЭхоКГ показатели для диастолической и систолической ХСН составляют: продольный стрейн (–13,65 и –9%), циркулярный стрейн (–23,47 и –14,52%), твист (8,32 и 4,56°) соответственно.

Развитие отека сердца сопровождается реакцией организма. Возникающее в ответ на задержку жидкости повышение концентрации мозгового натрийуретического пептида коррелирует со снижением всех стрейнов ЛЖ [18]. Применение серошкальной ЭхоКГ представляется объективным методом оценки прогрессирования ХСН, а также критерием дифференциальной диагностики между систолической и диастолической дисфункцией миокарда.

Особенности спекл-трекинг ЭхоКГ при ХСН, вызванной дилатационной кардиомиопатией (ДКМП)

Дилатация полостей миокарда, как правило, сопровождается тяжелой клинической картиной. Для верификации дисфункции миокарда у таких пациентов может использоваться спекл-трекинг ЭхоКГ.

Описывая изменения двухмерной спекл-трекинг ЭхоКГ при ДКМП, следует обратить внимание на тотальное поражение сердца, маркерами которого служит снижение стрейнов и скоростей стрейнов во всех трех направлениях. Снижение показателей линейной деформации хорошо соотносится с ФВ ЛЖ [31]. Выраженность ХСН при ДКМП также проявляется в регистрируемой в ряде случаев инверсии направлений вращения отделов сердца, при которой верхушка вращается в систолу по часовой стрелке с положительными значениями, а базальные отделы с противоположными по знаку величинами против часовой стрелки. ДКМП присуще покачивание верхушки сердца во время систолы, что носит название продольной ротации [9]. Из приведенных данных следует, что серошкальные методы исследования выявляют тяжелые сдвиги параметров деформации с инверсией ряда характеристик у пациентов с ДКМП.

Оценка деформационных свойств у пациентов с диссинхронией миокарда на фоне ХСН

Процессы ремоделирования миокарда, наблюдаемые у пациентов с ХСН, зачастую приводят к нарушению нормальной электрофизиологии сердца, что еще больше способствует снижению его функции. В связи с этим требуется методика, позволяющая оценить диссинхронию миокарда.

Диссинхрония может наблюдаться на разных уровнях проводящей системы сердца. Вовлечение в процесс атриовентрикулярного соединения способствует нару-

шению диастолического наполнения желудочков, снижению преднагрузки, уменьшению ударного объема, возникновению митральной регургитации. Блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) может возникать вследствие неишемического поражения миокарда; в таком случае наблюдается снижение продольной деформации в заднеперегородочных сегментах, чего не бывает при блокаде ишемического генеза [17].

Одним из внедряемых в клиническую практику способов коррекции диссинхронии при ХСН является ресинхронизирующая терапия (РТ). Однако существующие критерии отбора пациентов для данного вмешательства (ФВ ЛЖ менее 35%, сочетающаяся с уширением комплекса QRS более 130 мс) не считаются оптимальными. При этом каждый третий пациент не отвечает на РТ. В связи с этим предлагаются новые методы отбора пациентов, одним из которых может служить спекл-трекинг ЭхоКГ [32]. Может считаться эффективной установка электродов для РТ в участок миокарда, продольный стрейн которого во время физической нагрузки увеличивается на 2% и более. После имплантации электродов возможна оценка эффективности терапии на основе анализа прироста линейных стрейнов, а также показателей скручивания ЛЖ [11, 14].

Поперечная диссинхрония более 130 мс обеспечивает хороший прогноз после проведения РТ: наблюдается улучшение ФВ ЛЖ в течение 8 мес. Наличие радиальной диссинхронии, напротив, коррелирует с желудочковыми нарушениями ритма и может прогнозировать их пароксизм, смерть, трансплантацию сердца, установку искусственного желудочка сердца. У пациентов с ишемической БЛНПГ ответ на РТ хуже, чем при неишемической прироте блокады [17].

Диссинхрония в циркулярном и продольном стрейнах является предиктором быстрого прогрессирования ХСН [12]. У пациентов с ишемической природой ДКМП функция ЛП восстанавливается после РТ лучше, чем у пациентов с неишемической ДКМП, что отражает меньшую вовлеченность данной камеры в патологический процесс [24].

Изменения ротационных характеристик миокарда, описываемые при тяжелой ХСН, могут быть скорригированы проведением РТ. При благоприятном исходе происходит нормализация твиста и индекса твиста. Увеличение индекса твиста сочетается с увеличением кровотока в миокарде, в то время как увеличенный твист приводит к снижению потребления кислорода миокардом из-за его энергетически более стабильного состояния [12]. Очевидно, что оценка параметров деформации миокарда при ХСН помогает выявить различия электрофизиологии разных участков сердца и определить вероятность прогрессирования ХСН у таких пациентов.

Особенность спекл-трекинг ЭхоКГ при сочетании ХСН и мерцательной аритмии

Увеличение ЛП отражает степень декомпенсации левых отделов сердца и является прогностически неблагоприятным маркером развития летальных исходов и прогрессирования патологии миокарда. Одним из таких осложнений является мерцательная аритмия (МА), возникновение которой дополнительно ухудшает сократительную функцию сердца и способствует декомпенсации ХСН, что обуславливает необходимость динамического наблюдения за такими пациентами.

Поскольку снижение продольных стрейна и стрейн рейта ЛП прогрессирует по мере фиброзных изменений, таким пациентам показано выполнение двухмерной спекл-трекинг ЭхоКГ. Например, стрейн ЛП менее 21% указывает на высокую вероятность развития фибрилляции предсердий (ФП) в течение последующих 12 мес [24].

Отражая высокую степень фиброза ЛП, низкие показатели продольного стрейн рейта и высокая диссинхрония стрейна являются предикторами рецидива пароксизмов предсердных нарушений ритма после кардиоверсии и катетерной абляции [9]. Восстановление синусового ритма с помощью кардиоверсии при предшествующей ФП длительностью более 6 нед сопровождается снижением параметров деформации ЛП, что называется станнингом предсердий и наблюдается на протяжении нескольких недель [13]. Станнинг ассоциирован с высоким риском развития эмболических осложнений [24]. Таким образом, спекл-трекинг ЭхоКГ может быть использована в качестве высокоинформативной методики, позволяющей оценить вероятность развития пароксизма МА, его рецидив, а также эффективность антиаритмической терапии.

Возможности спекл-трекинг методов при терминальной стадии ХСН и трансплантации сердца

Тяжелое течение ХСН в ряде случаев приводит к необходимости трансплантации сердца, оценка трансплантата возможна с помощью спекл-трекинг ЭхоКГ.

Инвазивное вмешательство и иммуносупрессивная терапия предписывают тщательный контроль за функцией трансплантата [33]. Существующие параметры оценки риска отторжения основываются на результатах эндомиокардиальной биопсии, что увеличивает риск развития осложнений у пациентов данной группы [34]. Реакции отторжения пересаженного сердца по клеточному или гуморальному типу сопровождаются дисфункцией миокарда, которую можно оценить с помощью спекл-трекинг ЭхоКГ. Как и при большинстве других патологических процессов, вовлекающих миокард, при возникновении начальных реакций отторжения трансплантата первым реагирует продольный систолический стрейн ЛЖ, снижение которого указывает на возникновение тканевого конфликта. Исследование параметров деформации ЛЖ позволяет оценить эффективность иммуносупрессивной терапии и снизить количество заборов биоптата у пациентов после трансплантации сердца [9, 34].

Строит упомянуть, что деформационные характеристики миокарда могут использоваться не только у пациентов с ХСН, но и при острых ситуациях.

Возможности серошкальных методов при острой сердечной недостаточности

Острая гипертензия в малом круге, сопровождающая тромбоэмболию легочной артерии, вызывает значительное снижение глобального и сегментарного систолического стрейнов правого желудочка и стрейн рейтов базальных и средних сегментов его стенки, которые корригируются при успешном лечении [9]. Пациенты с острой левожелудочковой недостаточностью имеют сниженные показатели глобального продольного стрейна, что соотносится с худшим 30-дневным прогнозом смерти или повторной госпитализации [35]. Как видно из приведенных выше данных, спекл-трекинг ЭхоКГ может успешно применяться в качестве диагностического инструмента при остро возникшей сердечной недостаточности.

Прогностическая функция спекл-трекинг ЭхоКГ у пациентов с ХСН

Данные спекл-трекинг ЭхоКГ обладают высокой ценностью в отношении прогноза заболевания [36].

Стрейн наполнения ЛП позволяет сделать более точный прогноз в отношении прогрессирования кардиологической патологии, чем глобальный продольный стрейн ЛЖ или стрейн свободной стенки правого желудочка [24]. Трехмерное спекл-трекинг УЗИ [18] выявило следующие пограничные величины ЛЖ для оценки прогноза заболевания: продольный стрейн (–13,31%), радиальный (18,58%) и циркулярный (–19,45%) стрейны. Дополнительно было отмечено, что каждый из приведенных стрейнов снижался при уменьшении скорости клубочковой фильтрации, что может свидетельствовать о поражении почек при тяжелом течении ХСН. В другом исследовании ухудшение любого стрейна ЛЖ сопровождалось двукратным возрастанием числа неблагоприятных исходов [30]. Спекл-трекинг методы исследования миокарда позволяют оценить вероятность декомпенсации ХСН и летальных исходов.

Заключение

Рост числа пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью, требует доступной технологии оценки функции миокарда на этапе, когда

отсутствуют явные симптомы сердечной недостаточности. Ультразвуковые технологии, основанные на методе спекл-трекинг эхокардиографии, позволяют выявлять прогностически значимые изменения функции сердца на самых ранних этапах, когда методы стандартной эхокардиографии неинформативны. Благодаря полученным данным становится возможной количественная оценка как систолической, так и диастолической функции различных камер сердца. На начальных ста-

диях хронической сердечной недостаточности изменения деформации специфичны и зависят от основного заболевания. Декомпенсация хронической сердечной недостаточности сопровождается тотальным снижением всех параметров спекл-трекинг эхокардиографии с инверсией ряда характеристик миокарда.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mirsky I, Parmley WW. Assessment of passive elastic stiffness for isolated heart muscle and the intact heart. *Circulation Research*. 1973;33(2):233–43. PMID: 4269516
2. Alekhin M.N. Ultrasound methods of evaluation of myocardial deformation and their clinical significance. Two-dimensional tracking of gray scale spots of the ultrasound image of the myocardium in the evaluation of its deformation and twisting (lecture 2). *Ultrasonic and functional diagnostics*. 2011;3:107–20. [Russian: Алехин М.Н. Ультразвуковые методики оценки деформации миокарда и их клиническое значение. Двухмерное отслеживание пятен серой шкалы ультразвукового изображения миокарда в оценке его деформации и скручивания (лекция 2). Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2011;3:107–20]
3. Alekhin M.N. Ultrasound methods of evaluation of myocardial deformation and their clinical significance. Doppler imaging of tissues in the evaluation of myocardial deformation (lecture 1). *Ultrasonic and functional diagnostics*. 2011;1:105–17. [Russian: Алехин М.Н. Ультразвуковые методики оценки деформации миокарда и их клиническое значение. Допплеровская визуализация тканей в оценке деформации миокарда (лекция 1). Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2011;1:105–17]
4. Sohbnazarova V.Kh., Saidova M.A., Tereshchenko S.N. Application of new echocardiographic technologies of non-Doppler myocardium imaging in 2d and 3d modes in patients with CHF with preserved and reduced left ventricular ejection fraction. *Eurasian Cardiology Journal*. 2017;2:42–7. [Russian: Сохбнзарова В.Х., Саидова М.А., Терещенко С.Н. Применение новых эхокардиографических технологий недоплеровского изображения миокарда в двумерном и трехмерном режимах у больных ХСН с сохранной и сниженной фракцией выброса левого желудочка. Евразийский кардиологический журнал. 2017;2:42–7]
5. Galimskaya V.A., Donchenko I.A., Romanovskaya E.M., Oleynikov V.E. The Features of Myocardial Deformation of Left Ventricle in Patients With Ischemic Heart Disease Defined by the Two Dimensional Strain Method. *Kardiologiya*. 2014;54(9):11–6. [Russian: Галимская В.А., Донченко И.А., Романовская Е.М., Олейников В.Э. Особенности деформации миокарда левого желудочка у пациентов с ишемической болезнью сердца, определяемые технологией двухмерного стрейна. Кардиология. 2014;54(9):11–6]
6. Oleynikov V.E., Galimskaya V.A., Donchenko I.A. Evaluation of the deformation characteristics of the myocardium in healthy individuals of different age groups by the echocardiographic X-Strain method. *Kardiologiya*. 2012;52(2):65–9. [Russian: Олейников В.Э., Галимская В.А., Донченко И.А. Оценка деформационных характеристик миокарда у здоровых лиц различных возрастных групп эхокардиографическим методом X-Strain. Кардиология. 2012;52(2):65–9]
7. Kosheleva N.A., Meldina Yu.N., Rebrov A.P. Prognostic value of speckl-tracking echocardiography in acute myocardial infarction. *Archive of internal medicine*. 2016;6(5):19–22. [Russian: Кошелева Н.А., Мельдина Ю.Н., Ребров А.П. Прогностическое значение спекл-трекинг эхокардиографии при остром инфаркте миокарда. Архивъ внутренней медицины. 2016;6(5):19–22]
8. Malev E.G., Pankova I.A., Reeva S.V., Tsay N.V., Zemtsovsky E.V. Evaluation of violations of local contractility of the left ventricle in young adults with mitral valve prolapse. *Health, demography, ecology of Finno-Ugric peoples*. 2013;2:41–3. [Russian: Малев Э.Г., Панкова И.А., Реева С.В., Цай Н.В., Земцовский Э.В. Оценка нарушений локальной сократимости левого желудочка у лиц молодого возраста с пролапсом митрального клапана. Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2013;2:41–3]
9. Alekhin M.N. Ultrasound methods for assessment of myocardial deformation and their clinical significance. -M.: Vidar-M; 2012. 88p. [Russian: Алехин М.Н. Ультразвуковые методы оценки деформации миокарда и их клиническое значение. - М.: Видар-М, 2012. - 88с]. ISBN 978-5-88429-164-5
10. Khadzegova A.B., Yushchuk E.N., Gabitova R.G., Sinitsina I.A., Ivanova S.V., Vasyuk Yu.A. Evaluation of systolic function of the left ventricle with ultrasound 2D-strain technology in patients with arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;21(12):7–11. [Russian: Хадзегова А.Б., Ющук Е.Н., Габитова Р.Г., Синицына И.А., Иванова С.В., Васюк Ю.А. Оценка систолической функции левого желудочка с помощью ультразвуковой технологии 2D-стрейн у больных с артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал. 2016;21(12):7–11]
11. Nikiforov V.S., Nikishchenkova Yu.V. Modern Possibilities of Speckle Tracking Echocardiography in Clinical Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(2):248–55. [Russian: Никифоров В.С., Никищенко Ю.В. Современные возможности speckle tracking эхокардиографии в клинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(2):248–55]
12. Murtaza G, Virk HUH, Khalid M, Rahman Z, Sitwala P, Schoondyke J et al. Role of Speckle Tracking Echocardiography in Dilated Cardiomyopathy: A Review. *Cureus*. 2017;9(6):e1372. DOI: 10.7759/cureus.1372
13. Alekhin M.N. Ultrasound methods of evaluation of myocardial deformation and their clinical significance. Clinical significance of the parameters of deformation and rotation of the myocardium (lecture 3). *Ultrasonic and functional diagnostics*. 2012;1:95–114. [Russian: Алехин М.Н. Ультразвуковые методики оценки деформации миокарда и их клиническое значение. Клиническое значение показателей деформации и вращения миокарда (лекция 3). Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2012;1:95–114]
14. Nikiforov V.S., Marsalskaya O.A., Novikov V.I. Echocardiographic evaluation of myocardial deformation in clinical practice: tutorial. -SPb: Kul'tInformPress; 2015. 28p. [Russian: Никифоров В.С., Марсальская О.А., Новиков В.И. Эхокардиографическая оценка деформации миокарда в клинической практике: учебное пособие. - СПб.: КультИнформПресс, 2015. 28с]. ISBN 978-5-8392-0503-1
15. Muraru D, Niero A, Rodriguez-Zanella H, Cherata D, Badano L. Three-dimensional speckle-tracking echocardiography: benefits and limitations of integrating myocardial mechanics with three-dimensional imaging. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2018;8(1):101–17. DOI: 10.21037/cdt.2017.06.01
16. Trache T, Stöbe S, Tarr A, Pfeiffer D, Hagendorff A. The agreement between 3D, standard 2D and triplane 2D speckle tracking: effects

- of image quality and 3D volume rate. *Echo Research and Practice*. 2014;1(2):71–83. DOI: 10.1530/ERP-14-0025
17. Khan SG, Klettas D, Kapetanakis S, Monaghan MJ. Clinical utility of speckle-tracking echocardiography in cardiac resynchronization therapy. *Echo Research and Practice*. 2016;3(1):R1–11. DOI: 10.1530/ERP-15-0032
18. Chang S-N, Lai Y-H, Yen C-H, Tsai C-T, Lin J-W, Bulwer BE et al. Cardiac Mechanics and Ventricular Twist by Three-Dimensional Strain Analysis in Relation to B-Type Natriuretic Peptide as a Clinical Prognosticator for Heart Failure Patients. *PLoS ONE*. 2014;9(12):e115260. DOI: 10.1371/journal.pone.0115260
19. Nagata Y, Wu VC-C, Otsuji Y, Takeuchi M. Normal range of myocardial layer-specific strain using two-dimensional speckle tracking echocardiography. *PLOS ONE*. 2017;12(6):e0180584. DOI: 10.1371/journal.pone.0180584
20. Kalinkina TV, Lareva N.V., Chistyakova M.V. Modern methods of diagnosing diastolic dysfunction of the left ventricle in patients with essential hypertension. *Transbaikal Medical Bulletin*. 2016;2:115–20. [Russian: Калинкина Т.В., Ларева Н.В., Чистякова М.В. Современные методы диагностики диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью. *Забайкальский медицинский вестник*. 2016;2:115–20]
21. Chevplyanskaya O.N., Dudarev M.V., Mel'nikov A.V. Longitudinal strain of the left ventricle and coronary blood flow in patients with high normal blood pressure. *Arterial Hypertension*. 2016;22(3):282–90. [Russian: Чевплянская О.Н., Дударев М.В., Мельников А.В. Продольная деформация левого желудочка и состояние коронарного кровотока у пациентов с высоким нормальным артериальным давлением. *Артериальная гипертензия*. 2016;22(3):282–90]
22. Amarzhargal B., Beresten N.F., Tkachenko S.B. Deformation parameters of hypertrophied left ventricular myocardium in arterial hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2008;7(3):8–13. [Russian: Амаржаргал Б., Берестень Н.Ф., Ткаченко С.Б. Деформационные свойства гипертрофированного миокарда левого желудочка сердца при артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008;7(3):8–13]
23. Loskutova A.S., Saidova M.A., Shitov V.N., Rogoz A.N. Echocardiographic evaluation of right ventricular dysfunction in comparison with left ventricle in patients with essential hypertension. *Russian Heart Journal*. 2013;12(5):316–9. [Russian: Лоскутова А.С., Саидова М.А., Шитов В.Н., Рогоза А.Н. Эхокардиографическая оценка дисфункции правого желудочка сердца в сравнении с левым у пациентов с гипертонической болезнью. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2013;12(5):316–9]
24. Ancona R, Comenale Pinto S, Caso P, D'Andrea A, Di Salvo G, Arenga F et al. Left Atrium by Echocardiography in Clinical Practice: From Conventional Methods to New Echocardiographic Techniques. *The Scientific World Journal*. 2014;2014:451042. DOI: 10.1155/2014/451042
25. Goudar SP, Baker GH, Chowdhury SM, Reid KJ, Shirali G, Scheurer MA. Interpreting measurements of cardiac function using vendor-independent speckle tracking echocardiography in children: a prospective, blinded comparison with catheter-derived measurements. *Echocardiography*. 2016;33(12):1903–10. DOI: 10.1111/echo.13347
26. Tuayeva Z.R., Kirichenko T.I. Clinical significance of myocardial strain indices in CAD patients (literature review). *Bulletin of new medical technologies. Digital edition*. 2014;1:164. [Russian: Туяева З.Р., Кириченко Т.И. Клиническое значение показателей деформации миокарда у пациентов ИБС (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2014;1:164]
27. Petrova E.B. Possibilities of the VVI technique in assessing the systolic function of the left ventricle and all its segments. *Modern technologies in medicine*. 2013;5(4):56–63. [Russian: Петрова Е.Б. Возможности методики VVI в оценке показателей систолической функции левого желудочка и всех его сегментов. *Современные технологии в медицине*. 2013;5(4):56–63]
28. Molodan A.V., Fushetey I.M., Ivashchuk V.A. Strain of the left ventricle myocardium in patients with coronary artery disease with moderate dilatation of the left ventricle cavity, not complicated by myocardial infarction. *Zaporozhye Medical Journal*. 2014;1(82):37–9. [Russian: Молодан А.В., Фуштей И.М., Ивашук В.А. Деформация миокарда левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца с умеренной дилатацией полости левого желудочка, не осложненной инфарктом миокарда. *Запорожский медицинский журнал*. 2014;1(82):37–9]
29. Kercheva M.A., Ryabova T.R., Ryabov V.V., Karpov R.S. The dynamics of standard and 2D speckle tracking echocardiography in patients with acute primary anterior myocardial infarction with ST segment elevation. *Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2016;31(2):43–7. [Russian: Керчева М.А., Рябова Т.Р., Рябов В.В., Карпов Р.С. Динамика показателей стандартной и 2D speckle tracking эхокардиографии у пациентов с острым первичным передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Сибирский медицинский журнал (г. Томск)*. 2016;31(2):43–7]
30. Zhang KW, French B, May Khan A, Plappert T, Fang JC, Sweitzer NK et al. Strain Improves Risk Prediction Beyond Ejection Fraction in Chronic Systolic Heart Failure. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3(1):e000550. DOI: 10.1161/JAHA.113.000550
31. Shakhova E.B., Shakhov B.E., Budkina M.L., Fedorova M.V. Experience of application of the Velocity Vector Imaging program for evaluation of systolic function of the left ventricle in healthy volunteers and patients with dilated cardiomyopathy. *Modern technologies in medicine*. 2012;(3):78–81. [Russian: Шахова Е.Б., Шахов Б.Е., Будкина М.Л., Федорова М.В. Опыт применения программы Velocity Vector Imaging для оценки систолической функции левого желудочка у здоровых добровольцев и пациентов с дилатационной кардиомиопатией. *Современные технологии в медицине*. 2012;3:78–81]
32. Bokeria O.L., Shadaniya Ya.R., Averina I.I., Mironenko M.Yu., Dontsova V.I., Soboleva N.N. The use of the myocardial strain indices to select patients for cardiac resynchronization therapy. *Annals of arrhythmology*. 2011;8(1):30–4. [Russian: Бокерия О.Л., Шадания Я.Р., Аверина И.И., Мироненко М.Ю., Донцова В.И., Соболева Н.Н. Использование показателей деформации миокарда в отборе пациентов на сердечную ресинхронизирующую терапию. *Анналы аритмологии*. 2011;8(1):30–4]
33. Kurlianskaya E.K., Ostrovsky Yu. P., Trophimova T.A., Ratchok L.V., Denisevitch T.L., Semyonova N.V. Possibilities of noninvasive evaluation of strain properties of the myocardium. *Eurasian cardiology journal*. 2013;2:61–5. [Russian: Курлянская Е.К., Островский Ю.П., Трофимова Т.А., Рачок Л.В., Денисевич Т.Л., Семенова Н.В. Возможности неинвазивной оценки деформационных свойств миокарда. *Евразийский кардиологический журнал*. 2013;2:61–5]
34. Stavenchuk TV, Kosmachova E.D., Shelestova I.A., Barbuhatty K.O., Porhanov V.A. Speckle tracking echocardiography as a predictor of heart rejection in patients after orthotopic cardiac transplantation. *Creative Cardiology*. 2015;3:56–66. [Russian: Ставенчук Т.В., Космачева Е.Д., Шелестова И.А., Барбухатты К.О., Порханов В.А. Оценка предикторов отторжения миокарда у пациентов после ортотопической трансплантации сердца с помощью трансторакальной эхокардиографии и методики speckle tracking echocardiography. *Креативная кардиология*. 2015;3:56–66]. DOI: 10.15275/kreatkard.2015.03.05
35. Buggey J, Alenezi F, Yoon HJ, Phelan M, DeVore AD, Khouri MG et al. Left ventricular global longitudinal strain in patients with heart failure with preserved ejection fraction: outcomes following an acute heart failure hospitalization: LV GLS in Acute HFpEF. *ESC Heart Failure*. 2017;4(4):432–9. DOI: 10.1002/ehf2.12159
36. Morris DA, Ma X-X, Belyavskiy E, Aravind Kumar R, Kropf M, Kraft R et al. Left ventricular longitudinal systolic function analysed by 2D speckle-tracking echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. *Open Heart*. 2017;4(2):e000630. DOI: 10.1136/openhrt-2017-000630

Поступила 20.08.18 (Received 20.08.18)

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



Бисопролол / Периндоприл

Новый препарат

БИСОПРОЛОЛ
+
ПЕРИНДОПРИЛ



1 таблетка
в день

Артериальная гипертензия

Стабильная ишемическая болезнь сердца

Стабильная хроническая сердечная недостаточность

*Одна таблетка вместо двух

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПРЕСТИДОЛ®

[illegible]

АО «Сбербанк России» в Москве: ул. Дзержинского, 34. Тел.: (495) 037 0700, факс: (495) 037 0701, my.sberbank@yandex.ru

Материал предназначен для специалистов

